Haemorrhage alleviation with tranexamic acid - Intestinal system

Réduction des hémorragies par administration d'acide tranexamique – Système intestinal

Utilisation de l'acide tranexamique dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales : étude internationale randomisée, en double insu et contrôlée par placebo

PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE

[Version internationale générique]

Numéro de protocole : ISRCTN11225767

	NUMÉRO	DATE
VERSION DÉFINITIVE	1.0	26/11/2012
MODIFICATION (le cas échéant)		

RÉSUMÉ

TITRE COMPLET DE L'ETUDE	Utilisation de l'acide tranexamique dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales : étude internationale randomisée, en double insu et contrôlée par placebo		
TITRE ABREGE	**H**aemorrhage **AL**leviation with **T**ranexamic acid – **I**n**T**estinal system (Réduction des hémorragies par administration d'acide tranexamique – système intestinal)		
ACRONYME DE L'ETUDE	HALT-IT		
NUMERO DE PROTOCOLE	ISRCTN11225767		
NUMERO EUDRACT	2012-003192-19	CLINICAL TRIALS.GOV	NCT01658124

CONTEXTE : Les saignements gastro-intestinaux (GI) sont une urgence médicale courante à l'origine d'une importante mortalité dans le monde entier. Les causes habituelles des saignements dans les voies digestives supérieures sont les ulcères gastro-duodénaux, les varices œsophagiennes et une affection érosive des muqueuses. Les saignements aigus dans les voies digestives supérieures représentent environ 60 000 hospitalisations par an au Royaume-Uni. Ils sont la cause du décès d'environ 10% de ces patients. Les saignements dans les voies digestives inférieures correspondent à 15 000 hospitalisations annuelles, avec 15% de décès. Les saignements gastro-intestinaux sont également fréquents dans les pays à revenus faibles et moyens, où les patients sont habituellement jeunes et pauvres. Les varices sont une source fréquente des saignements. Des saignements ultérieurs se produisent chez environ 10% des patients atteints de saignements dont l'origine n'est pas variqueuse, et jusqu'à 25% de ceux atteints de saignements variqueux. La mortalité est quatre fois plus élevée chez les patients ayant des saignements ultérieurs.

La fibrinolyse peut jouer un rôle important dans les saignements gastro-intestinaux et les saignements ultérieurs en raison de la rupture prématurée de caillots sanguins sur le site des saignements. L'acide tranexamique (TXA) diminue la dissolution des caillots sanguins en bloquant l'action de la plasmine. Un examen systématique de l'effet du TXA chez les patients devant subir une intervention chirurgicale montre que celui-ci réduit la probabilité d'une transfusion sanguine d'environ un tiers (RR=0,62, 95% IC, soit 0,58 contre 0,65), sans que l'on constate une augmentation du risque d'événement thromboembolique. L'essai CRASH-2 a montré que l'administration précoce de TXA réduit la mortalité consécutive à des saignements (RR=0,85, 95% IC, soit 0,76 contre 0,96), de même que la mortalité toutes causes confondues (RR=0,91, 95% IC 0,85 contre 0,97) chez les patients traumatisés, sans augmentation de la fréquence d'événements thromboemboliques. Un examen systématique des essais cliniques sur le TXA en cas de saignements des voies digestives supérieures indique une réduction du risque de décès avec le TXA (RR=0,61, 95% IC, 0,42 contre 0,89) compte tenu, toutefois, de la médiocre qualité des essais et du manque de précision des estimations. Tous les essais sauf un ont été exécutés avant l'utilisation de l'endoscopie et des inhibiteurs de la pompe à protons, et ils étaient de trop faible envergure pour que l'on pût évaluer l'effet du TXA sur les événements thromboemboliques. Pour ces raisons, nous pensons que l'efficacité et la sécurité du TXA dans le traitement des saignements gastro-intestinaux sont incertaines et qu'il convient de mettre en œuvre un essai randomisé et contrôlé de qualité.

OBJECTIF : L'essai HALT-IT déterminera l'effet de l'administration précoce de TXA sur la mortalité, la morbidité (saignements ultérieurs, événements vasculaires non mortels), les transfusions sanguines, les interventions chirurgicales et l'état de santé des patients souffrant de saignements gastro-intestinaux aigus.

ISSUE PRINCIPALE : L'issue principale est la mort à l'hôpital dans un délai de 28 jours suivant la randomisation (la mortalité liée à une cause spécifique sera également enregistrée).

ISSUES SECONDAIRES :

a) Saignements ultérieurs
b) Nécessité d'intervention chirurgicale ou radiologique
c) Transfusion de produit sanguin

d) Événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde)
e) Autres complications (événement cardiaque significatif, septicémie, pneumonie, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, convulsions)
f) Degré d'autonomie du patient mesuré par l'indice de Katz (autonomie dans les activités quotidiennes)
g) Nombre de jours passés dans une unité de soins intensifs ou pour malades hautement dépendants

CONCEPTION DE L'ESSAI :

ESSAI PRAGMATIQUE, RANDOMISE, EN DOUBLE INSU ET CONTROLE PAR PLACEBO CONDUIT SUR 8 000 PATIENTS ATTEINTS D'IMPORTANTS SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX.

DIAGNOSTIQUE ET CRITERES D'INCLUSION/EXCLUSION :

ADULTES ATTEINTS DE SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX SIGNIFICATIFS AIGUS DANS LES VOIES DIGESTIVES SUPERIEURES OU INFERIEURES. LE DIAGNOSTIQUE DE SAIGNEMENTS SIGNIFICATIFS EST CLINIQUE MAIS IL PEUT INCLURE DES PATIENTS ATTEINTS D'HYPOTENSION, DE TACHYCARDIE OU CEUX DEVANT VRAISEMBLABLEMENT ETRE TRANSFUSES, OU SUR LESQUELS IL CONVIENT DE PRATIQUER EN URGENCE UNE ENDOSCOPIE OU UNE INTERVENTION CHIRURGICALE. LE CRITERE FONDAMENTAL D'ELIGIBILITE EST L'« INCERTITUDE » DU CLINICIEN RESPONSABLE QUANT A L'ADMINISTRATION OU NON D'ACIDE TRANEXAMIQUE CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX. SI LE CLINICIEN CONSIDERE QU'IL Y A UNE INDICATION/CONTRE-INDICATION CLAIRE D'ADMINISTRATION D'ACIDE TRANEXAMIQUE, LE PATIENT NE DOIT PAS ETRE RANDOMISE. IL N'Y A PAS DE CRITERES PREDETERMINES D'EXCLUSION.

PRODUIT A TESTER, TRAITEMENT TEMOIN, DOSE ET MODE D'ADMINISTRATION :

UNE DOSE DE CHARGE D'ACIDE TRANEXAMIQUE (1 GRAMME PAR INJECTION INTRAVEINEUSE) OU DE PLACEBO (CHLORURE DE SODIUM A 0,9%) SERA ADMINISTREE DES QUE POSSIBLE APRES LA RANDOMISATION, PUIS SUIVIE D'UNE PERFUSION INTRAVEINEUSE DE 3 GRAMMES DE TXA OU DE PLACEBO (CHLORURE DE SODIUM A 0,9%) SUR 24 HEURES.

CADRE :

LA COORDINATION DE CET ESSAI EST ASSUREE PAR L'UNITE D'ESSAIS CLINIQUES DE LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE (UNIVERSITE DE LONDRES). IL EST CONDUIT DANS DES HOPITAUX DU MONDE ENTIER.

DUREE DU TRAITEMENT ET PARTICIPATION :

LES PATIENTS ADMISSIBLES SERONT RANDOMISES DES QUE POSSIBLE. LA DOSE DE CHARGE SERA ADMINISTREE IMMEDIATEMENT APRES LA RANDOMISATION ET LA DOSE D'ENTRETIEN IMMEDIATEMENT APRES CELLEDE CHARGE, SUR 24 HEURES. LA PARTICIPATION PRENDRA FIN AU MOMENT DE LA SORTIE DE L'HOPITAL OU AURA EU LIEU LA RANDOMISATION, DU DECES OU 28 JOURS APRES LA RANDOMISATION, SELON LE PREMIER TERME ATTEINT.

CRITERES D'EVALUATION :

TOUS LES PATIENTS AFFECTES PAR RANDOMISATION AU GROUPE DE TRAITEMENT PAR ADMINISTRATION D'ACIDE TRANEXAMIQUE SERONT COMPARES AVEC CEUX RECEVANT UN PLACEBO, INDEPENDAMMENT DU FAIT QU'ILS REÇOIVENT OU NON LE TRAITEMENT CORRESPONDANT AU GROUPE AUQUEL ILS AURONT ETE AFFECTES (ANALYSE EN « INTENTION DE TRAITEMENT »).

PHASE CLINIQUE	3
DEBUT PREVU DE L'ESSAI	2 janvier 2013
DATE PREVUE DU RECRUTEMENT DU DERNIER PATIENT	30 novembre 2016

TABLE

ODUCTION 4
1.1 NÉCESSITÉ D'UN ESSAI 6
1.2 L'ACIDE TRANEXAMIQUE ET SON EFFET SUR LES HEMORRAGIES 6
1.3 EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE 6
1.4 OBJECTIF
2. CONCEPTION DE L'ESSAI 7
2.1 VUE D'ENSEMBLE DE L'ESSAI 8
2.2 CADRE 8
2.3 NOMBRE NÉCESSAIRE DE PATIENTS 8
2.4 RECRUTEMENT D'INVESTIGATEURS COLLABORATEURS 8
2.5INCLUSION 9
2.6 CONSENTEMENT ET CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES 9
2.7 RANDOMISATION 10
2.8 TRAITEMENT 101
2.8.1 CHOIX DE DOSE 11
2.8.2 FABRICATION DU MÉDICAMENT, MISE À L'INSU ET FOURNITURE DU TRAITEMENT À L'ESSAI 11
2.8.3 ADMINISTRATION DU TRAITEMENT À L'ESSAI 12
2.8.4 AUTRES TRAITEMENTS DES HÉMORRAGIES GASTRO-INTESTINALES 12
2.9 EFFETS SECONDAIRES 12
2.10 LEVÉE DE L'INSU 13
2.11 MESURE DES RÉSULTATS 13
2.12 COLLECTE DES DONNÉES 14
2.13 CONTRÔLE 15
2.14 FIN DE L'ESSAI POUR LES PARTICIPANTS 15
2.15 ANALYSE 15
3. ORGANISATION DE L'ESSAI ET RESPONSABILITÉS ASSOCIÉES 16
3.1 SPONSORING ET GESTION DE L'ESSAI 16
3.2 INDEMNISATION 16
3.3 ÉLABORATION DU PROTOCOLE 16
3.4 COMITÉ INDÉPENDANT DE CONTROLE DES DONNÉES (DMC) 16
3.5 COMITÉ DE PILOTAGE DE L'ESSAI 17
3.6 RESPONSABILITÉS DES COLLABORATEURS 17
3.7 RESPONSABILITÉS DU GROUPE DE GESTION DE L'ESSAI (TMG) ET DU CENTRE DE COORDINATION DE L'ESSAI (TCC) 18
3.8 ENTRÉE EN CONTACT AVEC LE TCC EN CAS D'URGENCE 18
3.9 PUBLICATION ET DIFFUSION DES RÉSULTATS 18
3.10 FINANCEMENT 19
4.ABRÉVIATIONS UTILISÉES 20
5. RÉFÉRENCES 21
6. ANNEXES 22

1. INTRODUCTION

Les saignements gastro-intestinaux (GI) sont une urgence médicale courante à l'origine d'une importante mortalité dans le monde entier. Les saignements gastro-intestinaux aigus représentent environ 60 000 hospitalisations par an au Royaume-Uni. Ils sont la cause du décès d'environ 10 % de ces patients.[1, 2] Les saignements dans les voies digestives inférieures correspondent à 15 000 hospitalisations annuelles, avec 15 % de décès.[3] Les saignements gastro-intestinaux sont également fréquents dans les pays à revenus faibles et moyens et où les patients sont habituellement jeunes et avec de très faibles revenus.

Les causes habituelles des hémorragies graves dans les voies digestives supérieures dans les pays à revenus élevés sont les ulcères (40 %) et les varices oesophagiennes (11 %).[2] Dans les pays à revenus faibles et moyens les hémorragies variqueuses sont spécialement fréquentes (45 %), tandis que les ulcères peptiques représentent environ 30 % des cas. En Afrique sub-saharienne, la schistosomiase est une importante cause d'hypertension portale, soit environ 130 000 décès annuels par hématémèse.[4] Malgré l'amélioration de la prise en charge des saignements dans les voies digestives supérieures au cours des vingt dernières années, la mortalité reste élevée. Dans une étude récemment conduite au Royaume-Uni, le taux de létalité correspondant aux nouvelles présentations à l'hôpital est de 7 %, et il monte à 26 % pour les patients déjà hospitalisés pour une autre pathologie.[2, 5]

Un important indicateur de mortalité chez les patients atteints de saignements des voies digestives supérieures sont les saignements ultérieurs, qui se produisent dans environ 10 % des hémorragies non variqueuses et 25 % les hémorragies variqueuses.[7, 8] Une étude portant sur des patients atteints d'ulcères gastro-duodenaux[9] a permis d'établir que plus de la moitié des saignements ultérieurs se produisent dans un délai de 24 heures après le début du traitement initial. Les taux de saignements ultérieurs n'ont pas significativement évolué au cours des 15 dernières années[2, 10, 11], et la recherche actuelle devra se concentrer sur l'amélioration de ce résultat.[10]

Les principales causes de saignements dans les voies digestives inférieures sont les diverticulites, les colites et les cancers.[12] La mortalité consécutive à des hémorragies dans les voies digestives basses est inférieure à 5 %, mais atteint environ 20 % chez les patients présentant une hémorragie lors de leur admission à l'hôpital pour d'autres raisons.[13] La plupart de ces cas, qui se produisent chez des sujets âgés, sont fréquemment associés à l'utilisation de médicaments anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS).[3, 14]

Des informations complémentaires pour chaque pays à l'appui de la logique de cette étude sont disponibles à l'Appendice 5 du présent Protocole.

L'acide tranexamique (TXA) est habituellement administré aux patients avant une intervention chirurgicale ou pendant celle-ci afin de réduire le saignement, et donc d'éviter une transfusion sanguine. Un examen systématique des essais cliniques randomisés et contrôlés du TXA chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale[15] montre que celui-ci réduit la probabilité de transfusion sanguine d'environ un tiers (RR=0,62, 95% CI, 0,58 contre 0,65), sans que l'on relève de signe d'une augmentation du risque d'événements thromboemboliques.

Il a été démontré que le TXA réduit le taux de mortalité des patients traumatisés atteints d'hémorragies. L'essai clinique CRASH-2, avec 20 211 patients recrutés dans les hôpitaux de 40 pays, montre que l'administration de TXA dans un délai de 8 heures après un accident réduit l'incidence de décès consécutifs à des hémorragies (RR=0,85, 95% CI, 0,76 contre 0.96), et celle des décès en général (RR=0,91, 95% CI, 0,85 contre 0,97) par comparaison avec un placebo, sans que l'on observe une apparente augmentation du nombre d'événements thromboemboliques.[16] Parmi les patients traités très tôt après un accident, la réduction du taux de mortalité est encore plus importante chez ceux à qui on a administré du TXA.[17] Une analyse du rapport coût-efficacité révèle que l'administration de TXA aux patients traumatisés atteints d'hémorragies présente un ratio coût-efficacité élevé.[18] En conséquence des résultats de l'essai clinique CRASH-2, le TXA a été intégré dans les protocoles de traitement des patients traumatisés dans le monde entier ; il a été inscrit sur la Liste des médicaments essentiels de l'OMS.[19]

Savoir que le TXA réduit les hémorragies au cours des interventions chirurgicales et la mortalité des patients traumatisés présentant des saignements augmente la probable efficacité de celui-ci en cas de saignements gastro-intestinaux. Un examen systématique de l'administration de TXA a été effectué en cas d'hémorragie des voies gastro-intestinales supérieures identifiés dans sept essais cliniques.[20] Bien que l'on ait observé une importante réduction du risque de décès (RR=0,61, 95% CI, 0,42 contre 0,89) et de la probabilité d'intervention chirurgicale (RR=0,62, 95% CI, 0,35 contre 1,09) chez des patients sous TXA, la qualité de ces essais cliniques n'en a pas moins été médiocre et les estimations imprécises. Seul l'un de ces essais cliniques a utilisé une méthode adéquate de dissimulation. Dans tous les essais

cliniques sauf un on observe une large utilisation de l'endoscopie thérapeutique et des inhibiteurs de la pompe à protons. En outre, les essais cliniques ne sont pas d'une taille suffisante pour évaluer l'effet du TXA sur les événements thromboemboliques. Pour ces raisons, l'efficacité et la sécurité d'emploi du TXA en cas d'hémorragies gastro-intestinales sont incertaines, et il n'est pas utilisé systématiquement à fins de traitement. Dans un audit britannique de 2007, moins de 1% des patients atteints d'hémorragies gastro-intestinales ont reçu du TXA.[5] Le TXA n'est pas mentionné dans deux récents documents internationaux de consensus concernant la prise en charge des saignements gastro-intestinaux (Recommandations concernant le consensus international 2010 à propos de *patients présentant des hémorragies gastro-intestinales supérieures non variqueuses*[21] et le Consensus du *Groupe de travail Asie-Pacifique* pour 2011 *concernant les hémorragies gastro-intestinales supérieures non variqueuses* [22]), ni dans les Directives 2012 de l'Institut nation britannique pour l'excellence de la santé et de la clinique (NICEm UK National Institute for Health and Clinical Excellence) en cas d'importants saignements gastro-intestinaux supérieurs.[23]

1.1 NÉCESSITÉ D'UN ESSAI CLINIQUE

L'essai clinique HALT-IT aidera à déterminer s'il convient ou non d'utiliser le TXA dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales. Si le TXA réduit la mortalité des patients atteints de saignements gastro-intestinaux, la portée mondiale en sera considérable. Le TXA pourrait aussi réduire la nécessité de transfusions. Le sang est une ressource rare et comporte un risque de transmission d'infections lors de transfusions.

Les résultats de l'essai clinique seront diffusés dans des revues médicales contrôlées par des pairs, à l'occasion de présentations faites dans le cadre de conférences et dans celui de l'examen systématiquement mis à jour des traitements des hémorragies gastro-intestinales. Il apparaît qu'il est davantage probable que les hôpitaux participant à des essais cliniques multicentriques mettent en œuvre les résultats d'essai cliniques.[24] Pour cette raison, un essai clinique international multicentrique comme l'essai clinique HALT-IT pourrait décisivement influencer les pratiques cliniques. Et l'important réseau de sites collaborateurs permettra de garantir la diffusion mondiale des résultats.

1.2 L'ACIDE TRANEXAMIQUE ET SON EFFET SUR LES HÉMORRAGIES

En cas d'hémostase normale, la coagulation intervient rapidement sur le site d'un vaisseau sanguin endommagé, formant un caillot sanguin stable de fibrine. Cependant, les enzymes fibrinolytiques du sang peuvent réduire la stabilité du caillot et aggraver le saignement.[25] Le TXA, qui bloque les enzymes fibrinolytiques, peut ainsi favoriser la capacité de formation de caillots sanguins stables.

La fibrinolyse peut jouer un important rôle dans les saignements gastro-intestinaux en raison de la rupture prématurée des caillots sanguins de fibrine sur le site d'un saignement.[26, 27] Des études ont montré que beaucoup de patients atteints d'importantes hémorragies gastro-intestinales présentent des niveaux élevés de produits de dégradation de la fibrine (un marqueur substitut de la fibrinolyse) et que ce phénomène est associé à des résultats médiocres.[26, 27] La fibrinolyse peut aussi accroître le risque de récidive des saignements.

Le TXA réduit la perte de sang et la nécessité de transfusion s'il est administré avant et pendant une intervention chirurgicale ; il augmente aussi les chances de survie en cas d'hémorragie traumatique, spécialement s'il est administré rapidement après l'accident. L'administration précoce chez les patients atteints d'hémorragies gastro-intestinales sévères pourrait peut-être réduire la durée et l'importance des saignements lors de la présentation du malade dans un service hospitalier d'urgences, ainsi que le risque de récidive des saignements du fait de la stabilisation des caillots sanguins sur le site du saignement. La mortalité pourrait s'en trouver réduite de même que la nécessité de transfusion sanguine.

1.3 EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE

L'examen systématique de l'utilisation de TXA dans le cadre d'interventions chirurgicales ne démontre pas l'incidence d'événements thromboemboliques chez les patients traités avec du TXA lors de l'essai clinique CRASH-2.[16, 17] En effet, ils se produits moins de décès consécutifs à des occlusions vasculaires chez les patients à qui du TXA avait été administré (RR=0,69, 95% CI, 0,44 contre 1,07), et l'on a observé une réduction statistiquement significative des infarctus du myocarde, fatals ou non (RR=0,64, 95% CI, 0,42 contre 0,97). Nous ne savons pas si le TXA augmente ou diminue le risque d'événements thromboemboliques chez les patients atteints d'hémorragies gastro-intestinales. Peu nombreux, les essais cliniques exécutés à ce jour ne suffisent pas à évaluer l'effet du TXA sur ces résultats.[20]

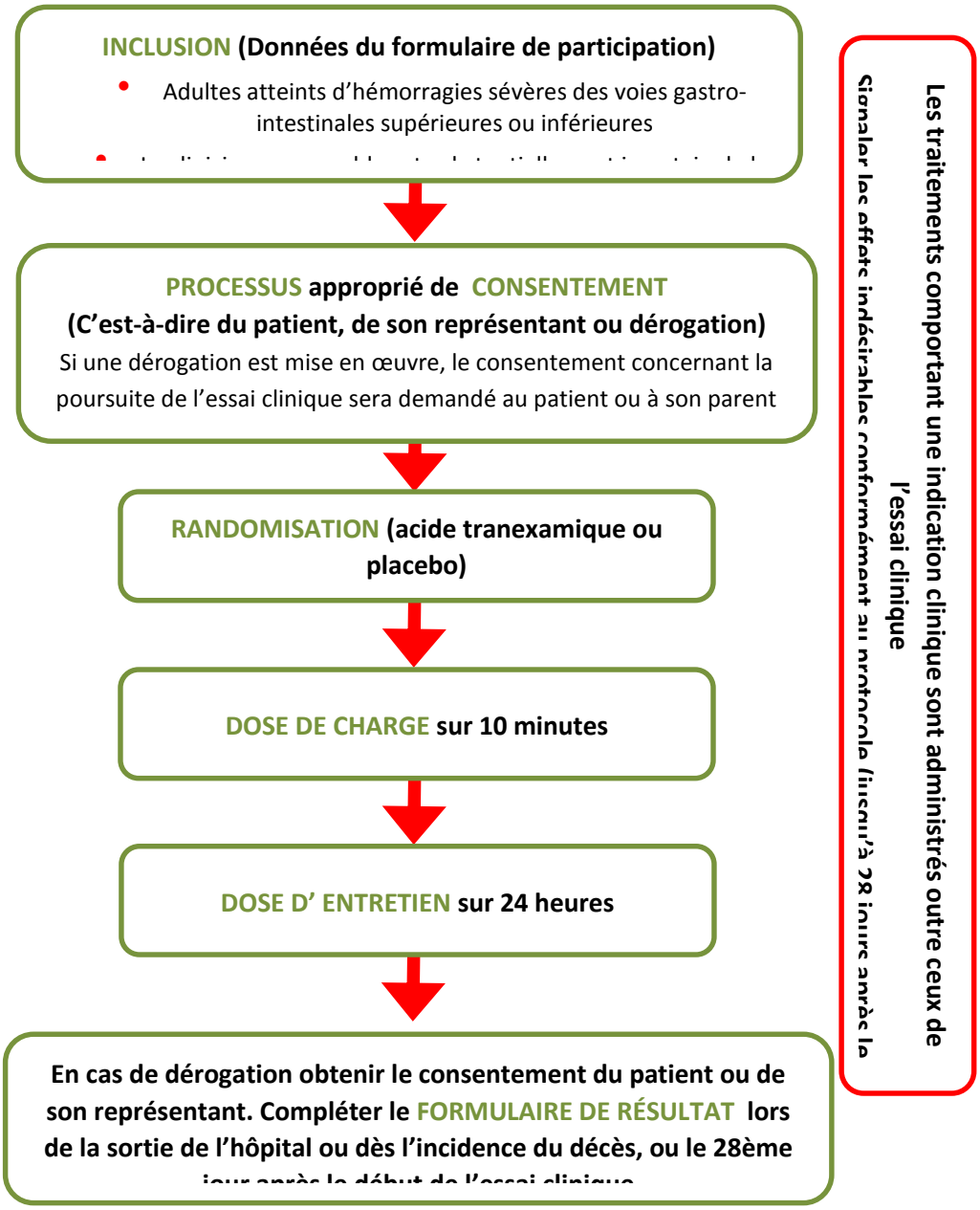
Le TXA n'est pas un médicament nouveau. Les événements indésirables sont rares ; ils se manifestent ordinairement sous forme de nausée ou de diarrhée, ou entraînent parfois des réactions orthostatiques.[28] Ces symptômes sont fréquemment associés aux saignements gastro-intestinaux. Les études observationnelles tendent à montrer qu'une forte dose de TXA est associée à un risque accru de crises convulsions chez les patients subissant une intervention chirurgicale cardiaque.[29–32] Les doses de TXA utilisées dans ces études (doses totales de 7,5g à 20g) sont beaucoup plus fortes que celles proposées dans l'essai clinique HALT-IT (4g). Une association entre le TXA et les convulsions n'a pas été confirmée dans les essais cliniques randomisés.

1.4 OBJECTIF

L'essai clinique HALT-IT fournira une preuve fiable du fait que l'administration précoce de TXA réduit ou non la mortalité ainsi que d'autres résultats cliniques chez des patients atteints d'hémorragies gastro-intestinales sévères.

2. Conception de l'essai clinique

2.1 VUE D'ENSEMBLE



L'essai clinique HALT-IT est un essai clinique important, pragmatique, randomisé, en double insu et contrôlé par placebo visant à quantifier les effets de l'administration précoce de TXA sur la mortalité, les transfusions sanguines et autres résultats pertinents. Environ huit mille adultes, atteints de sévères hémorragies dans les voies gastro-intestinales supérieures ou inférieures et remplissant les critères d'inclusion, seront randomisés et recevront du TXA ou un placebo. Les critères d'inclusion sont fondés sur le principe d'incertitude.

La conception pragmatique et le principe d'incertitude : La conception pragmatique nous permettra de découvrir quelle est l'efficacité du traitement dans la pratique courante. Les critères d'inclusion sont fondés sur le principe

d'incertitude, une approche solidement établie de l'inclusion en vue d'essais cliniques.[33] Un patient peut être recruté si, et seulement si le clinicien responsable est substantiellement incertain de la pertinence du traitement à l'essai concernant un patient. En particulier, un patient ne sera pas recruté si le clinicien responsable ou le patient (ou son représentant) sont, pour de quelconques raisons, médicales ou non, raisonnablement certains que l'un des deux traitements attribués (TXA ou placebo) ne conviendrait pas à cet individu en particulier (par comparaison avec un groupe ne recevant pas de traitement ou recevant un autre traitement qui pourrait être proposé). Des informations seront communiquées aux cliniciens, aux patients et à leurs représentants concernant le traitement à l'essai afin qu'ils puissent affiner leur jugement.

Randomisation : Les patients pouvant être inclus seront randomisés dès que possible, et le traitement à l'étude commencé immédiatement. Le Formulaire de participation (Appendice 1) sera utilisé pour évaluer l'inclusion des participants et collecter des informations de base. Le pack de traitement numéroté par ordre progressif, prélevé dans une boîte de huit packs, sera choisi. Une fois le patient randomisé, le résultat obtenu à l'hôpital sera enregistré même si le traitement à l'essai est interrompu ou s'il n'est pas effectivement administré.

Suivi : Aucun test supplémentaire n'est nécessaire, mais un bref Formulaire de résultat (Appendice 2) sera complété à partir des archives médicales dans un délai de 28 jours suivant la randomisation ou lors de la sortie de l'hôpital où aura eu lieu la randomisation ou lors du décès (en fonction de celui de ces événements intervenant en premier lieu). Tout événement défavorable porté à la connaissance de l'investigateur fera l'objet d'un rapport dans un délai de 28 jours suivant la randomisation.

2.2 CADRE

La nature pragmatique de cet essai clinique permettra de recruter des patients provenant d'établissements de soins variés. Les hôpitaux participant seront sélectionnés dans le monde entier. Il n'y a pas de limite du nombre maximum de patients à recruter sur chaque site.

2.3 NOMBRE NÉCESSAIRE DE PATIENTS

Deux facteurs déterminent le nombre de patients nécessaire dans un essai clinique : le taux estimé d'événements et l'importance de l'effet du traitement.

Fréquence estimée d'événements : Les études antérieures des hémorragies gastro-intestinales suggèrent une mortalité globale de 8–16 %.[34] Environ 10 % des patients atteints de saignements gastro-intestinaux meurent à l'hôpital.[2, 5] En fonction de ces estimations, il est raisonnablement possible de prévoir un taux de mortalité moyen de de 10 %.

Importance de l'échantillon et importance (qui devrait être détectable) de l'effet du traitement : À supposer que le taux de mortalité du groupe de contrôle soit de 10 %, dans une étude réunissant 8 000 patients il serait possible à 90 % (test bilatéral où alpha=5 %) de détecter une importante réduction clinique de 25 % (de 10 % à 7,5 %) de la mortalité. L'expérience retirée des essais cliniques CRASH-1 et CRASH-2 suggère que le taux anticipé de perte à suivre (moins de 1 %) n'exercerait pas une grande influence sur le poids de l'étude.

2.4 RECRUTEMENT D'INVESTIGATEURS COLLABORATEURS

Des hôpitaux du monde entier seront recrutés dans le cadre de l'essai clinique, et d'autres sites continueront d'être ajoutés de façon à atteindre la taille adéquate d'échantillon. Les sites collaborateurs et les investigateurs pertinents seront évalués en fonction du nombre de patients pouvant potentiellement être inclus et de leur capacité de conduire l'essai clinique. Avant que l'essai ne commence sur un site, l'Investigateur principal devra convenir de se conformer aux Directives sur les bonnes pratiques cliniques et à la totalité des réglementations pertinentes dans son pays. Toutes les approbations réglementaires et éthiques pertinentes seront mises en oeuvre. Un hôpital ne sera pas considéré comme apte à participer à l'essai clinique HALT-IT si le TXA y est habituellement utilisé dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales.

2.5 INCLUSION

Critères d'inclusion :
Tous les adultes présentant des saignements sévères des voies gastro-intestinales supérieures ou inférieures :

- Dans le cas où le clinicien responsable ne sait pas, substantiellement, s'il convient ou non d'utiliser du TXA
- Dans le cas où le consentement a été obtenu conformément aux procédures approuvées

Le diagnostique d'hémorragies sévères est clinique, mais il peut concerner des patients atteints d'hypotension, de tachycardie ou ceux dont le cas nécessite vraisemblablement une transfusion, une endoscopie ou une intervention chirurgicale en urgence. Le critère fondamental d'inclusion est l' « incertitude » du clinicien responsable concernant l'utilisation ou non de TXA chez un patient en particulier atteints d'hémorragies gastro-intestinales.

Critères d'exclusion :

- Les patients pour lesquels le clinicien responsable considère qu'il existe une indication manifeste en faveur du TXA ne devraient pas être randomisés.
- Les patients pour lesquels le clinicien responsable considère qu'il existe une contre-indication manifeste concernant le TXA ne devraient pas être randomisés (par exemple, une allergie connue au TXA).

Le résumé des caractéristiques produit du TXA [35] et une Brochure de l'investigateur seront fournis aux investigateurs de sorte qu'ils disposent d'informations adéquates pour évaluer le ratio risques-avantages et la pertinence de l'essai clinique pour chaque patient.

2.6 CONSENTEMENT ET CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Les hémorragies gastro-intestinales sévères doivent être traitées en urgence. Dans ces cas-là, la priorité consiste à fournir les soins d'urgence appropriés. Le pronostic vital des patients pouvant être inclus est menacé. Leur état physique, mental et émotionnel peut être affecté par leur perte de sang. En raison de la randomisation et de l'administration de l'essai un traitement sera entrepris dès que possible en cas de soupçon de saignements gastro-intestinaux importants. Dans cette situation, le processus de consentement nécessite qu'une attention particulière soit portée aux exigences réglementaires applicables, à l'adhésion aux exigences de la Conférence internationale sur l'harmonisation des bonnes pratiques cliniques (ICH-GCP, International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice) et à celles de la Déclaration d'Helsinki.

Information préalable : Compte tenu de son état clinique et de son degré de détresse, le patient et, s'il est présent, son parent aussi, recevra de quelques informations concernant l'essai clinique. Le médecin responsable expliquera au patient, et à son parent, qu'il recevra les traitements habituellement donnés en urgence en cas de saignements gastro-intestinaux, mais encore qu'outre ceux-ci, s'ils sont d'accord, le patient sera recruté dans le cadre d'une étude visant à améliorer le traitement des patients atteints de cette affection. Il leur sera expliqué que l'étude est conduite afin de déterminer si l'utilisation d'un médicament du nom d'acide tranexamique peut aider les patients atteints d'hémorragies gastro-intestinales. Le patient/parent sera informé du fait que le patient recevra toutes les 24 heures une perfusion intraveineuse d'acide tranexamique ou un médicament factice (un liquide ne contenant pas d'acide tranexamique). Le médecin expliquera que l'on a montré que l'acide tranexamique améliore les résultats chez les patients atteints d'autres types de saignements sévères et que tandis que nous espérons qu'il améliore aussi les conditions de rétablissement après une hémorragie gastro-intestinale, nous n'avons pas actuellement de certitude à ce sujet. Une courte brochure d'information sera fournie (Appendice 3a). Si le patient ou le parent s'oppose à l'inclusion du patient dans l'essai clinique, ses vues seront respectées.

Le processus de communication des informations et d'obtention du consentement dépendra de la nécessité d'une intervention clinique urgente et de l'état physique, mental et émotionnel du patient. Les facteurs susceptibles de faire obstacle à la prise de décision du patient, y compris un niveau altéré de conscience consécutif à une importante perte de sang ou des facteurs de comorbidité (par ex. un dysfonctionnement hépatique), seront pris en considération. Par ailleurs, la disponibilité d'un représentant personnel et sa capacité de prendre une décision au nom du patient devront aussi être prises en considération. L'approche permettant au patient d'influencer le plus possible le processus décisionnel sans pour autant mettre sa vie en danger sera celle utilisée.

a) Le patient est parfaitement capable : Le patient sera approché au moment du diagnostique. La Notice d'information (Appendice 3c) sera communiquée, l'étude discutée avec le patient et un consentement écrit obtenu (Appendice 3d). Si le patient est incapable de lire ou d'écrire, alors la notice d'information pourra lui être lue et il/elle pourra alors apposer une croix ou l'empreinte de son pouce sur le formulaire de consentement. Dans ce cas, un témoin qui N'EST PAS associé à l'essai clinique devra donner une signature complète confirmant la croix ou l'empreinte.

b) La capacité mentale du patient est détériorée et un représentant personnel ou professionnel est disponible : des informations seront communiquées au patient compte tenu de son degré de handicap mental. Tout refus du patient sera respecté, et dans ce cas il ne sera pas recruté.

Si un Représentant personnel (PeR) bien informé des valeurs et croyances du patient est disponible, la Notice d'information sera communiquée (Appendice 3c). Une opportunité de poser des questions sera ménagée et un consentement écrit sera obtenu (Appendice 3d). Si le PeR est incapable de lire ou d'écrire, alors la notice d'information pourra lui être lue et il apposera une marque (croix ou empreinte de pouce) sur le formulaire de consentement. Dans ce cas, un témoin qui N'EST PAS associé à l'essai clinique devra donner une signature complète confirmant la croix ou l'empreinte.

S'il n'y a pas de PeR disponible et si le patient est incapable de donner un consentement éclairé qui soit valide, alors il sera possible de demander son consentement à un médecin indépendant ou à un autre membre du personnel du site autorisé à remplir ce rôle (idéalement la principale personne s'occupant du malade si elle ne fait pas partie de l'équipe de l'essai clinique) en tant que Représentant professionnel (PrR). Le consentement éclairé donné par un représentant représentera la volonté présumée du patient.

c) La capacité mentale du patient est détériorée et aucun représentant (ni personnel ni professionnel) n'est disponible : Il convient d'informer le patient compte tenu du degré de détérioration de sa capacité mentale. Son refus sera respecté, et dans ce cas Il/elle ne sera pas recruté(e).

L'investigateur et UNE personne indépendante (médecin ou infirmière) ne participant pas au présent essai clinique pourront recruter le patient dans le cadre de l'essai clinique à condition de certifier par écrit dans le dossier médical du patient :

- que celui-ci souffre d'une sévère hémorragie gastro-intestinale ;
- qu'il est incapable de donner son consentement en raison de sa condition médicale ;
- qu'il n'est pas possible de contacter le PeR/PrR du patient afin d'obtenir son consentement, et que
- ni le patient ni son PeR/PrR ni aucun autre membre de sa famille n'ont fait part à l'investigateur d'une quelconque objection au recrutement du patient en tant que participant au présent essai clinique.

Pour les patients recrutés conformément à ce type de procédure de consentement en urgence, le patient ou bien son PeR ou PrR seront informés de ce en quoi consiste l'essai clinique dès que possible et son consentement lui sera demandé concernant la continuation de toute procédure d'essai clinique. Une vue d'ensemble abrégée de la procédure de consentement est fournie dans l'Appendice 3b.

Les exigences du comité d'éthique compétent seront observées à tout moment.

2.7 RANDOMISATION

Des codes de randomisation seront générés et sécurisés par un statisticien indépendant de Sealed Envelope Ltd (UK). Ces codes seront accessibles à une société prestataire d'essais cliniques ayant reçu une certification de bonnes pratiques de fabrication (GMP), qui préparera les packs de traitement conformément à la liste de randomisation. L'inclusion sera déterminée en fonction des informations cliniques habituellement collectées et enregistrées dans le Formulaire de participation à l'essai clinique. Aucun test spécifique à l'essai n'est exigé. Les patients pouvant être inclus seront randomisés dès que possible dans un groupe recevant du TXA ou un placebo : ils recevront le prochain pack portant le numéro suivant le moins élevé et prélevé dans une boîte de huit packs de traitement. Quand toutes les ampoules du traitement auront été confirmées comme intactes, le patient sera alors considéré comme randomisé dans le cadre de l'essai clinique et le traitement correspondant sera commencé immédiatement.

Une fois qu'un patient a été randomisé, les données du Formulaire de participation seront transmises au Centre de coordination des essais cliniques dès que possible, et les résultats concernant le patient seront obtenus même si le traitement de l'essai clinique est interrompu ou n'est, en réalité, pas administré.

2.8 TRAITEMENT

L'acide tranexamique (4 grammes) sera comparé avec un placebo correspondant (chlorure de sodium à 0,9 %).

2.8.1 CHOIX DE DOSE

Dans les essais cliniques randomisés, en chirurgie cardiaque, les schémas posologiques de dose de TXA sont très variables. Les doses de charge vont de 2,5 mg/kg à 100 mg/kg et les doses d'entretien de 0,25 mg/kg/heure à 4 mg/kg/heure administrés sur des durées de 1–12 heures.[36] Il a été montré qu'une dose de charge de 10 mg/kg de TXA suivie par une perfusion de 1 mg/kg/heure produit des concentrations de plasma suffisant à empêcher la fibrinolyse *in vitro*.[37]

En situation d'urgence, l'administration d'une dose fixe est plus facilement réalisable du fait qu'il est difficile de peser les patients. Dans l'essai clinique CRASH-2, il a été observé qu'une dose fixe de charge de 1 gramme de TXA, suivie par une dose d'entretien de 1 gramme administrée sur 8 heures réduit la mortalité chez les patients victimes de traumatismes et présentant des hémorragies, sans preuve d'effets secondaires significatifs.[16, 17]

Sans l'essai clinique HALT-IT, une posologie fixe de 1 gramme de TXA en dose de charge suivie par 3 grammes en perfusion sur 24 heures a été sélectionnée. Ce dosage est compris dans l'éventail dont on a montré qu'il bloque la fibrinolyse.[37] Il serait efficace chez des patients plus lourds (>100 kg), mais également sûr chez des patients plus légers (<50 kg), car la dose estimée/kg que les patients du dernier groupe recevraient a été administrée dans d'autres essais cliniques sans effets secondaires significatifs.[36, 37] La dose de charge (1 gramme) est identique à celle utilisée dans l'essai clinique CRASH-2.[16] Une dose de charge est prévue, mais sur une durée plus longue (24 heures) que dans l'essai clinique CRASH-2, afin de couvrir la durée comportant le plus grand risque de récidive des hémorragies.

2.8.2 FABRICATION DU MÉDICAMENT, MISE À L'INSU ET FOURNITURE DU TRAITEMENT À L'ESSAI

L'acide tranexamique (Cyklokapron® en perfusion) sera acheté sur le marché libre au Royaume-Uni. Le TXA est fabriqué par Pfizer Ltd (Numéro d'autorisation de mise sur le marché PL 00032/0314). L'Autorisation de mise sur le marché garantit que le produit a été fabriqué et mis sur le marché conformément à la réglementation du RU concernant les Bonnes pratiques de fabrication (GMP).

Le placebo (chlorure de sodium à 0,9 %) sera fabriqué pour être substitué à l'acide tranexamique par un fabricant détenteur de la certification GMP.

Les ampoules et le conditionnement auront une apparence identique. La Personne qualifiée (QP) responsable du processus de mise à l'insu et de la première phase de l'essai sera fournie par la société désignée comme fournisseur de l'essai clinique. Le processus de mise à l'insu nécessitera l'élimination complète de l'étiquette du fabricant original et son remplacement par l'étiquette de l'essai clinique portant le numéro de randomisation qui sera utilisé pour identifier le pack. Le reste du texte de l'étiquette du pack sera identique pour les traitements par TXA et par placebo, et il sera conforme aux exigences applicables aux produits médicaux d'investigation.

La société désignée comme fournisseur de l'essai clinique sera également responsable de la conservation du Dossier de spécification produit (PSF) jusqu'au verrouillage final de la base de données et à la levée de insu concernant les données de l'essai. Des vérifications de contrôle de qualité seront effectuées, de façon à garantir la bonne exécution du processus de mise à l'insu, sur un échantillon aléatoire des packs finaux de médicament délivrés par la Personne qualifiée (QP). La séparation par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) du TXA connu sera comparée à des échantillons en inus afin de confirmer quelle ampoule contient le placebo et quelle autre le traitement actif. L'insu sera levé sur les échantillons testés afin de garantir l'exactitude de la mise à l'insu.

Le Centre de coordination de l'essai clinique (TCC) sera responsable de la mise à disposition de toutes les approbations appropriées avant la délivrance sur un site du traitement à l'essai. Un Manuel séparé des procédures opérationnelles

exposera en détail le système de comptage du médicament. La Brochure de l'investigateur détaillera l'étiquetage du traitement à l'essai ainsi que d'autres processus de façon à garantir l'adhésion aux Bonnes pratiques de fabrication.

2.8.3 ADMINISTRATION DU TRAITEMENT À L'ESSAI

Chaque pack de traitement contiendra :

- 8 x 500 mg d'ampoules d'acide tranexamique ou de placebo
- 2 x seringues stériles de 10 mL et d'aiguilles 21FG

TRAITEMENT	AMPOULES	DOSE (TXA OU PLACEBO)	ADMINISTRATION
Dose de charge	2	1 gramme	Ajoutée à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % et injectée sur 10 minutes.
Dose d'entretien	6	3 grammes	Ajoutée à 1 000 mL de toute solution isotonique intraveineuse et administrée par perfusion de 125 mg/h [42 mL/h] sur environ 24 heures.
Les perfusions de traitement à l'essai ne seront pas mélangées avec des transfusions sanguines, ou avec des solutions contenant de la pénicilline ou du mannitol.			

La dose de charge du traitement à l'essai doit être administrée par perfusion intraveineuse immédiatement après la randomisation. La dose d'entretien (par perfusion intraveineuse) commencera d'être administrée dès l'achèvement de la dose de charge.

2.8.4 AUTRES TRAITEMENTS DES HÉMORRAGIES GASTRO-INTESTINALES

Alors que l'essai sera conduit à l'échelle mondiale, chaque site participant mettra en œuvre ses propres pratiques cliniques concernant le traitement des hémorragies gastro-intestinales. Des informations concernant d'autres traitements délivrés seront collectées et figureront sur le formulaire de résultats. L'acide tranexamique ou le placebo pourront donc constituer un traitement supplémentaire, outre la prise en charge habituelle des hémorragies gastro-intestinales.

2.9 EFFETS SECONDAIRES

Le TXA n'est pas un médicament nouveau ; il a un profil de sécurité documenté. Bien que le Résumé des caractéristiques du produit suggère que de rares cas d'événements thromboemboliques et de convulsions puissent être associés à l'administration de TXA, rien ne prouve que la posologie du traitement par TXA utilisée dans le présent essai clinique soit associée à un risque accru d'événements thromboemboliques ou de convulsions.

Les données concernant les événements thromboemboliques (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral), les convulsions, ainsi que d'autres événements significatifs cardiaques ou respiratoires, et dysfonctionnements rénaux ou hépatiques seront collectées en tant que résultats secondaires jusqu'à 28 jours après la randomisation et présentées au Comité indépendant de contrôle des données (DMC) afin d'en pratiquer l'examen après levée de l'insu.

Définitions :

Événement indésirable (AE)
Toute manifestation médicalement indésirable affectant un participant à un essai clinique pendant la durée de celui-ci.

Événement indésirable grave (SAE)
Un événement indésirable grave (expérience) est toute manifestation médicalement indésirable qui, indépendamment de la dose

- entraîne la mort ;
- engage le pronostic vital ;
- nécessite une hospitalisation en interne ou la prolongation d'une hospitalisation en cours ;
- entraîne une invalidité/un handicap grave ou persistante/persistant, ou
- est une anomalie congénitale/un défaut à la naissance.

Réaction indésirable (AR)
Un événement indésirable quand il existe au moins une possibilité que l'événement soit causalement lié à un médicament à l'essai ou à une intervention.

Réaction indésirable grave (SAR)
Un SAE dont on pense qu'il est causalement lié à un médicament à l'essai ou à une intervention.

Réaction indésirable grave inattendue et soupçonnée (SUSAR)
Une manifestation *inattendue* d'une SAR ; il suffit d'un indice permettant de soupçonner que l'événement est une réaction indésirable qui n'a pas été signalée à un médicament à l'essai ou une réaction déjà signalée, mais avec excès, ou excessivement fréquente à un médicament.

Signalement des événements indésirables dans le cadre du présent essai clinique : La mort et les complications engageant le pronostic vital sont des résultats prédéterminés qu'il convient de signaler dans le cadre du présent essai clinique, et qui sont également indépendants du Comité de contrôle des données (DMC). Le présent essai clinique est conduit en situation d'urgence critique, et il porte sur un médicament fréquemment utilisé. Il est important de prendre en considération l'histoire naturelle de l'événement médical critique affectant chacun des patients recrutés, les complications prévues de cet événement et leur pertinence par rapport au TXA.

Les événements indésirables à signaler au moyen d'un formulaire de signalement d'un événement indésirable seront limités à ceux qui N'auraient PAS été déjà répertoriés comme des résultats principaux ou secondaires, mais qui auraient pu se produire consécutivement à l'administration du médicament à l'essai. Les événements appartenant à l'histoire naturelle d'hémorragies gastro-intestinales ou de complications prévues de l'affection considérée ne seront pas signalés comme événements indésirables.

En outre, si un patient quitte l'hôpital où la randomisation a eu lieu avant l'expiration d'un délai de 28 jours, et s'il est de nouveau hospitalisé, s'il a besoin de soins, quels qu'ils soient, ou s'il est mort, alors un formulaire de signalement d'événement indésirable sera rempli, indépendamment de la cause de l'accident.

Si un Événement indésirable grave se produit, il est possible d'obtenir un avis de signalement en appelant la ligne d'urgence du Centre de coordination des essais cliniques (TCC). Un rapport écrit devra être soumis dans un délai de 24 heures. Le TCC coordonnera le signalement de tous les SAE à tous les Organismes de réglementation pertinents, aux Comités d'éthique et aux investigateurs locaux conformément aux exigences légales locales.

2.10 LEVÉE DE L'INSU

En règle générale, il ne devrait pas être nécessaire de lever l'insu recouvrant les traitements attribués. Si des contre-indications du TXA apparaissent après la randomisation (par ex. si le patient devient anurique et que l'équipe clinique redoute un dysfonctionnement rénal et un risque d'accumulation de TXA), le traitement à l'essai devra être interrompu et tous les soins habituels en pareil cas donnés. La levée de l'insu ne sera exécutée que dans les cas peu fréquents où le clinicien considère que la gestion clinique dépend largement du fait que l'on sait ou non si le patient a reçu de l'acide tranexamique ou un placebo. Dans les rares cas où la levée de l'insu en urgence est considérée comme nécessaire, un service téléphonique 24-heures/24 sera disponible et des informations fournies dans le Dossier de l'étude et par voie d'affiches murales. ON indiquera à la personne qui appelle si le patient a reçu de l'acide tranexamique ou un placebo. Un formulaire de rapport de levée de l'insu sera rempli par l'investigateur.

2.11 MESURE DES RÉSULTATS

Après qu'un patient a été randomisé, le résultat à l'hôpital sera collecté même si le traitement à l'essai est interrompu ou n'est pas effectivement administré. Aucun test supplémentaire n'est requis. Un Formulaire de résultat, sur une page

(Appendice 2), sera complété dans un délai de 28 jours après la randomisation, lors de la sortie de l'hôpital où a eu lieu la randomisation ou lors du décès (en fonction de celui de ces événements intervenant le premier).

Résultat principal : Le résultat principal concerne la mort à l'hôpital dans un délai de 28 jours après la randomisation (la mortalité par cause sera également enregistrée).
Résultats secondaires :

a) Récidive des saignements
b) Nécessité d'une intervention chirurgicale ou radiologique
c) Transfusion de produits sanguins
d) Événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde)
e) Autres complications (y compris autres événements cardiaques significatifs, septicémie, pneumonie, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique, convulsions)
f) Le statut fonctionnel sera mesuré par l'indice Katz d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne[38] à la sortie de l'hôpital ou a eu lieu la randomisation ou à l'hôpital, 28 jours après celle-ci. Cet indice évalue l'adéquation de la performance pour six fonctions (faire sa toilette, s'habiller, utiliser les toilettes, se déplacer, continence et capacité de s'alimenter soi-même). Les patients sont notés « oui » ou « non » pour leur degré d'autonomie dans l'exécution de chacune de ces fonctions (note de 6 = fonction intégrale, 4 = détérioration modérée et ≤2 = détérioration fonctionnelle sévère)
g) Nombre de jours passés dans une unité de soins intensifs ou pour personnes dépendantes

2.12 COLLECTE DES DONNÉES

Le présent essai clinique sera coordonné à partir de LSHTM et conduit dans des hôpitaux du monde entier. Les données seront collectées sur chaque site par des investigateurs locaux et transmises au TCC. Seules les données soulignées sur les formulaires d'inscription, de résultats et d'événements indésirables seront collectées dans le cadre du présent essai clinique.

Les données pertinentes seront portées sur le Formulaire d'inscription avant la randomisation afin d'évaluer l'inclusion, et le formulaire sera complété si le patient est randomisé. Le Formulaire de résultats sera rempli en cas de décès, de sortie de l'hôpital où aura eu lieu la randomisation ou encore 28 jours après la randomisation, en fonction de celui de ces événements qui se produira le premier. Ces données seront prélevées dans le dossier de suivi des soins donnés au patient puisqu'aucun test particulier n'est nécessaire.

Si le patient (ou son PeR ou PrR) retire un consentement éclairé déjà donné ou s'il refuse de poursuivre sa participation à l'essai, ou encore s'il décède et que l'on de dispose du consentement ni d'un PeR ni d'un PrR, alors ses données seront traitées comme suit :

- Les données collectées jusqu'au retrait du consentement seront utilisées comme faisant partie de l'analyse de l'intention de traitement
- Tous les événements indésirables seront signalés, conformément aux exigences, à toutes les autorités compétentes

Afin de pouvoir varier les technologies disponibles de transfert des données, différentes méthodes seront mises en œuvre dans le cadre du présent essai clinique. Les données seront collectées par l'investigateur sur des formulaires d'observation de cas (CRF) transmis au TCC en version papier (et acheminés par fax ou par email), à moins qu'elles soient saisies directement dans la base de données de l'essai clinique. Elles seront utilisées conformément au droit et à l'approbation du comité d'éthique locaux.

Ces données seront traitées conformément à la Loi britannique de protection des données (1998). Leur accès sera limité aux utilisateurs autorisés, puis elles seront contrôlées et stockées conformément à la Loi. Toutes les informations permettant d'identifier le patient seront stockées sur le site du TCC pour un maximum de dix ans après la fin de l'essai. Ces données n'ont qu'une finalité de suivi, et elles ne seront pas conservées dans la base de données de l'essai clinique ni intégrées dans aucune analyse ni publication.

2.13 CONTRÔLE

Dans les GCP, section 5.18.3, on peut lire concernant le contrôle : *« La détermination de l'étendue et de la nature du contrôle sera fondée sur des éléments comme l'objectif, la finalité, la conception, la complexité, la mise en insu, l'importance et les critères de l'essai. En règle générale, il est nécessaire de pratiquer un contrôle sur site avant, pendant et après l'essai. Cependant, dans des circonstances exceptionnelles le sponsor peut décider qu'un contrôle central, en conjonction avec des procédures comme la formation et les rencontres d'investigateurs, ainsi que des orientations écrites approfondies peuvent permettre la conduite adéquate de l'essai conformément aux GCP. Un échantillonnage statistiquement contrôlé peut être une méthode acceptable de sélection des données à vérifier ».*
L'essai est pragmatique, contrôlé et randomisé contre placebo. L'intervention (acide tranexamique) est assortie d'une autorisation de commercialisation dans de nombreux pays ; elle est cliniquement utilisée depuis plusieurs décennies. Dans le cadre de l'essai des données seront collectées concernant des événements indésirables qui peuvent être associés avec ce produit et la pathologie sujet de l'investigation. Ces données seront systématiquement contrôlées par un DMC. L'essai implique que l'on obtienne un consentement, que l'on administre le médicament à l'essai de la manière habituelle et que l'on collecte de brèves informations dans les fiches médicales de l'hôpital. Il n 'y a pas de procédures de tests supplémentaires. Hormis le médicament à l'essai, tous les autres traitements seront administrés comme d'habitude. Pour ces raisons, nous considérons que le risque de préjudice ou d'accident (physique, psychologique, social ou économique) est faible pour les participants. Nous mettrons en œuvre un contrôle central en même temps que des sessions de formations et des rencontres pour les investigateurs, ainsi que des orientations écrites approfondies afin de s'assurer que l'essai sera adéquatement exécuté. Un échantillonnage statistiquement contrôlé sera utilisé pour la sélection des données à contrôler. Nous envisageons d'effectuer un contrôle sur site pour environ 10% des données de l'essai.

Les formulaires de consentement collectés sur les sites de l'essai seront contrôlés par le TCC, mais seulement si les patients nous y ont autorisés.

Les investigateurs/institutions sont tenus de fournir un accès direct aux documents/données source à fins de contrôle, d'audits, d'examen du comité d'éthique et d'inspection réglementaire en relation avec l'essai. Tous les documents en relation avec l'essai ou source seront conservés pendant cinq ans après la fin de l'essai.

2.14 FIN DE L'ESSAI POUR LES PARTICIPANTS

Le suivi des participants à l'essai prend fin lors de leur décès, de leur sortie de l'hôpital ou 28 jours après la randomisation, en fonction de celui de ces événements qui intervient le premier. Le signalement des événements indésirables sera prolongé jusqu'au 28ème jour.

L'essai peut être interrompu précocement par le Comité de pilotage de l'essai (TSC). Le Comité de contrôle des données (DMC) peut formuler un avis/une recommandation d'interruption précoce de l'essai, mais la décision finale revient au TSC.

2.15 ANALYSE

Les principales analyses compareront tous les patients affectés à un groupe traité par acide tranexamique et ceux affectés à un groupe ayant reçu un placebo, sur la base de l' « intention de traiter ». Les résultats seront présentés comme des estimations d'effet avec une mesure de précision (intervalles de confiance de 95 %). Les analyses par sous-groupe concernant le principal résultat seront fondées sur les principes de la précocité du traitement, de la source des saignements (voies supérieures ou inférieures), de la suspicion de saignements variqueux et de la gravité des saignements. Des tests d'interaction seront pratiqués afin de déterminer si l'effet du traitement (le cas échéant) varie d'un sous-groupe à l'autre. Un Plan détaillé d'analyse statistique exposant tous les détails des analyses proposées aura été mis au point avant le verrouillage de la base de données de l'essai à fins d'analyse finale.

3. Organisation de l'essai et responsabilités associées

3.1 SPONSORING ET GESTION DE L'ESSAI

L'essai HALT-IT est sponsorisé par la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) et ses responsabilités sont coordonnées par le Centre de coordination de l'essai (TCC). Le TCC peut déléguer des responsabilités à des tiers dont les noms seront soulignés dans les accords pertinents. Les responsabilités du TCC seront supervisées par le Groupe de gestion de l'essai.

3.2 INDEMNISATION

LSHTM accepte la responsabilité associée à son sponsoring de l'essai et, ce faisant, sera responsable des réclamations pour tout préjudice dont la cause n'est pas la négligence subie par n'importe qui consécutivement à une participation au présent essai. L'indemnité est renouvelée sur une base annuelle, et LSHTM garantit qu'il en poursuivra le renouvellement pendant toute la durée du présent essai.

3.3 ÉLABORATION DU PROTOCOLE

Le Comité du protocole est composé des investigateurs suivants qui seront responsables de l'élaboration du protocole final et y donneront leur accord. Des changements ultérieurs du Protocole final nécessiteront l'accord du Comité de pilotage de l'essai.

Timothy Coats, Médecine d'urgence Université de Leicester Leicester, RU	Daniela Manno, Chargé d'enseignement clinique Unité d'essais cliniques, LSHTM Londres, RU
Phil Edwards, Maître de conférences Unité d'essais cliniques, LSHTM Londres, RU	Ian Roberts, Investigateur principal LSHTM Londres, RU
Ian Gilmore, Gastroentérologue consultant Université de Liverpool Liverpool, RU	Haleema Shakur, Chargé d'enseignement senior Unité d'essais cliniques, LSHTM Londres, RU
Vipul Jairath, SpR Gastroentérologie/Hépatologie Oxford University Hospitals NHS Trust Oxford, RU	Simon Stanworth, Hématologue consultant Hôpital John Radcliffe Oxford, RU
Katharine Ker, Lectrice Unité d'essais cliniques, LSHTM Londres, RU	Andrew Veitch, Gastroentérologue consultant New Cross Hospital Wolverhampton, RU

3.4 COMITÉ INDÉPENDANT DE CONTRÔLE DES DONNÉES (DMC)

La composition du DMC est fournie à l'Appendice 4.

Un DMC indépendant a été nommé afin de superviser les contrôles de sécurité dans le cadre du présent essai. Il examinera régulièrement les données accumulées de l'essai en cours et informera le TSC concernant la sécurité permanente des participants actuels comme de ceux encore à recruter, et il confirmera la validité et l'intérêt scientifique de l'essai.

La composition du DMC, le nom, le titre et l'adresse du président et de chaque membre seront fournis dans les statuts du DMC, et alignés sur ceux proposés par le Groupe d'étude DAMOCLES.[39] L'adhésion à ce comité nécessite une expertise dans les champs pertinents, les statistiques et la conception de l'étude.

Les statuts du DMC consistent, sans s'y limiter, à définir :

- Le calendrier et le format des réunions du DMC
- le format de présentation des données
- la méthodologie et la chronologie de la remise des rapports intermédiaires
- les règles d'interruption

Procédures opérationnelles standard : Le DMC est indépendant du sponsor, des comités d'éthique, des organismes de réglementation, des investigateurs, des membres du comité de pilotage, de la prise en charge clinique des patients de l'essai ainsi que de toutes autres fonctions en relation avec l'essai. Le DMC a pour responsabilité de décider si, tandis que la randomisation est en cours, les résultats pour lesquels l'insu a été levé (ou ceux pour lesquels l'insu a été levé pour un sous-groupe en particulier) seront révélés au TSC. Les Statuts du DMC Charter stipule que ceci sera possible si, et seulement si deux conditions sont satisfaites : (1) les résultats prouvent, en l'absence de doute raisonnablement possible, que le traitement est soit certainement nocif soit certainement bénéfique pour tous les patients, ou pour une catégorie particulière de ceux-ci, en termes de principal résultat ; (2) les résultats, s'ils sont révélés, devraient, comme prévu, substantiellement modifier les modèles de prescription des cliniciens ayant déjà pris connaissance de tous autres résultats d'essai existants. Les critères exacts de « preuve au-delà de tout doute raisonnable » ne sont pas, et ne peuvent pas être précisés au moyen d'une règle d'arrêt purement mathématique, mais ils n'en sont pas moins fortement influencés par celles-ci. Les Statuts du DMC sont alignés sur la règle d'arrêt Peto-Haybittle[40, 41] en vertu de laquelle une analyse intermédiaire du principal paramètre devrait, en règle générale, induire une différence entre le traitement et le contrôle d'au moins trois erreurs standard afin de justifier une révélation anticipée. L'analyse d'un sous-groupe intermédiaire devrait, bien entendu, être encore plus extrême pour justifier cette révélation. Cette règle présente l'avantage que le nombre exact et la chronologie des analyses intermédiaires ne doivent pas nécessairement être précisés. En résumé, les règles d'arrêt nécessitent que des différences extrêmes justifient une révélation anticipée et induisent une combinaison appropriée de règles mathématiques d'arrêt et de jugement scientifique.

3.5 COMITÉ DE PILOTAGE DE L'ESSAI (TSC)

La composition du TSC est indiquée à l'Appendice 4.

Le rôle du TSC consiste dans la supervision globale de l'essai. En particulier, le TSC se concentrera sur la progression de l'essai, sur l'adhésion au protocole, sur la sécurité du patient et sur la prise en considération de nouvelles informations. Il devra s'aligner sur le Protocole final, et pendant toute la durée de l'essai il sera chargé des responsabilités suivantes :

- décisions importantes, comme la nécessité de modifier le protocole (pour quelque raison que ce soit) ;
- contrôle et supervision de la progression de l'essai ;
- examen des informations pertinentes provenant d'autres sources ;
- prise en considération des recommandations du DMC, et
- information et conseil du Groupe de gestion de l'essai concernant tous les aspects de celui-ci.

Le TSC comprend un gastroentérologue expérimenté, des cliniciens spécialistes des essais, un investigateur principal, un clinicien représentant un pays à revenus faibles et un autre à revenus moyens (LMIC) ainsi qu'un représentant de patient. Des rencontres en face à face ou des téléconférences seront organisées à intervalles réguliers en fonction des besoins, mais pas moins d'une fois par an. Les Statuts du TSC, qui indiqueront en détail la façon de conduire son activité, feront l'objet d'un accord lors de la première réunion.

Quand les données concernant les résultats seront disponibles pour 1 000 participants à l'essai, le TSC examinera le taux de recrutement en vue de participer à l'essai et les taux globaux concernant les événements. Le TSC se demandera dans quelle mesure le taux de recrutement et les taux concernant les événements correspondent à ceux prévus avant l'essai, et il prendra toute mesure nécessaire à la lumière de ces informations.

3.6 RESPONSABILITÉS DES COLLABORATEURS

La coordination avec chaque hôpital participant se fera par l'intermédiaire d'un Investigateur principal local dont la responsabilité sera exposée en détail dans un contrat conclu avant le début de l'essai. Celle-ci comprendra les points suivants :

- faire en sorte que toutes les approbations nécessaires auront été obtenues avant le commencement de l'essai ;
- ne déléguer les responsabilités en relation avec l'essai qu'à des personnels adéquatement formés et qualifiés ;

- former le personnel médical et infirmier concerné prenant en charge des patients de gastroentérologie et s'assurer que ses connaissances soient tenues à jour, et qu'il connaisse également le fonctionnement de l'essai et ses procédures (il existe un document d'appui composée d'affiches murales, des résumés de poche et de présentations PowerPoint) ;
- convenir de se conformer au Protocole final de l'essai ainsi qu'à toutes modifications pertinentes ;
- faire en sorte que tous les patients présentant des hémorragies gastro-intestinales reçoivent rapidement une proposition de prise en charge dans le cadre de l'essai ;
- faire en sorte que le consentement des patients soit obtenu conformément aux procédures approuvées à l'échelle locale ;
- faire en sorte que les données concernant l'inscription et les résultats des patients soient complétées et transmises au TCC en temps utile ;
- faire en sorte que le Dossier de l'étude de l'Investigateur soit mis à jour et complet ;
- faire en sorte que tous les événements indésirables soient promptement signalés au TCC ;
- possibilité de rendre compte des traitements sur site ;
- faire en sorte que l'essai soit conduit conformément aux ICH GCP et qu'il satisfasse toutes les exigences réglementaires nationales et locales ;
- autoriser l'accès aux données source à fins de contrôle, d'audit et d'inspection, et
- assurer la responsabilité de l'archivage de tous les documents originaux de l'essai, y compris les formulaires de données pendant cinq ans après la fin de l'essai.

3.7 RESPONSABILITÉS DU GROUPE DE GESTION DE L'ESSAI ET DU CENTRE DE COORDINATION DE L'ESSAI

Le Groupe de gestion de l'essai (TMG) comprendra les membres du Comité du protocole (Point 3.3) plus un gestionnaire de l'essai, un gestionnaire de données et un administrateur de l'essai.

Le TCC agira au nom du Sponsor et sera responsable devant le TMG de sortes que toutes les responsabilités du Sponsor soient dûment exécutées. Celles-ci comprennent (mais sans limitation) :

- la communication de rapports au Comité de pilotage de l'essai ;
- la tenue à jour du Dossier permanent de l'essai ;
- l'identification des sites de l'essai ;
- la confirmation de toutes les approbations avant la délivrance du traitement à l'essai et le début de celui-ci sur un site ;
- la mise en œuvre d'une formation concernant l'essai ;
- la mise à disposition de matériaux en relation avec l'étude ;
- le centre de gestion des données ;
- un service de conseil et de levée de l'insu disponible 24 heures sur 24 ;
- la communication régulière aux collaborateurs d'informations concernant la progression de l'étude ;
- la réponse à toutes questions (par ex. posées par des collaborateurs) concernant l'essai ;
- la garantie de la sécurité et de la qualité des données et l'observation des lois de protection de celles-ci ;
- le signalement d'informations concernant la sécurité ;
- la garantie que l'essai est conduit conformément aux ICH GCP ;
- l'analyse statistique, et
- la publication des résultats de l'essai.

3.8 ENTRÉE EN CONTACT AVEC LE TCC EN CAS D'URGENCE

En cas d'interrogations en urgence, de signalement d'événements indésirables et de questions concernant la levée de l'insu les investigateurs peuvent consulter le service téléphonique disponible 24 heures sur 24 et mis en place par le TCC. Un numéro de téléphone central est indiqué dans le Dossier de l'étude de l'Investigateur, ainsi que sur les affiches murales.

3.9 PUBLICATION ET DIFFUSION DES RÉSULTATS

Le protocole de l'essai et les résultats seront publiés dans des revues contrôlées par des pairs. Toutes les publications s'aligneront sur la déclaration CONSORT.[42] Des liens avec les publications seront fournis dans tous les registres pertinents de l'essai. La communication des résultats aux patients se fera par l'intermédiaire des médias, du site de l'essai (haltit.Lshtm.ac.uk) et des organisations concernées de patients. Les investigateurs collaborateurs joueront un rôle décisif dans la communication des résultats à leurs collègues et aux patients.

La réussite de l'essai clinique dépend entièrement de la collaboration des infirmières et des médecins des hôpitaux participants et de ceux chargés des principales responsabilités concernant l'essai. En conséquence, les crédits de l'étude seront affectés au principal/principaux(s) collaborateur(s) d'un site participant, car il est essentiel que les personnes recevant des crédits afin de mener à bien une tâche le fassent effectivement. Les résultats de l'essai seront d'abord communiqués aux collaborateurs qui y auront participé.

3.10 SOUTIEN FINANCIER

L'essai HALT-IT est financé par le programme d'Évaluation des technologies du secteur de la santé du NIHR. Le financement de cet essai clinique couvre les matériaux, les réunions et les coûts de l'organisation centrale. La conception et la gestion de l'étude sont entièrement indépendants des fabricants d'acide tranexamique, qui n'est pas un produit nouveau.

D'importants essais cliniques concernant ce type de médicament, impliquant la participation de nombreux hôpitaux, sont importants pour les futurs patients, mais ils ne sont réalisables que si les personnes y collaborant le font à titre bénévole (si ce n'est en contrepartie d'éventuels coûts locaux mineurs). L'accord concernant le remboursement des coûts locaux sera conclu par avance.

4. ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AE	(Adverse Event) Événement indésirable
AR	(Adverse Reaction) Réaction indésirable
CONSORT	(CONsolidated Standards Of Reporting Trials) Standards fusionnés dans la rédaction d'essais thérapeutiques
CRF	(Case Report Form) Formulaire de signalement de cas
DMC	(Data Monitoring Committee) Comité de contrôle des données
GCP	(Good Clinical Practice) Bonnes pratiques cliniques
GMP	(Good Manufacturing Practice) Bonnes pratiques de fabrication
GI	Gastro-intestinal
HPLC	(High Performance Liquid Chromatography) Chromatographie liquide à haute performance
ICH GCP	(International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice) Conférence internationale sur l'harmonisation des bonnes pratiques cliniques
ICMJE	(International Committee for Medical Journal Editors) Comité international des éditeurs de revues médicales
kg	(kilogram) kilogramme
LMIC	(Low and Middle Income Country) Pays à revenus faibles et moyens
LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine
mg	(milligram) milligramme
mL	(milliLitre) millilitre
PeR	(Personal Representative) Représentant personnel
PrR	(Professional Representative) Représentant professionnel
PSF	(Product Specification File) Dossier de spécifications produit
QP	(Qualified person) Personne qualifiée
SAE	(Serious Adverse Event) Événement indésirable grave
SAR	(Serious Adverse Reaction) Réaction indésirable grave
SUSAR	(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) Suspicion de réaction indésirable grave imprévue
TCC	(Trial Coordinating Centre) Centre de coordination de l'essai
TMG	(Trial Management Group) Groupe de gestion de l'essai
TSC	(Trial Steering Committee) Comité de pilotage de l'essai
TXA	(Tranexamic Acid) Acide tranexamique
UK	(United Kingdom) Royaume Uni
WHO	(World Health Organization) Organisation mondiale de la santé

5. RÉFÉRENCES

1. Button L, Roberts S, Evans P, et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastro-intestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics,* 2011. 33(1): p. 64-76.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastro-intestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut,* 2011. 60(10): p. 1327-35.
3. Williams JG, Roberts SE, Ali MF, et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastro-intestinal and liver disorders: a review of the evidence. *Gut,* 2007. 56 Suppl 1: p. 1-113.
4. van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Tropica,* 2003. 86(2-3): p. 125-39.
5. British Society of Gastroenterology UK comparative audit of upper gastro-intestinal bleeding and the use of blood (http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/blood_audit_report_07.pdf). 2007.
6. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastro-intestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *The American journal of gastroenterology,* 2004. 99(7): p. 1238-1246.
7. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology,* 2004. 40(3): p. 652-659.
8. D'Amico G and De Franchis R Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology,* 2003. 38(3): p. 599-612.
9. Lau J, Sung J, Lee K, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New England Journal of Medicine,* 2000. 343(5): p. 310-316.
10. Jairath V and Barkun A Improving outcomes from acute upper gastro-intestinal bleeding. *Gut,* 2012. 61(9): p. 1246-1249.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Incidence of and mortality from acute upper gastro-intestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastro-intestinal Haemorrhage. *BMJ,* 1995. 311(6999): p. 222-6.
12. Barnert J and Messmann H Diagnosis and management of lower gastro-intestinal bleeding. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology,* 2009. 6(11): p. 637-46.
13. Farrell JJ and Friedman LS Review article: the management of lower gastro-intestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics,* 2005. 21(11): p. 1281-98.
14. Longstreth GF Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastro-intestinal hemorrhage: a population-based study. *The American journal of gastroenterology,* 1997. 92(3): p. 419-24.
15. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ,* 2012. 344: p. e3054.
16. The CRASH-2 Collaborators Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet,* 2010. 376(9734): p. 23-32.
17. The CRASH-2 Collaborators The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet,* 2011. 377(9771): p. 1096-101, 1101 e1-2.
18. Guerriero C, Cairns J, Perel P, et al. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One,* 2011. 6(5): p. e18987.
19. WHO, *Summary of the report of the 18th meeting of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*. 2011: Geneva.
20. Gluud LL, Klingenberg SL, and Langholz E Tranexamic acid for upper gastro-intestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2012. 1: p. CD006640.
21. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastro-intestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine,* 2010. 152(2): p. 101-13.
22. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastro-intestinal bleeding. *Gut,* 2011. 60(9): p. 1170-7.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence Management of acute upper gastro-intestinal bleeding (Clinical guideline 141) *http://guidance.nice.org.uk/CG141*, 2012.

24. Ketley D and Woods KL Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet,* 1993. 342(8876): p. 891-4.
25. Prentice CR Basis of antifibrinolytic therapy. *Journal of Clinical Pathology. Supplement (Royal College of Pathologists),* 1980. 14: p. 35-40.
26. al-Mohana JM, Lowe GD, Murray GD, et al. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastro-intestinal-tract bleeding. *Lancet,* 1993. 341(8844): p. 518-21.
27. Poller L and Thomson J Evidence for a relationship between fibrinolysis and haematemesis. *British Journal of Haematology,* 1973. 24: p. 664.
28. Dunn CJ and Goa KL Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs,* 1999. 57(6): p. 1005-32.
29. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery,* 2012. 93(1): p. 148-54.
30. Manji RA, Grocott HP, Leake J, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Canadian Journal of Anesthesia,* 2012. 59(1): p. 6-13.
31. Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesthesia & Analgesia,* 2010. 110(2): p. 350-3.
32. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery,* 2011. 39(5): p. e114-e121.
33. Peto R and Baigent C Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ,* 1998. 317(7167): p. 1170-1.
34. Straube S, Tramer MR, Moore RA, et al. Mortality with upper gastro-intestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterology,* 2009. 9: p. 41.
35. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16512/SPC/Cyklokapron+Tablets/ (accessed 21/05/12).
36. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2011. 3: p. CD001886.
37. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology,* 1995. 82(2): p. 383-92.
38. Wallace M and Shelkey M Monitoring functional status in hospitalized older adults. *The American Journal of Nursing,* 2008. 108(4): p. 64-71; quiz 71-2.
39. DAMOCLES study group A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: Helping them to do their job well. *Lancet,* 2005. 365(9460): p. 711-722.
40. Haybittle JL Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *British Journal of Radiology,* 1971. 44(526): p. 793-7.
41. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *British Journal of Cancer,* 1977. 35(1): p. 1-39.
42. Moher D, Schulz KF, and Altman DG The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet,* 2001. 357(9263): p. 1191-4.

6. Annexes

Annexe 1 : Formulaire d'inscription

Annexe 2 : Formulaire de résultats

Annexe 3 : Documents spécifiques à un pays/site

a) Courte brochure d'information à l'usage des patients et de leurs parents
b) Vue d'ensemble de la procédure de consentement
c) Notice d'information à l'usage des patients et de leurs représentants
d) Formulaire de consentement éclairé

Annexe 4 : Composition du Comité de contrôle des données et du Comité de pilotage de l'essai

Annexe 5 : Logique spécifique à un pays concernant les informations relatives à l'étude en général, et au protocole en particuli

Annexe 1 – Formulaire d'Admission

FORMULAIRE D'ADMISSION

VEUILLEZ COMPLÉTER LES LIGNES 1-19 AVANT LA RANDOMISATION DU PATIENT

À PROPOS DE L'HÔPITAL

1. Pays	
2. Code hôpital *(dans votre Dossier de l'étude)*	

À PROPOS DU PATIENT *(Veuillez vous assurer que toutes les informations ci-dessous figurant dans les dossiers médicaux)*

3. Initiales du patient	*prénom*		*nom*			
4. Sexe *(entourer)*	**MASCULIN**		**FÉMININ**			
5. Âge						
6. Durée écoulée depuis l'apparition des symptômes d'hémorragie gastro-intestinale	*heures*		*uniquement en relation avec LE PRÉSENT épisode aigu*			
7. Localisation suspectée des saignements gastro-intestinaux *(encercler une mention)*	**VOIES SUPÉRIEURES**		**VOIES INFÉRIEURES**			
8. Hématémèse **ou** vomissements ayant une apparence de marc de café *(encercler)*	**OUI**		**NON**	*en cas de présence de sang dans les prélèvements nasogastriques*		
9. Mélaena **ou** évacuation de sang frais par voie rectale *(encercler)*	**OUI**		**NON**	*encercler également OUI en cas de présence de Sang occulte ou dense lors d'un examen rectal*		
10. Suspicion de saignement variqueux ? *(encercler)*	**OUI**		**NON**			
11. Pression artérielle systolique	*mmHg*		*Mesure la plus récente (avant la randomisation)*			
12. Fréquence cardiaque	*battements par minute*		*Mesure la plus récente avant la randomisation*			
13. Présence de signes de choc ? *(encercler)*	**OUI**		**NON**	*Évaluation des chocs fondée sur des signes cliniques (par ex. tension basse, tachycardie, perte d'urine) nécessitantune intervention (par ex. fluides par voie intraveineuse)*		
14. Suspicion d'hémorragie active ? *(encercler)*	**OUI**		**NON**	*Jugement clinique compte tenu de l'historique, des signes et des symptômes*		
15. Importants facteurs de comorbidité? *(encercler si applicable)*	CARDIOVASCULAIRES	RESPIRATOIRES	HÉPATIQUES	RÉNAUX	TUMORAUX	AUTRES FACTEURS IMPORTANTS
16. Traitement anti-coagulant en cours ? *(encercler)*	**OUI**	**NON**	**INCONNU**			
17. Admission en urgence ? *(encercler)*	**OUI**	**NON**	*Si le patient est déjà hospitalisé, encercler « Non »*			

INFORMATIONS CONCERNANT LA RANDOMISATION

(Eligible dans le cas d'un adulte atteint d'hémorragie dans les voies digestives supérieures ou inférieures, ET incertitude concernant l'utilisation d'un antifibrinolytique pour ce patient)

18. Éligible ? *(encercler)*	**OUI**		**NO** *Ne pas randomiser, inscrire sur le registre de sélection*	
19. Consentement d'inscription obtenu de *(encercler)*	**DEROGATION**	**PARENT**	**AUTRE REPRÉSENTANT**	**PATIENT**
20. Numéro du pack de traitement *Prendre le pack de traitement portant le plus petit numéro*	**BOITE**		**PACK**	
21. Date de randomisation	*jour*	*mois*	*année*	
22. Heure de randomisation *(sur 24 heures)*	*heures*	*minutes*		
23. a) Nom de la personne ayant randomisé le patient	*Prénom*		*Nom*	
b) Signature				

VEUILLEZ TRANSMETTRE CES DONNÉES AU CENTRE DE COORDINATION **APRÈS LA RANDOMISATION VOIR INSTRUCTIONS AU VERSO**

Formulaire d'Admission, Version internationale 1.0 datée du 26 November 2012 | Page 1 of 2 | Code de Protocole: ISRCTN11225767

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES FORMULAIRES DE DONNÉES

APRÈS AVOIR REMPLI CE FORMULAIRE PAPIER VOUS POURREZ:

- Saisir ces données directement dans la base de données de l'essai. Pour obtenir le nom d'utilisateur et le mot de passe, veuillez contacter **haltit.data@Lshtm.ac.uk**
- Envoyer un document scanné aussi sécurisé que possible par email à **haltit.data@Lshtm.ac.uk** ou bien télécharger un exemplaire scanné en ligne – voir le dossier de l'étude pour les détails
- Faxer à **+44 20 7299 4663**
- Stocker le formulaire original dans le Dossier de l'étude de l'investigateur

VEUILLEZ REMETTRE UN EXEMPLAIRE DE CE FORMULAIRE REMPLI À LA PERSONNE CHARGÉE DE REMPLIR LE FORMULAIRE DE RÉSULTATS DANS VOTRE HÔPITAL

NOTES:

POUR LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES, LA LEVÉE DE L'INSU ET AUTRES QUESTIONS URGENTES VEUILLEZ TÉLÉPHONER AU +44(0)7768 707500

VEUILLEZ NOTER: SI VOTRE QUESTION N'EST PAS URGENTE, VEUILLEZ UTILISER LES COORDONNÉES DE CONTACT ORDINAIRES (DOSSIER DE L'ÉTUDE DE L'INVESTIGATEUR ET AFFICHES MURALES)

Annexe 2 – Formulaire de déclaration de résultats

Halt it

DÉCLARATION DE RÉSULTATS

Remplir à la sortie de l'hôpital où la randomisation a eu lieu,
Lors du décès ou 28 jours après la randomisation, en fonction de celui de ces événements intervenant le premier

Joindre l'étiquette du pack de traitement ou indiquer le numéro de la boîte/du pack:
| | | | | / | | |

1. HÔPITAL

a) Pays	
b) Code hôpital	

2. INFORMATIONS CONCERNANT LE PATIENT

a) Initiales	*Prénom*	*Nom*
b) Âge lors de l'admission		
c) Consentement écrit obtenu du patient ou d'un représentant?	OUI	NON
d) En l'absence de consentement écrit, veuillez fournir une raison		

3. STATUT DU PATIENT

3.1 Décès à l'hôpital *(si oui, compléter ci-dessous ; si non compléter 3.2)*

a) Date du décès	*Jj*	*Mm*	*aa*
b) Heure du décès *(sur 24 h)*	*Hh*	*Mn*	

c) Principale cause du décès *(ne cocher qu'une option)*

- ☐ Hémorragie
- ☐ Infarctus du myocarde
- ☐ Accident vasculaire cérébral
- ☐ Tumeur maligne
- ☐ Pneumonie
- ☐ Embolie pulmonaire
- ☐ Autre *(décrire, 1 seul diagnostic)*

_____

3.2 Patient vivant *(si oui, remplir **un** point ci-dessous – si non, compéter e point 3.1)*

a) Date de départ de l'hôpital *(Date)*	*Jj*	*Mm*	*Aa*
b) Toujours à l'hôpital après 28 jours *(Date)*	*Jj*	*Mm*	*Aa*

4. PROCÉDURES *(encercler une option pour chaque option pour chaque ligne)*

a) Procédure de diagnostique endoscopique	OUI	NON
b) Procédure d'endoscopie thérapeutique	OUI	NON
c) Procédure de diagnostique radiologique	OUI	NON
d) Procédure de radiologie thérapeutique	OUI	NON
e) Intervention chirurgicale	OUI	NON

5. PRINCIPALE CAUSE D'HÉMORRAGIE *(ne cocher qu'une seule case)*

SAIGNEMENTS DES VOIES DIGESTIVES SUPÉRIEURES	SAIGNEMENTS DES VOIES DIGESTIVES INFÉRIEURES
☐ Érosion ou ulcère peptique	☐ Diverticulite
☐ Varices	☐ Colite
☐ Lésion vasculaire	☐ Lésion vasculaire
☐ Tumeur maligne	☐ Tumeur maligne
☐ Autre/inconnu	☐ Infection
	☐ Autre/inconnu

6. AUTRES TRAITEMENTS *(n'encercler OUI que si la dose complète est administrée)*

a) Dose de charge administrée	OUI	NON
b) Dose d'entretien administrée	OUI	NON

7. AUTRES TRAITEMENTS *(n'encercler qu'une option par ligne)*

a) Éradication d'Hélicobacter pylori	OUI	NON
b) Antagoniste des récepteurs H2	OUI	NON
c) Inhibiteurs de la pompe à proton	OUI	NON
d) Vasopressine / analogue	OUI	NON
e) Antibiotique pour saignements variqueux	OUI	NON
f) Antifinrinolytique	OUI	NON

8. TRANSFUSION DE PRODUITS SANGUINS *(Si non saisir 0)*

a) Des produits sanguins ont-ils été transfuses ?	OUI	NON
b) Unités de sang complet/globules rouges *unité de partie = 1 unité)*	*unités*	
c) Plasma congelé *(unité de partie = 1 unité)*	*unités*	
d) Plaquettes *(unité de partie = 1 unité)*	*unités*	

9. GESTION *(si non, saisir 0)*

a) Nombre de jours passés dans une unité de soins intensifs	*days*
b) Nombre de jours passés dans une unité pour patients très dépendants	*days*

10. COMPLICATIONS *(encercler une option par ligne)*

a) Récidive des saignements	OUI	NON
b) Thrombose veineuse profonde	OUI	NON
c) Embolie pulmonaire	OUI	NON
d) Accident vasculaire cérébral	OUI	NON
e) Infarctus du myocarde	OUI	NON
f) Autre événement cardiaque significatif	OUI	NON
g) Septicémie	OUI	NON
h) Pneumonie	OUI	NON
i) Défaillance respiratoire	OUI	NON
j) Insuffisance hépatique	OUI	NON
k) Insuffisance Rénale	OUI	NON
l) Convulsions	OUI	NON

Si des complications ne sont pas répertoriées ci-dessus – veuillez les signaler conformément au protocole au moyen d'un Formulaire de signalement d'événement indésirable.

11. ÉVALUATION DE L'AUTONOMIE DU PATIENT

(Encercler une option pour chaque ligne)	INDÉPENDANT?	
a) Toilette *(Bain à l'éponge, bain dans une baignoire ou douche) – Reçoit ou non une assistance pour baigner seulement une partie du corps*	OUI	NON
b) S'habiller *S'habille sans assistance (sauf pour nouer les lacets de ses chaussures)*	OUI	NON
c) Toilettes – *Va aux toilettes, les utilise, arrange ses vêtements et sort des toilettes sans assistance (peut utiliser une cane ou un déambulateur comme appui et un basin/urinal la nuit)*	OUI	NON
d) Transfert – *Se déplace hors du lit et chaise sans aide (peut utiliser la canne ou un déambulateur)*	OUI	NON
e) Continence – *Contrôle parfaitement par soi-même ses viscères et sa vessie (absence d' "accidents" occasionnels)*	OUI	NON
f) S'alimenter – *S'alimente soi-même sans assistance (sauf pour couper sa viande ou beurrer son pain)*	OUI	NON

12. PERSONNE QUI A REMPLI LE FORMULAIRE *(PI est responsable des données soumises)*

a) Nom	*Prénom*	*Nom*	
b) Fonction			
c) Signature			
d) Date	*Jj*	*Mm*	*Aa*

VOIR AU VERSO LES INSTRUCTIONS

Formulaire de Déclaration de Résultats, version internationale 1.0 datée du 26 November 2012 | Page 1 of 2 | Code du Protocole: ISRCTN11225767

DES INSTRUCTIONS DÉTAILLÉES POUR COMPLÉTER LE FORMULAIRE FIGURENT DANS VOTRE DOSSIER D'INVESTIGATEUR DE L'ÉTUDE

APRÈS AVOIR REMPLI CE FORMULAIRE PAPIER, VOUS POURREZ:

- Saisir ces données directement dans la base de données de l'essai. Pour obtenir le nom d'utilisateur et le mot de passe, veuillez contacter **haltit.data@Lshtm.ac.uk**
- Envoyer un document scanné aussi sécurisé que possible via email à **haltit.data@Lshtm.ac.uk** ou bien télécharger une copie scannée – Voir le dossier de l'étude pour des instructions supplémentaires.
- Fax: **+44 20 7299 4663**

CONSERVEZ CE FORMULAIRE ORIGINAL DANS VOTRE DOSSIER DE L'ÉTUDE

Annexe 3a – Courte brochure d'informations à l'usage des patients et de leurs parents

L'ESSAI HALT-IT

INFORMATIONS SUCCINCTES CONCERNANT LA RECHERCHE

Haemorrhage alleviation with tranexamic acid - Intestinal system

Utilisation de l'acide tranexamique dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales : étude internationale randomisée, en double insu et contrôlée par placebo

Vous (le patient) êtes atteints de saignements gastro-intestinaux auxquels il faut mettre un terme au plus vite. Vous recevrez tous les traitements habituels administrés dans cet hôpital en cas d'hémorragies. En outre, nous vous invitons à participer à une étude. Celle-ci déterminera si un traitement connu sous le nom d'*acide tranexamique* réduit les saignements intestinaux. Nous espérons qu'il facilite la guérison. Nous savons que ce traitement aide des personnes présentant d'autres types de saignements, mais nous ne savons pas encore s'il est efficace pour les hémorragies gastro-intestinales.

Dans la présente étude, la moitié des patients recevront le traitement à l'étude (*acide tranexamique*) et l'autre moitié un traitement factice (un placebo). Si vous prenez part à cette étude, vous (le patient) recevrez immédiatement le traitement à l'étude ou un placebo. L'un ou l'autre vous seront administrés par voie intraveineuse (perfusion) sur 24 heures. Nous devrons aussi recueillir des informations concernant votre (le patient) état de santé et les transmettre à un bureau central à Londres.

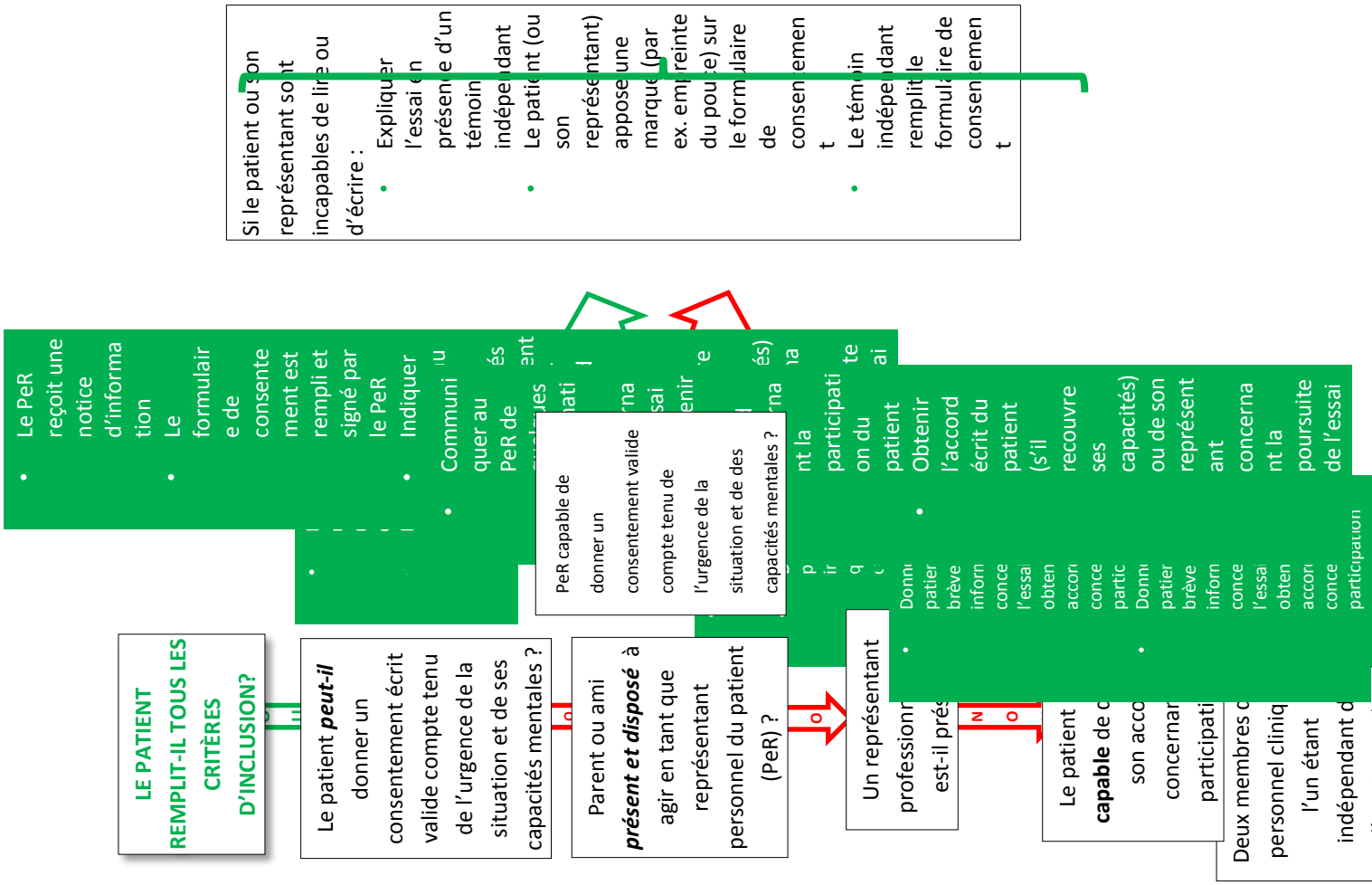
Si vous le souhaitez, nous pouvons dès maintenant vous donner davantage d'informations concernant cette étude. Dans le cas contraire, nous le ferons plus tard. Souhaitez-vous que nous mettions en œuvre le traitement à l'étude ?

Oui, je souhaite que vous mettiez en œuvre ce traitement.

_____	_____	_____
Nom du Patient ou du représentant	Date	Signature (empreinte du pouce ou autre marque si incapacité de signer)

[Ces informations peuvent être présentées oralement. Elles ne nécessitent pas de l'être in extenso. Elles peuvent être adaptées à chaque situation, leur finalité est de servir de guide. Il n'est pas nécessaire de fournir un formulaire signé, lequel, quoi qu'il en soit, ne sera pas considéré comme un consentement éclairé.]

Annexe 3b – Description de la procédure de consentement



Annexe 3c – Fiche d'information à l'usage des patients et de leurs représentants

L'ESSAI CLINIQUE HALT-IT
LE FORMULAIRE D'INFORMATIONS CONCERNANT LA RECHERCHE

Titre de la recherche : Utilisation de l'acide tranexamique dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales : étude internationale randomisée, en double insu et contrôlée par placebo
Numéro du centre d'étude:
Version de la notice: version internationale 1.0 daté du 26/11/2012

Le présent hôpital prend part à une étude dont la finalité est de trouver des traitements plus efficaces des saignements gastro-intestinaux

Vous êtes dans l'un des cas suivants :

1) Vous êtes un patient atteint de saignements gastro-intestinaux. Nous vous invitons à participer à la présente étude.
2) Vous êtes un patient atteint de saignements gastro-intestinaux. Souffrant, vous avez été inclus dans la présente étude.Nous vous demandons maintenant de nous dire si vous souhaitez poursuivre.
3) Vous représentez un patient atteint de saignements gastro-intestinaux. Nous vous prions de bien vouloir décider en son nom s'il/si elle peut participer à la présente étude. Nous vous conseillons de vous demander si le patient aurait accepté de participer s'il/si elle avait été en mesure de décider.

Quelle est la finalité de cette brochure ?

Avant de décider de participer à la présente étude, nous souhaiterions que vous soyez informé de son objectif et de ses implications.

L'une de nos équipes vous accompagnera dans la lecture de cette brochure et répondra à toutes vos questions, ce qui devrait prendre une vingtaine de minutes.

N'hésitez pas à en parler autour de vous, si vous le souhaitez.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Nous sommes à la recherche d'un traitement plus efficace des saignements intestinaux. Nous souhaitons que le traitement proposé dans le cadre de l'étude (un médicament du nom d'acide tranexamique), qui facilite la coagulation, réduise l'importance de ces saignements. Mais il est également possible que ce même traitement entraîne la formation de caillots indésirables.

L'acide tranexamique n'est pas un nouveau médicament. Il est déjà utilisé pour soulager les patients présentant des saignements consécutifs à une intervention chirurgicale ou un accident. Nous souhaitons que ce traitement soulage les patients atteints de saignements intestinaux davantage qu'il ne les incommode. Mais nous n'avons pas encore de certitudes sur ce point.

Pourquoi ai-je-été sollicité ?

Vous (le patient) êtes atteints de saignements gastro-intestinaux qu'il convient de traiter dans les meilleurs délais. Votre médecin pense que vous pouvez participer à la présente étude, mais que néanmoins cette décision vous revient.

Si vous participez, vous ferez partie des 8 000 patients atteints de saignements intestinaux, sélectionnés dans le monde entier.

Un patient ne peut pas être admis dans cette étude si :

- Le médecin estime qu'il existe une raison spécifique pour laquelle l'acide tranexamique ne devrait **en aucun cas** être prescrit
- Le médecin estime qu'il existe une raison spécifique pour laquelle l'acide tranexémique **doit** être prescrit
- Il/elle n'est pas adulte

Vous (le patient) avez été invité à participer à la présente étude parce qu'aucune des conditions ci-dessus ne vous est applicable.

Ma participation est-elle obligatoire ?

Non. C'est à vous que revient la décision de participer ou non. Si vous ne souhaitez pas participer, votre médecin ne cessera pas pour autant de s'occuper de vous et de vous prescrire tous les autres traitements nécessaires.

Quelle est la méthodologie de l'étude ?

Nous ne savons pas si le fait de traiter les saignements gastro-intestinaux avec l'acide tranexamique en plus des traitements habituellement prescrits sera ou non plus efficace. La meilleure façon de s'en assurer est d'observer si les personnes à qui l'acide tranexamique est prescrit se portent mieux que celles à qui il ne l'est pas. À cette fin, les participants à l'étude seront répartis en deux groupes. L'un recevra le traitement à l'étude (acide tranexamique). L'autre recevra un traitement factice (placebo). L'affectation d'un individu à un groupe est décidée au hasard, et chacun a une chance égale d'être affecté à l'un comme à l'autre. Le traitement à l'étude et le traitement factice semblent identiques, de sorte que ni vous ni votre médecin ne saurez à quel groupe vous avez été affecté.

Que se passera-t-il si je décide de participer ?

Vous recevrez tous les traitements habituels destinés à soulager vos saignements. Vous recevrez aussi l'un des traitements à l'étude (acide tranexamique ou placebo). Vous commencerez ce traitement aussitôt. Il vous sera administré sous forme de perfusion (cycle de vingt-quatre heures). Le traitement à l'étude est gratuit. Vous ne serez pas soumis à d'autres tests ni ne serez hospitalisé plus longtemps dans le cadre de l'étude.

Vous devrez conserver ce prospectus et signer un formulaire de consentement.

Nous souhaiterions également adresser à vore médecin personnel un courrier l'informant de votre participation à l'étude.

Qu'arrivera-t-il ensuite ?

Nous nous tiendrons informé de votre état de santé quand vous aurez quitté l'hôpital. Avant que vous rentriez chez vous, nous vous remettrons une carte à conserver. Si vous consultez un médecin ou un infirmière pour cause de maladie dans le mois suivant votre visite à l'hôpital, vous devrez leur montrer cette carte.

Ma participation me sera-t-elle préjudiciable ?

D'autres études suggèrent que le traitement à l'étude (acide tranexamique) ne provoque pas la formation de caillots indésirables et qu'une utilisation de courte durée n'entraîne pas d'effets indésirables, mais nous ne savons pas s'il en sera de même pour des personnes atteintes de votre pathologie. Votre médecin vous surveillera ; en cas de problème, il vous donnera les meilleurs soins possibles. Les personnes menant l'étude seront également informées.

Cette participation me sera-t-elle bénéfique ?

Nous ne savons pas si cette étude vous sera bénéfique. Mais, à l'avenir elle aidera les médecins à traiter les personnes atteintes de saignements intestinaux.

Puis-je changer d'avis concernant ma participation ?

Oui. Si vous changez d'avis concernant votre participation, il suffira que vous informiez votre médecin que vous ne souhaitez plus participer à l'étude. Vous pourrez le faire à tout moment. Votre médecin ne cessera pas pour autant de s'occuper de vous et il vous prescrira tous les autres traitements dont vous aurez besoin. Nous souhaiterions néanmoins pouvoirutiliser les informations concernant la façon dont l'étude se sera déroulée pour vous, mais si vous y êtes opposé il suffira que vous en informiez votre médecin.

Quelles informations me concernant seront collectées ?

Des informations de détail concernant vos saignements, les médicaments que vous prenez et la façon dont les choses se passeront pour vous – tout sera consigné.

Le personnel du bureau principal à Londres pourra aussi demander un exemplaire du formulaire de consentement signé par vous. Ceci lui confirmera que l'étude est exécutée dans les règles.

La confidentialité des informations me concernant sera-t-elle préservée ?

Toutes les informations collectées à votre sujet resteront confidentielles. Les personnes autorisées à en prendre connaissance seront les médecins exécutant l'étude, le personnel du bureau principal à Londres et les autorités de contrôle en charge d'assurer que l'étude se déroule dans les règles.

Votre médecin communiquera des informations de détail vous concernant à l'équipe de l'étude à Londres, et celle-ci se chargera de les conserver en lieux sûrs. Vos informations personnelles seront conservées dans un lieu sécurisé et différent de celui où seront déposées les autres informations concernant l'étude. Elles seront détruites dans un délai de cinq ans suivant la fin de l'étude.

Les résultats de l'étude seront publiés dans une revue médicale afin que d'autres médecins puissent en profiter. Vos informations personnelles ne seront pas intégrées dans le rapport d'étude, et rien ne permettra de vous identifier à partir de celui-ci.

Les données de l'étude seront accessibles aux chercheurs du monde entier, qui pourront les utiliser afin d'améliorer le savoir médical et le soin des patients. Vos informations personnelles ne figureront pas dans le rapport d'étude. Il n'y aura aucun moyen de vous identifier.

Qui est responsable de cette étude ?

L'étude est exécutée par une équipe de la London School of Hygiene & Tropical Medicine de l'Université de Londres.

Qui finance cette étude ?

Cette étude est financée par le Gouvernement du Royaume-Uni. Votre médecin n'est pas rémunéré pour y inclure des patients. Seuls les coûts associés aux essais seront couverts.

Qui a assuré le contrôle de cette étude ?

Afin que vos intérêts soient préservés, cette étude a été soigneusement vérifiée par un groupe indépendant de personnes (un comité d'éthique de la recherche). Celui-ci a confirmé que nous pouvions inviter des patients à y participer.

Pourrai-je prendre connaissance des résultats de l'étude ?

L'étude devrait prendre fin en 2018. Si vous souhaitez que l'on vous en adresse une synthèse quand elle sera achevée, veuillez vous adresser à votre médecin traitant.

Vous pourrez aussi visiter le site Internet de l'étude afin d'en constater la progression (haltit.Lshtm.ac.uk).

À qui m'adresser si j'ai d'autres questions à poser ou si je souhaite faire part de mes préoccupations ?

Pour ce qui concerne l'étude, vous pourrez vous adresser aux médecins et aux infirmières. Ils feront de leur mieux pour répondre à vos questions. Vous pourrez aussi vous adresser au Dr [insérer nom] qui est responsable de cette étude dans l'hôpital où vous êtes traité. Vous pouvez écrire à [lui], à [adresse] ou lui téléphoner au [numéro].

Si vous n'êtes pas satisfait, vous pourrez adresser une plainte officielle au directeur de l'hôpital et/ou au comité d'éthique qui a approuvé l'exécution de cet essai clinique dans son hôpital. Votre médecin pourra vous communiquer des informations sur la façon de procéder.

Y a-t-il d'autres informations que je devrais connaître ?

Si quelque chose ne se passe pas correctement et que vous subissez un préjudice résultant d'une négligence pendant le déroulement de l'étude, alors vous serez fondé à demander un dédommagement. La London School of Hygiene & Tropical Medicine, qui organise l'étude, assumera la responsabilité des plaintes pour tout préjudice involontaire subi consécutivement à votre participation à cette étude.

Nous vous encourageons vivement à poser toutes les questions que vous voudrez avant, pendant ou après l'étude. Si vous vous posez des questions à ce sujet, veuillez en parler à l'infirmière ou au médecin qui s'occupent de vous dans le cadre de celle-ci : ils seront en mesure de vous communiquer des informations à jour à propos des médicaments/procédures utilisés/suivies. Si vous souhaitez prendre connaissance des recherches sur lesquelles cette étude est fondée, veuillez vous adresser à l'infirmière ou au médecin qui s'occupent de vous dans le cadre de celle-ci.

Annexe 3d – Formulaire de consentement éclairé

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU PATIENT ET DE SON REPRÉSENTANT POUR L'ESSAI CLINIQUE HALT-IT (réduction des hémorragies par administration d'acide tranexamique)

Titre de la recherche : Utilisation de l'acide tranexamique dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales : étude internationale randomisée, en double insu et contrôlée par placebo

Code hôpital		Investigateur principal local						
Identifiant hospitalier du patient		Numéro de randomisation						
			BOÎTE				PACK	
Nom du patient		Si représentant, relation avec le patient						

Version 1.0 datée du 26/11/2012

1. J'ai lu la notice d'information (version numéro 1.0 datée du 26 novembre 2012), dont j'ai compris le sens, et j'ai eu l'opportunité de poser des questions.
2. Je comprends que ma participation à cette étude relève de mon choix. Je suis libre de me retirer à tout moment, sans avoir à fournir de raison et sans que mon traitement (celui du patient) ou mes droits soient affectés.
3. Je comprends que des parties de mon dossier médical (celui du patient) peuvent être consultées par des personnes participant à l'étude. Je les y autorise.
4. Je permets qu'un exemplaire de ce formulaire soit mis à la disposition du personnel de l'étude à Londres à fins de contrôle.
5. Je permets que mon médecin personnel (celui du patient) soit informé de ma participation à cette étude.
6. Je permets que les données me concernant et collectées dans le cadre de cette étude (après suppression de mes informations personnelles) soient utilisées par des chercheurs dans le monde entier.
7. Je conviens (le patient) de participer à l'étude ci-dessus, l'essai clinique HALT-IT (réduction des hémorragies par administration d'acide tranexamique).

Nom du patient/représentant	Date	Signature (empreinte du pouce ou autre marque en cas d'incapacité de signer)
Nom de la personne recevant le consentement	Date	Signature
Nom du Principal investigateur	Date	Signature

Le patient/représentant est dans l'incapacité de signer. En tant que témoin, je confirme que toutes les informations concernant l'essai clinique ont été communiquées et que le patient/représentant a consenti à y participer.

Nom du témoin	Date	Signature

Original à conserver dans le dossier d'étude de l'investigateur, 1 exemplaire destiné au patient, 1 exemplaire à conserver avec le dossier hospitalier du patient

Annexe 4 – Composition du DMC et du TSC

Composition du Comité indépendant de contrôle des données (DMC)

NOM	AFFILIATION	EXPERTISE
Professeur Alan Barkun	Université McGill, Canada	Clinicien spécialisé
Mr Tony Brady	Sealed Envelope Ltd, RU	Statisticien indépendant
Dr Philip Devereaux	Université McMaster, Canada	Spécialiste des essais
Professeur Richard Gray	Oxford University, RU	Statisticien
Professor David Suresh	Christian Medical College Vellore, Inde	Clinicien spécialisé

Composition du Comité de pilotage de l'essai (TSC)

NOM	AFFILIATION	EXPERTISE
Professeur Christopher Hawkey	Université de Nottingham, RU	Gastroentérologue et Président du TSC
Dr Adefemi Afolabi	Université d'badan, Nigeria	Chirurgien généraliste
Ms Barbara Farrell	Université d'Oxford, RU	Spécialiste des essais
Mr Ken Halligan	RU	Représentant d'un patient
Professeur David Henry	Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canada	Spécialiste des essais
Dr Chris Metcalfe	Université de Bristol, RU	Statisticien
Professor Ian Roberts	LSHTM, RU	Spécialiste des essais

ANNEXE 5 – Logique de l'étude spécifique à chaque pays et autres informations pertinentes concernant le protocole :

Pertinence concernant la santé publique : [.....]

Âge minimum requis pour le recrutement d'adultes : [.....]

Organisation locale : [.....]