

PROTOCOLE

La non-infériorité du sondage à court terme suite à la chirurgie de réparation de la fistule

Partenaires:	<p>Agence des Etats-Unis pour le développement international Ronald Reagan Building Washington, DC 20523-1000</p> <p>Organisation mondiale de la santé Avenue Appia 20 1211 Geneva 27 Switzerland</p> <p>EngenderHealth 440 Ninth Avenue New York, NY 10001-1620, USA</p>
Financée par :	L'Agence des Etats-Unis pour le développement international
Chercheur principal :	Mark A. Barone, DMV, MS, EngenderHealth, NY, USA
Co-investigateurs :	<p>Ahmet Metin Gulmezoglu, MD World Health Organization +41 79 516 892 gulmezoglum@who.int</p> <p>Steve Arrowsmith, MD Fistula Consulting LLC + 1-505-979-1995 sda@fistulaconsulting.com</p> <p>Joseph Ruminjo, MD EngenderHealth/Fistula Care Project +1 (212) 561-8458 jruminjo@engenderhealth.org</p>
Information personne-ressource au Etats-Unis :	<p>Mark Barone, DMV, MS + 1 (212) 561-8084 mbarone@engenderhealth.org</p>
Information personne-ressource en Suisse :	<p>Ahmet Metin Gulmezoglu, MD +41 79 516 892 gulmezoglum@who.int</p>
Coordinatrice de l'étude	<p>Mariana Widmer, MSc +41 22 791 43 23 widmerm@who.int</p>
Chercheurs au niveau des sites et au niveau local :	<p>Dolorès Nembunzu, Diplôme en Santé Publique et Promotion de la Santé, Diplôme de Médecine Tropicale, Docteur en Médecine Hôpital Saint Joseph de Kinshasa Kinshasa République démocratique du Congo + 243 99 991 9812 donembunzu@yahoo.fr</p> <p>Mulu Muleta, MD, MS, PhD Gondar University Hospital Fistula Unit Gondar, Ethiopia +251 911 225 042 m.muleta@yahoo.com</p>

<p>Chercheurs au niveau des sites et au niveau local :</p> <p>(Suite)</p>	<p>Thierno Hamidou Barry, Docteur en Médecine L'Hôpital Préfectoral de Kissidougou Kissidougou, Guinée + 224 67 58 76 24 + 224 64 48 54 16 thiernoamidou2@yahoo.fr</p> <p>Lucien Djangnikpo, CES, Docteur en Médecine Maternité centrale de Zinder Zinder, Niger + 227 20 510 729 djangnikpo@yahoo.fr</p> <p>Alyona Lewis, MD Aberdeen Women's Centre Freetown, Sierra Leone + 232 76 60 32 86 alyonalewis@rocketmail.com</p>	<p>Weston Khisa Wakasiaka, MBChB, MMED (OBS & GYNAE) Kenyatta National Hospital Nairobi, Kenya + 254 721 24 23 47 westonkhisa@yahoo.com</p> <p>Ileogben Sunday-Adeoye, MS, MD National Obstetric Fistula Centre Abakaliki Ebonyi State, Nigeria +234 803 797 1503 juladeoye@yahoo.com</p> <p>Robert Olupot, MBChB, MMED (Surgery) Kagando Hospital Kasese District, Uganda + 256 772 604425 + 256 712 604425 olupotr@yahoo.com</p>
---	---	--

Non-infériorité de la sonde urétrale à court terme après une chirurgie de réparation de la fistule

Résumé du projet

Contexte. La fistule vésico-vaginale est une maladie dévastatrice qui touche environ 2 millions de filles et de femmes à travers l'Afrique et l'Asie. Il existe de nombreux défis associés à la fourniture de services de réparation de la fistule dans les pays en développement, y compris la carence de chirurgiens disponibles et motivés avec des compétences spécialisées, l'absence de blocs opératoires, d'équipements et de financement auprès des donateurs locaux ou internationaux pour soutenir à la fois les interventions chirurgicales et les soins postopératoires. Il est primordial de trouver des moyens de fournir des services d'une manière plus efficace et plus rentable, sans pour autant compromettre les résultats chirurgicaux et la santé globale de la patiente. Le raccourcissement de la durée de la sonde urétrale après une chirurgie de réparation de la fistule permettrait d'augmenter la capacité de traitement (en libérant l'espace de lit disponible et en accroissant la disponibilité du personnel infirmier), de réduire les coûts des services et potentiellement baisser les risques d'infections liées aux soins de santé chez les patientes souffrant de la fistule. Il n'y a pas de preuve empirique qui soutienne une durée particulière du temps pour la sonde urétrale après une chirurgie de réparation de la fistule.

Objectif. L'objectif principal de l'étude est d'examiner si une sonde urétrale à court terme (7 jours) n'est pas inférieure à une sonde urétrale à plus long terme (14 jours) en ce qui concerne l'incidence de rupture d'une réparation de la fistule parmi les femmes avec la fistule simple qui présent aux sites d'étude pour les services de réparation de la fistule.

Méthodes. Le présent essai aléatoire contrôlé (EAC) multi-centré basé au niveau de la structure permettra de tester la non-infériorité de la sonde urétrale à court terme (7 jours) par comparaison à la une sonde urétrale à plus long terme (14 jours) quand il s'agit de prédire une rupture de réparation de la fistule. Le résultat principal est la rupture d'une réparation de la fistule trois mois après une chirurgie de réparation de la fistule, tel que évalué par un test urinaire de colorant. Les résultats secondaires comprendront la panne de la réparation une semaine après le retrait de la sonde, la pose d'une sonde intermittente à cause de la rétention urinaire et la survenance d'épisodes fébriles ou septiques, l'hospitalisation prolongée (définie comme un séjour dans la structure au-delà d'une semaine après le retrait de la sonde initiale, suite à un événement indésirable), le blocage de la sonde, et l'incontinence résiduelle auto-déclarée. Cette étude sera menée auprès de 507 femmes atteintes de fistule simple se présentant dans 8 sites d'étude pour une chirurgie de réparation de la fistule sur une période de 16-18 mois au niveau de chaque site.

Gestion. L'essai sera géré par EngenderHealth à New York, aux USA et le Programme Spécial de Recherche, de Développement et de Formation à la Recherche en matière de Santé de la reproduction (HRP) au niveau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à Genève, en Suisse.

Résultats attendus. Si aucune question majeure de sécurité n'est identifiée, les données de du présent essai pourront faciliter l'adoption de la sonde urétrale à court terme suite à une

réparation de la fistule simple en Afrique sub-saharienne et en Asie. Les résultats de cette étude seront diffusés dans au moins une conférence internationale en présence de chirurgiens de la fistule, au cours de plusieurs réunions de diffusion régionales et locales, et au moins dans une publication d'un journal approuvé par des collègues.

Description du projet

3.1 Justification et objectifs de l'étude

3.1.1 Justification

La fistule vaginale est une maladie dévastatrice qui touche environ 2 millions de filles et de femmes à travers l'Afrique et l'Asie. La principale cause d'une fistule vésico-vaginale est la dystocie prolongée : la tête du fœtus comprime les tissus mous de la vessie, du vagin et du rectum contre le bassin de la femme, coupant l'irrigation sanguine vers le tissu, provoquant la mort et la perte de celui-ci. Il en résulte une ouverture anormale entre le vagin et la vessie, ou entre le vagin et le rectum, ou les deux, et l'incontinence urinaire et / ou fécale.

Environ 80-95% des fistules vaginales peuvent être fermées chirurgicalement ;¹ toutefois, la fourniture de services de réparation de la fistule dans les pays en développement n'est pas sans défis. Une formation et des compétences spécialisées sont nécessaires, en particulier pour gérer les cas les plus complexes, ce qui limite la disponibilité des services. Les femmes souffrant de fistules sont en majorité pauvres et sont issues des zones rurales ; souvent elles ne peuvent pas se payer la chirurgie ou le transport vers un site de service. Ainsi, les services de réparation des fistules doivent être fournis gratuitement. Ils sont rares en Afrique et en Asie : l'accès à de tels services ne dépend pas seulement de la disponibilité et de la motivation des chirurgiens possédant des compétences spécialisées, mais aussi de la disponibilité des salles d'opération, de l'équipement et des financements auprès de donateurs locaux ou internationaux pour soutenir à la fois les interventions chirurgicales et les soins postopératoires à très longs termes. Dans la plupart des contextes, la demande en matière de services de réparation dépasse les capacités en ressources humaines et infrastructurelles disponibles. En outre, la sonde prolongée de la vessie souvent utilisée après la chirurgie se traduit par un besoin d'hospitalisation plus longue, des soins infirmiers plus intensifs, l'augmentation des coûts, et donc la diminution de la capacité de traiter d'autres patientes. À la lumière de ces défis, il est primordial de trouver des moyens de fournir des services d'une manière plus efficace et plus rentable, sans pour autant compromettre les résultats chirurgicaux et la santé globale de la patiente.

La durée de la sonde de la vessie a des répercussions directes sur le rapport coût-efficacité et sur la santé (en particulier le risque amoindri d'infections associées aux soins de santé). Les publications sur la chirurgie de la fistule indiquent souvent que le drainage de la vessie à l'aide de la sonde devrait continuer entre 10 et 14 jours après l'opération.²⁻³ Toutefois, aussi bien dans la réparation de la fistule⁴ que pour d'autres types de chirurgie gynécologique,⁵ la durée du drainage de la vessie par sonde urinaire à demeure est principalement fondé sur la recherche personnalisée plutôt que sur la recherche empirique, et la durée de drainage varie considérablement. Par exemple, une récente enquête menée auprès de 40 chirurgiens de la fistule par Arrowsmith et collègues⁶ a trouvé que la durée de la sonde après une chirurgie de la fistule variait de 5 à 21 jours; 13% des chirurgiens ont fait état de sondes sur des femmes pendant 8 jours ou moins après une réparation chirurgicale de la fistule simple. L'analyse préliminaire

d'une étude d'observation prospective qui a examiné les indices de résultats de réparations conduite par Fistula Care/USAID* a également révélé une large distribution dans la durée post réparation de la sonde urétrale auprès de 1 400 femmes dans 11 sites localisés dans 5 pays. La distribution observée de la durée de la sonde était la suivante : 0-10 jours: <1%; 11-14 jours: 32%, 15-21 jours: 34%; and >21 jours: 34%. Un large spectre a également été trouvé pour la durée de la sonde après une réparation de la fistule colovésicale: un examen rétrospectif des données au Massachusetts General Hospital menée par de Moya et ses collègues a constaté que la durée de la sonde suite à une réparation de fistule colovésicale secondaire à une diverticulose varie de 3 à 42 jours.⁷ Bien que les réparations de la fistule colovésicale diffèrent considérablement de celles de la fistule vaginale (ces premières sont des chirurgies abdominales pratiquées principalement en réponse à des complications de la diverticulose), ces résultats indiquent tout de même que non seulement la sonde à court terme actuellement est mise en œuvre pour différents types de chirurgie de la vessie, mais aussi qu'elle peut être une alternative possible à la sonde à long terme suite à la réparation de la fistule simple.

La sonde urétrale à court terme peut en fait ne présenter aucun risque supplémentaire pour les patientes, en termes de pronostic de la réparation. Pour une cicatrisation non contaminée des plaies en général, la période critique impliquant une granulation et néo-vascularisation culmine à 5 jours ; l'inflammation est terminée au bout d'une semaine,⁸ et la déposition de la matrice et la prolifération cellulaire continuent pendant au moins 30 jours. La résistance à la traction augmente rapidement pendant les 5 premiers jours, même si la résistance finale n'est pas atteinte au-delà de 100 jours. Aucune étude physiologique de base sur la dynamique de la cicatrisation des plaies dans la vessie après la réparation de la fistule n'a été publiée à ce jour, et il est possible que le processus de cicatrisation de la plaie à la suite d'une réparation de fistule soit plus long que noté ci-dessus, vu la nature contaminée et chronique de la plupart des fistules vaginales.

Un objectif de la sonde urétrale post-réparation est de permettre qu'une opportunité de résistance suffisante à la traction se développe, de sorte que la distension de la vessie ne déchire pas la plaie en guérison. Le postulat derrière la sonde de longue durée est que la vessie cicatrise mieux « au repos » (i.e. lorsqu'elle ne se remplit et ne se vide pas). Toutefois, il y a peu de preuve à l'appui de ceci. Une étude récente de Boruch et collègues (2010) évaluant les effets de la sonde à long terme sur le remodelage de l'échafaudage biologique de la matrice extracellulaire (MEC) à la suite d'une cystectomie partielle chez les canins, a constaté que le remplissage précoce de la vessie (c.-à-d. une plus courte durée de sonde) favorise une réaction constructive de remodelage.⁹ Bien que les échafaudages biologiques composés de MEC soient une innovation de pointe non faisable pour la réparation de la fistule dans les pays en développement, les résultats de cette étude indiquent néanmoins que le retrait précoce de la sonde, et le fait de permettre à la vessie de commencer à se remplir et se vider peuvent être bénéfiques, plutôt que nocifs, pour la guérison de la vessie.

Bien que des éléments probants en faveur de la sonde urétrale à long terme par rapport à celle à court terme fassent défaut, il est clair qu'une plus longue durée de sonde de la vessie a des implications importantes en termes de coûts, mais aussi en termes d'infections associées aux

* Déterminants des résultats postopératoires en chirurgie de réparation de la fistule. Cette étude multi-centrée a été menée au niveau de 11 sites dans 5 pays entre 2007 et 2010. Au total, 1450 femmes étaient inscrites. L'analyse est en cours et les résultats sont attendus en mi 2011.

soins. Par exemple, Nardos et collègues ont calculé les incidences financières de la durée de la sonde à l'hôpital d'Addis-Abeba, où environ 1200 réparations de la fistule sont pratiquées annuellement. Ils ont indiqué que dans l'hypothèse d'absence de compromis avec les résultats des patientes, une réduction de quatre jours d'hospitalisation postopératoire à la suite de l'ablation précoce de la sonde vésicale (10 vs 14 jours) permettrait d'augmenter de 20% le nombre de patientes qui pourraient recevoir des soins chirurgicaux⁸. Une plus longue durée de la sonde urétrale peut aussi augmenter le risque d'infection urinaire. Par exemple, une récente étude de Cochrane sur la sonde urinaire après une chirurgie uro-génitale chez les adultes, a examiné sept essais comparant une plus courte durée postopératoire d'utilisation de la sonde à une plus longue durée; ces essais ont suggéré que la sonde à court terme a été associée à moins de cas d'ITU.¹⁰ En somme, la sonde urétrale à court terme a le potentiel de réduire les séjours à l'hôpital pour les femmes, libérant ainsi des espaces de lit, réduisant les coûts par patiente, et permettant à un plus grand nombre de patientes de recevoir des soins cliniques. Elle peut également avoir des répercussions sur la probabilité d'infection et, éventuellement de septicémie, après la chirurgie. Étant donné les avantages potentiels de la sonde urétrale à court terme, et le fait qu'elle est actuellement pratiquée par certains chirurgiens de la fistule, les données empiriques sont nécessaires pour déterminer la non-infériorité de la sonde urétrale à court terme par rapport à celle à long terme.

3.1.2 Objectifs

L'objectif principal de l'étude est d'examiner si la sonde urétrale à court terme (7 jours) n'est pas pire par plus d'une différence minimale pertinente à la sonde urétrale à plus long terme (14 jours) en termes d'incidence de la rupture de la fistule parmi les femmes avec la fistule simple qui présent aux sites d'étude pour les services de réparation de la fistule.

3.2 Etudes similaires précédentes

Il y a un manque de preuves soutenant l'avantage de la sonde à court terme ou à long terme suite à la chirurgie de réparation de la fistule vaginale, ou encore, de n'importe quel type de chirurgie gynécologique, d'une durée de sonde informée par convention plutôt que par des preuves empiriques. Une seule étude a été publiée sur la durée de la sonde de la vessie après une chirurgie de la fistule obstétricale à ce jour. Nardos et al.⁸ ont réalisé une étude rétrospective de 212 patientes de la fistule obstétricale à Bahir Dar Hospital en Éthiopie, comparant les patientes sondées pour 3 durées différentes de temps : 10 jours (groupe 1), 12 jours (groupe 2), et 14 jours (groupe 3). Les auteurs n'ont trouvé aucune différence dans la proportion de rupture de réparation entre les trois groupes, les amenant à penser que la sonde urétrale pendant 10 jours peut être suffisante pour la gestion de la fistule moins compliquée (et certains types de fistules plus compliquées). Toutefois, les conclusions qui peuvent être tirées de cette étude sont limitées, puisque la durée de la sonde urétrale a été influencée par la gravité de la fistule (par exemple la relation entre la rupture et la durée de la sonde peut être faussée par la gravité de la fistule), et le résultat n'a pas été évalué pour toutes les femmes, mais seulement celles qui sont retournées à la clinique avec des troubles urinaires. Probablement, l'étude n'a pas été assez puissante pour détecter des différences qui peuvent exister entre les trois groupes de durée de sonde.

Plusieurs études ont été effectuées afin d'examiner le retrait précoce de la sonde à la suite d'autres types de chirurgie gynécologique et uro-génitale. De Moya et collègues ont mené une

analyse rétrospective comparant 32 patientes faisant l'objet d'une réparation de la fistule colovésicale chez qui la sonde urétrale a été enlevée au bout de 7 jours ou moins (n = 6) après la chirurgie, à celles chez qui la sonde a été retirée au-delà de 7 jours après la chirurgie (n = 26); le spectre des durées de sonde était de 3 à 42 jours.⁷ Ces auteurs ont constaté que les patientes chez qui la sonde avait été retirée précocement n'étaient plus susceptibles d'avoir des complications importantes (y compris les ITU), comparées aux patientes pour lesquelles la sonde avait été retirée plus tardivement. Si aucune fuite de la vessie ne s'est produite chez aucune patiente, toutefois, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence, vu sa nature observationnelle et la taille réduite de l'échantillon.

Il y a une tendance grandissante concernant la diminution de la durée de la sonde urétrale suite à une intervention chirurgicale pour divers troubles pelviens, tels que le prolapsus vaginal¹¹⁻¹² et l'hystérectomie.¹³ Il est justifié de procéder à davantage de recherche sur la non-infériorité de la sonde urétrale à court terme par rapport à la sonde urétrale à plus long terme, en particulier après une réparation de la fistule.

3.3 Conception et méthodologie

3.3.1 Plan général

L'étude proposée est un essai aléatoire contrôlé (EAC) comparant la nouvelle proposée sonde urétrale à courte durée (7 jours) à celle à long terme (14 jours) en termes de prévision des ruptures de réparation de la fistule, évaluée à 3 mois suivant la réparation chirurgicale de la fistule. Cette étude sera menée auprès de 507 femmes atteintes d'une fistule simple se présentant dans les sites de l'étude pour une chirurgie de la fistule.

Les objectifs de la présente étude peuvent être atteints uniquement à travers cette méthodologie. Premièrement, comme mentionné ci-dessus, actuellement seule une minorité de chirurgiens pratique la sonde urétrale à court terme sur une base routinière, il serait donc difficile d'obtenir une taille d'échantillon suffisante pour une analyse rétrospective des dossiers ou une étude prospective de cohorte. En outre, l'avantage de l'EAC est que le processus de randomisation garantit que les groupes de contrôle et d'intervention dans l'étude sont en moyenne similaires, eu égard à tous les facteurs potentiels qui pourraient créer une confusion dans l'association entre l'intervention et le résultat. Les femmes seront placées aléatoirement soit dans des groupes de sonde urétrale à court terme ou à long terme après une chirurgie, et juste avant le retrait de la sonde dans le groupe de sonde à court terme (c'est à dire à 7 jours). La répartition aléatoire, stratifié par site, fera en sorte qu'au niveau des sites et entre eux, les femmes placées aléatoirement dans l'une ou l'autre intervention, seront en moyenne similaires en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et liées à la fistule, et les procédures avant, pendant et immédiatement après l'opération. En revanche, dans une étude d'observation, la relation entre la durée de la sonde urétrale et la fermeture de la fistule peut être faussée par d'autres facteurs. Par exemple, l'évaluation de la complexité d'une fistule par un prestataire peut influencer la durée de la sonde choisie, et peut également prédire l'issue de l'opération. Enfin, une évaluation des résultats trois mois après la réparation d'une fistule garantira que toute association entre une sonde de courte durée et la réparation de la fistule, après la sortie de l'hôpital, sera prise en compte.

Le principal point final de l'étude est la rupture de la fistule telle que déterminée lors d'une visite de suivi trois mois après la chirurgie. Les ruptures de la réparation seront évaluées par l'administration d'un test de teinture.

Des informations détaillées sur la démographie des patientes, les caractéristiques de la fistule, les co-morbidités, les procédures effectuées avant, pendant et après l'opération, et les complications survenues seront recueillies auprès de toutes les participantes à l'étude sur des formulaires normalisés de rapport de cas. Les procédures de l'étude sont présentées plus amplement dans les sections 3.3.2 à 3.8 ci-dessous.

3.3.2 Résultats de l'étude

Le principal résultat de l'étude est la rupture de la fistule à tout moment après le 7^{ème} jour suivant le retrait de la sonde urétrale jusqu'à trois mois après la chirurgie. La réparation de la rupture sera évaluée à l'aide d'un test de teinture ; une sonde urinaire sera insérée dans la vessie, une solution saline teintée avec un colorant sera introduite dans la vessie à travers la sonde, et la ligne de suture sera vérifiée pour détecter des fuites.

La rupture de la réparation constitue une complication éventuelle de n'importe quelle chirurgie de réparation de la fistule et induira à la femme d'avoir de nouveau des fuites d'urine. Certaines femmes avec une rupture de réparation peuvent guérir aussitôt ou peuvent guérir à long terme (au bout de plusieurs semaines). D'autres femmes auront besoin d'une deuxième réparation de la fistule. Dans tous les cas, il est probable que la rupture de la réparation augmente la durée de l'hospitalisation de la femme. Seules les femmes avec une fistule simple seront incluses dans l'étude et auront un pronostic positif pour une deuxième réparation si toutefois la première échoue. Les femmes sont régulièrement avisées des risques suivant la rupture de la réparation, des conséquences et des options de traitements possibles durant le counseling normal préopératoire.

Les résultats secondaires incluront les points suivants : la rupture de la réparation au bout d'une semaine après le retrait de la sonde à demeure urétrale, la nécessité d'une sonde intermittente pour gérer la rétention urinaire, la survenance d'épisodes fébriles ou septiques, l'hospitalisation prolongée, le blocage de la sonde et l'incontinence résiduelle auto-déclarée. L'hospitalisation prolongée sera définie comme un séjour dans la structure au-delà d'une semaine après le retrait de la sonde initiale.

3.3.3 Intervention de l'étude

L'intervention de l'étude impliquera le retrait de la sonde urétrale au bout de 7 jours après la chirurgie dans le groupe d'intervention, et de 14 jours dans le groupe de contrôle. S'il est vrai que les nombres cibles de jours sont 7 et 14 jours pour le retrait de la sonde urétrale dans les deux groupes, s'il devait s'avérer nécessaire de retirer la sonde un jour plus tard ou plus tôt (par exemple pendant les congés, indisponibilité du chirurgien) dans les deux groupes (c.-à-d. 6-8 jours ou 13-15 jours), ces femmes resteraient toutefois considérées comme conformes avec l'affectation du groupe. Chaque patiente recevra le même type de sonde et à l'exception du moment de retrait de la sonde, toutes les autres procédures liées au retrait de la sonde resteront les mêmes dans les deux groupes de l'étude.

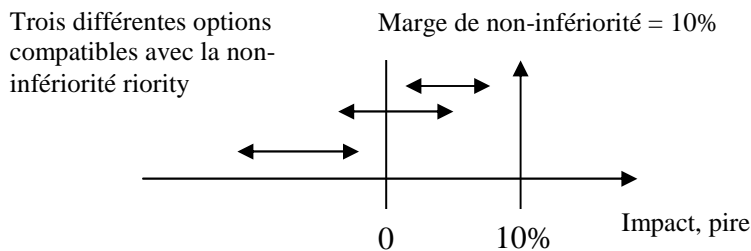
Aucun médicament ou nouveau dispositif ne sera examiné dans le cadre de cette étude.

3.3.4 Taille de l'échantillon et puissance statistique

La question de recherche digne d'intérêt est de savoir si la sonde de courte durée n'est pas pire par plus d'une différence minimale pertinente que la sonde à long terme, en termes d'obtention de la fermeture de la fistule. Cette question se prête à une conception de non-infériorité, où le but est de montrer qu'un traitement expérimental n'est pas pire par plus d'une différence minimale pertinente qu'un traitement standard. La formule de la taille de l'échantillon pour ce modèle est $([Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}]^2) * [P_S(1 - P_S) + P_E (1 - P_E)] / (P_S - P_E - \Delta)^2$, où $Z_{1-\alpha}$ est la valeur critique pour le taux d'erreur de Type 1, $Z_{1-\beta}$ la valeur critique pour la puissance, P_S la probabilité de succès dans le groupe de traitement standard, P_E la probabilité de succès dans le groupe expérimental, et Δ la limite d'équivalence ou marge de non-infériorité.

Le choix d'une marge de non-infériorité, c'est à dire la plus petite différence clinique acceptable entre les deux traitements, est basé sur une combinaison de jugement clinique et le raisonnement statistique. Une technique utilisée pour définir la différence clinique consiste à examiner l'effet de l'étalon-or (c.-à-d. ce qui est actuellement accepté comme la durée souhaitable de la sonde) comparativement au placebo (pas de sonde) dans les études passées, et à préserver une certaine proportion de l'avantage observé avec l'étalon-or. En général, Δ devrait être inférieur à l'effet cliniquement pertinent choisi pour enquêter sur la supériorité du traitement standard contre le placebo dans les essais précédents. Dans le cas d'une sonde après réparation de la fistule, il n'existe pas de données provenant d'essais antérieurs. Ainsi, nous nous appuyés sur notre propre jugement clinique et celui d'experts externes pour déterminer qu'une marge d'infériorité de 10% est une petite différence. non-pertinent

En d'autres termes, si l'intervalle de confiance de deux façons de 95% (IC de 95%) concernant la différence entre les taux de rupture de réparation (« 7 jours » moins « 14 jours ») est complètement à gauche de la marge de non-infériorité de 10%, nous devrions approuver la non-infériorité de la procédure de « 7 jours » au niveau de signification $\alpha=0.025$; la supériorité (en tant que bonus) sera démontrée » au niveau de signification $\alpha=0.025$ si l'IC de deux façons de 95% est complètement à gauche de 0.



Des analyses préliminaires ont été effectuées en utilisant les données de l'étude prospective de cohorte de Fistula Care qui examine des résultats de réparation de la fistule afin de déterminer la probabilité de fermeture réussie chez les femmes atteintes d'une fistule simple sondées pendant de longues périodes de temps (soit l'équivalent du groupe de traitement « standard » dans l'étude décrite ici). Parmi les femmes avec de simples réparations pour lesquels les données de suivi

étaient disponibles (n = 145) dans l'étude prospective, 87% avaient une fistule fermée lors du suivi. Ainsi, nous croyons qu'il est raisonnable de s'attendre à ce que le taux de défaillance (par ex. le pourcentage de non-réussite de fermeture des fistules) soit entre 10 et 15%.

En supposant un taux de non-réussite de 13% dans le groupe contrôle, la non-infériorité sera démontré dans la marge de 10% à un niveau de signification unilatérale de 0,025 et une puissance de 80% (calculé lorsque les taux d'échec dans les deux bras sont les mêmes), avec un échantillon de 177 par bras (354 femmes au total). Le rajustement à 20% pour la perte d'un suivi et 10% pour les violations de protocole et les retraits, cela aboutirait à une taille de l'échantillon total de 507 femmes.

3.3.5 Sites de l'étude

Nous avons identifié 8 sites pour participer dans l'étude. Sur un échantillon de 507 femmes, et en supposant que 32% de toutes les réparations signalées sont des réparations 'simples'* nous aurons besoins d'une charge professionnelle composée de 1.584 femmes environ au niveau des sites d'étude choisis pour terminer l'étude dans les délais. Les critères de sélection suivants ont été établis pour les sites :

- Des services routiniers continus de la fistule sur le site
- Un volume de cas de fistules suffisant pour recruter un nombre adéquat de participantes. Tel que l'on en a discuté, nous allons inclure seulement les cas de fistules simples que nous estimons représenter 32% de toutes les fistules constatées au niveau d'un site donné. Afin de satisfaire aux critères de taille d'échantillon dans un temps raisonnable, nous estimons que nous avons besoin de 8 sites d'étude, avec un volume minimal de cas d'environ 150 cas de réparations de fistule par an (tous les cas).
- Un accord pour adhérer aux protocoles de l'étude en termes de procédures résumées et également le remplissage des formulaires de l'étude.
- Disponibilité d'un personnel clinique pour la mise en œuvre, notamment un chirurgien intéressé et motivé pour servir au niveau du site en qualité d'enquêteur ; l'engagement des autres chirurgiens effectuant les réparations de fistule sur le site ; et volonté du personnel infirmier à soutenir le protocole de l'étude.
- Soutien de l'administration de la structure pour mener l'étude ; par ex. le fait de s'assurer que le(s) chirurgien(s) auront/aura assez de temps pour les tâches nécessaires à la conduite de l'étude.
- Accord pour qu'un assistant de recherche d'EngenderHealth basé sur le site participe à la conduite de l'étude et supervise les activités de l'étude. Cette personne aura besoin d'espace pour un bureau, des armoires pour ranger les documents, des fournitures, etc., et d'un espace privé pour le processus de consentement éclairé et y tenir les interviews, etc.
- Expérience antérieure de recherche
- Connexion Internet pour faciliter la communication

* Dans le cadre de l'étude d'observation qui est actuellement en train d'être menée par Fistula Care, l'on demande aux chirurgiens de faire une évaluation subjective de la difficulté de chaque réparation de fistule (simple, intermédiaire, complexe). Selon cette évaluation, notre analyse préliminaire montre que 31,8% des femmes sont classées dans la catégorie des fistules simples.

Fistula Care a contacté 15 structures en Afrique subsaharienne pour connaître leur intérêt à participer à l'étude. Ces sites ont rempli un bref questionnaire sur les pratiques actuelles et le volume de travail que nous avons utilisés dans le processus de sélection. Nous avons identifié 8 sites dans 8 pays —La RD du Congo, l’Ethiopie, la Guinée, le Kenya, le Niger, le Nigéria, la Sierra Léone et l’Ouganda. Six de ces sites sont présentement soutenus par Fistula Care et deux par WAHA International. La sélection de sites soutenus par Fistula Care est une considération de taille en termes de coûts, car les fonds sont affectés à travers d’autres mécanismes de projet pour appuyer la chirurgie de réparation.

Les sites d'étude reçoivent tous un soutien financier de la part des donateurs pour les services de fistule, y compris les soins pré et post opératoires et la chirurgie de réparation elle-même. Cependant, le budget des EAC comporte effectivement des fonds pour soutenir le financement des opérations et la prise en charge des soins de suivi si des fonds supplémentaires sont nécessaires au niveau de quelques structures. Tous les sites d'étude fournissent des services gratuits aux femmes ayant une fistule. Il s'agit des cas où la fistule nécessite plus d'une chirurgie pour parachever la réparation. Si la sonde urétrale à court terme devait causer un plus grand nombre de déchirures de plaies chez les participantes à l'étude, les coûts des soins cliniques nécessaires (y compris la chirurgie de réparation de fistule supplémentaire) seraient pris en charge par les sites de l'étude.

Les sites et le collaborateur du chercheur principal sont énumérés dans le tableau ci-dessous, suivi par les informations concernant chaque structure.

Pays	Dénomination de la structure	Co-investigateur
RD Congo	Hôpital Saint Joseph	Dr. Dolorès Nembunzu
Ethiopie	Gondar University Hospital	Dr. Mulu Muleta
Guinée	L'Hôpital Préfectoral de Kissidougou	Dr. Thierno Hamidou Barry
Kenya	Kenyatta National Hospital	Dr. Weston Khisa Wakasiaka
Niger	Maternité central de Zinder	Dr. Lucien Djangnikpo
Nigéria	National Obstetric Fistula Centre Abakaliki	Dr. Ileogben Sunday-Adeoye
Sierra Leone	Aberdeen Women's Centre	Dr. Alyona Lewis
Ouganda	Kagando Hospital	Dr. Robert Oluput

Hôpital Saint Joseph

Kinshasa, République démocratique du Congo

Cet hôpital urbain composé de 300 lits fait partie d'un réseau de plus de 80 structures de santé gérées par l'Archidiocèse de Kinshasa. L'hôpital fournit des soins de santé à une grande partie de la population de Kinshasa et la plupart des patients sont des gens à petits/moyens revenus. Un réseau de leaders communautaires est chargé d'orienter les patientes en provenance des zones rurales vers l'hôpital ou vers d'autres cliniques dans le réseau de l'Archidiocèse. Le Département d'Obstétrique et de Gynécologie est chargé de traiter les patientes de la fistule. Dix lits et une salle d'opération sont automatiquement réservés aux patientes de la fistule, mais durant les « campagnes électorales », 24 lits sont disponibles pour les clientes de la fistule. Les femmes qui vont dans cet hôpital pour des réparations de fistule sont en général très pauvres.

Gondar University Hospital**Gondar, Ethiopie**

Cet hôpital public universitaire composé de 200 lits accueille mensuellement quatre million de la population rurale et pauvre en provenance des régions environnantes. Les clientes de la fistule se font soigner au département de Gynécologie et de l'Obstétrique ; elles sont généralement de statut socioéconomique inférieur et font de longues distances pour obtenir des soins. L'unité chargée de la fistule possède deux salles d'opération et 65 lits.

L'Hôpital Préfectoral de Kissidougou**Kissidougou, Guinée**

Les services de la fistule sont à chaque fois disponibles au niveau de ce site au Sud de la Guinée. Les patientes qui vont dans cet hôpital proviennent aussi bien des zones rurales qu'urbaines et sont d'horizons socioéconomiques différents. Les clientes de la fistule vivant dans cette région sont généralement pauvres et sont de jeunes femmes en provenance des zones rurales. L'hôpital possède 119 lits dont 16 réservés aux patientes de la fistule. Une salle d'opération est utilisée pour toutes les interventions chirurgicales en rapport avec la santé maternelle, avec un personnel du département des soins de la fistule composé d'un chirurgien, de deux assistants chirurgiens, quatre sages femmes et sept infirmières. Des chirurgies routinières de réparation de la fistule sont disponibles, et au cours de ces sessions de réparation de la fistule, des chirurgiens au niveau national et international fournissent également des services dans cet hôpital.

Kenyatta National Hospital**Nairobi, Kenya**

Cet hôpital composé de 800 lits est la plus grande structure d'orientation et le plus grand hôpital universitaire du Kenya. L'hôpital est une structure du Ministère de la santé et accueille principalement les patientes à revenus faibles et moyens. Cependant, la plupart des clientes recherchant des services de traitement de la fistule sont pauvres. Dix lits sont généralement réservés aux patientes de la fistule ; cependant, pendant les campagnes électorales, l'on réserve jusqu'à 60 lits à ces clientes.

Centre de prise en charge des FVV, Maternité central de Zinder**Zinder, Niger**

Le Centre de prise en charge des FVV de Zinder se situe au sein d'une clinique publique fournissant des services d'assistance maternelle. Les clientes qui vont dans ce centre proviennent des zones urbaines et rurales et sont divers horizons socioéconomiques. La plupart des patientes de la fistule (98 % environ) proviennent du milieu rural et sont très pauvres ; de ce fait, le traitement est gratuit pour eux. La structure dans l'ensemble contient 70 lits dont 20 sont réservés aux clients de la fistule. La chirurgie de la fistule est intégrée avec les autres activités et se fait deux fois par semaine dans une salle d'opération.

National Obstetric Fistula Centre Abakaliki**Abakaliki, Ebonyi State, Nigéria**

Le National Obstetric Fistula Centre Abakaliki, un département d'Ebonyi State University Teaching Hospital, a été récemment transféré sous les auspices du Gouvernement fédéral du Nigéria en tant que premier hôpital national de prise en charge de la fistule avec un mandat de traitement, de formation, de réhabilitation, de prévention et de recherche. C'est un hôpital autonome de prise en charge de la fistule possédant 90 lits, une salle de conférence, un laboratoire, une pharmacie, une section des dossiers et un département pour la chirurgie. Ce dernier comporte une salle d'opération et plusieurs tables d'opération pour permettre trois

interventions au même moment. Les clientes qui se trouvent dans la circonscription hospitalière sont très indigentes et ont des difficultés pour se prendre en charge. De ce fait, les services offerts à ces clientes sont gratuits.

Aberdeen Women's Centre

Aberdeen Women's Centre est un hôpital non gouvernemental qui possède 46 lits, un centre chirurgical de la fistule, une maternité et un service de consultation pédiatrique externe. Deux pavillons avec un total de 25 lits sont disponibles pour les clientes de la fistule, et une salle d'opération est régulièrement utilisée pour la chirurgie de la fistule. Les patientes de la fistule proviennent de différents horizons socioéconomiques. Tandis que la plupart des patientes qui se rendent à la clinique pour des soins pédiatriques et maternels viennent de Freetown, beaucoup de clientes recherchant des soins de la fistule proviennent des zones rurales et n'ont pas reçu une éducation systématique. Certaines patientes de la fistule proviennent des pays voisins. La plupart d'entre eux sont des agriculteurs ou sont engagés dans des petites et moyennes entreprises.

Freetown, Sierra Leone

Kagando Hospital

Kagando Hospital est un hôpital privé à but non lucratif géré par une mission qui possède 300 lits et accueille des clients en provenance des zones rurales et pauvres. Le traitement de la fistule fait partie de l'un des services offerts parmi tant d'autre et qui sont disponibles dans ce site, et le pavillon des patientes de la fistule comporte 80 lits. Les femmes qui font le traitement de la fistule sont généralement pauvres et n'ont pas reçu une éducation formelle. L'hôpital possède une salle d'opération pour les chirurgies de la fistule et qui est actuellement en train d'être agrandie. Kagando Hospital était un site d'étude pour le projet récemment achevé d'EngenderHealth/USAID intitulé: *Les déterminants des résultats postopératoires en chirurgie de réparation de la fistule: une étude prospective basée sur la structure.*

Kasese District, Ouganda

3.3.6 Participantes à l'étude de recherche

507 participantes seront recrutées parmi les femmes programmées pour subir une chirurgie de réparation de la fistule vaginale dans les sites de l'étude. Le groupe de participantes potentielles à l'étude comprendra des femmes souffrant de fistules qui se présentent aux sites de l'étude pour une chirurgie de réparation de la fistule, cependant, il ne sera pas demandé aux femmes si elles sont potentiellement intéressées à participer dans l'étude jusqu'à ce que le chirurgien détermine que ces dernières sont des candidates convenables pour une chirurgie de réparation de la fistule (c'est-à-dire, l'écoulement est dû à la fistule, elle n'a pas de contre-indications à la chirurgie en générale ou à la réparation d'une fistule, etc.).

3.3.6a Critère d'inclusion/exclusion

Toutes les femmes faisant partie de l'échantillon de l'étude (à savoir les femmes désignées aléatoirement) doivent répondre aux critères d'inclusion suivants :

- Avoir une fistule "simple", tel que déterminé à la fin de la chirurgie de réparation de la fistule (indépendamment du nombre de tentatives antérieures de réparation et de la cause de la fistule, avec l'exception notée dans les critères d'exclusion ci-dessous).
- Avoir une fistule fermée à la fin de la chirurgie
- Avoir une fistule fermée 7 jours après la chirurgie (c'est-à-dire au moment de la randomisation)
- Comprendre les procédures et conditions de l'étude

- Accepter de retourner sur les lieux pour une visite de suivi trois mois après la date de la chirurgie
- Faire un consentement éclairé pour participer à l'étude ou, dans le cas des mineures non émancipées, aussi bien le consentement pour l'étude qu'un consentement par procuration pour participer à l'étude
- Ne pas avoir de contre indication empêchant leur participation.

Les femmes seront exclues si l'une des conditions suivantes est présente :

- Avoir une fistule qui est considérée "non simple" (c.-à-d. intermédiaire ou complexe)
- Avoir une fistule induite par radiation, associée à un cancer ou due à un lymphogranulome vénérien (ces cas seront exclus parce que le processus de guérison est très différent de celui des fistules dues à d'autres causes. Nous prévoyons qu'il y aura quelques cas de ces fistules au niveau des sites d'étude)
- Avoir une fistule non fermée immédiatement ou 7 jours après la chirurgie (c'est-à-dire au moment de la randomisation).

Aucune limite d'âge ne sera imposée pour la participation à l'étude. Il est possible que sur certains sites de l'étude, les jeunes femmes / filles qui sont mineures se présentent pour une réparation de la fistule, avec ou sans tuteur. Une personne sera considérée comme une «mineure», conformément à l'âge adulte légal dans le pays dans lequel la recherche est menée, et conformément aux définitions juridiques locales d'une «mineure émancipée» (par exemple, une mineure qui est mariée ou a des enfants). Le consentement par procuration pour les mineures non émancipées sera demandé conformément à la législation du pays hôte et, le cas échéant, sera obtenu à partir d'une autorité juridique reconnue (c.-à-d., parent, tuteur ou autres personnes ayant la responsabilité parentale). Le consentement par procuration ne remplacera pas le propre consentement de la mineure, mais il le complétera. Le consentement par procuration ne sera pas requis pour "les mineures émancipées."

Compte tenu du nombre limité d'études empiriques portant sur la relation entre la durée de la sonde et les résultats de réparations de la fistule, et la possibilité que l'association entre la durée de la sonde et le résultat de réparation peut varier dans les strates de la complexité de la fistule, la présente étude sera limitée aux femmes considérées comme ayant une fistule "simple". Nous définissons la fistule "simple" comme une fistule nécessitant moins de compétences techniques pour être réparée chirurgicalement, ce qui veut dire que le pronostic de fermeture après réparation est élevé, et la probabilité de complication est faible. C'est l'approche la plus sûre et la plus conservatrice pour le premier EAC pour examiner la durée de la sonde.

Les chirurgiens décideront à la fin de l'opération s'ils vont considérer la fistule d'une femme comme "simple" ou "non simple" en utilisant leurs propres critères, jugement et expérience cliniques. Nous avons choisi cette approche- par opposition à celle qui consiste à faire un résumé d'un ensemble de paramètres pour définir une fistule "simple", parce que :

- Actuellement, au moins 25 systèmes de classification des fistules sont utilisés par les chirurgiens de la fistule à travers le monde¹⁴, sans aucun qui soit accepté comme norme unique et, par conséquent, aucune définition commune de ce qu'est une fistule "simple".
- Les systèmes de classification ont été élaborés pour prendre des décisions concernant le traitement et pour des buts de pronostics. Aucun d'entre eux n'avait été conçu pour

mettre les fistules en catégorie selon la simplicité (simple ou non simple, ou simple, intermédiaire, complexe), et ainsi nous ne pouvons utiliser aucun des systèmes de classification existants pour les buts de la présente étude.

- La détermination d'une fistule "simple" est faite avant la randomisation, et donc toute différence dans les manières de classer les fistules serait en moyenne distribuée également entre les deux bras de l'étude c'est-à-dire, une approche subjective à la classification des fistules n'affecterait pas la validité interne de l'étude).
- Cela serait très représentatif de la pratique clinique actuelle où il y a de nombreuses manières de déterminer et classer les fistules. En utilisant une définition étroite de la fistule simple, cela pourrait limiter la capacité de généralisation des résultats. En posant que la sonde à court terme s'est avérée non inférieure à la sonde à long terme, les chirurgiens peuvent avoir tendance à utiliser la sonde à court terme seulement lorsque la fistule présente les caractéristiques spécifiques utilisées dans les critères d'inclusion à l'étude.
- Des informations détaillées sur les caractéristiques cliniques de la fistule seront collectées au moment de la chirurgie pour toutes les femmes acceptant de participer à l'étude, et ainsi il sera possible de classer rétroactivement la fistule en utilisant une variété de systèmes de classification.

Pour déterminer le degré de variabilité pour ce que différents chirurgiens considèrent comme "simple", nous avons testé le coefficient d'objectivité de classification des fistules "simples" chez 17 chirurgiens de la fistule lors d'une réunion de consultation tenue en Décembre 2010*. Les chirurgiens participants ont été invités à examiner un ensemble de 30 dessins illustrant la taille, l'emplacement, le degré de cicatrisation et d'autres importants résultats cliniques, et de classer les fistules comme « simples » ou « non simples ». Au cours de l'élaboration des dessins nous avons classifié chaque fistule comme « simple, intermédiaire ou complexe, en nous basant sur l'opinion d'expert d'un chirurgien de la fistule d'une très grande expérience. La distribution des dessins entre ces trois catégories a reflété la distribution des fistules par complexité telle que présentée subjectivement par les chirurgiens dans l'étude d'observation prospective de Fistula Care citée dans la section 3.1.1.

Nous avons calculé une statistique kappa multi-évaluatrice pour déterminer le niveau de concorde attendu ci-dessus à titre aléatoire exclusivement. La valeur kappa obtenue était de 55, indiquant un niveau modéré/bon de concorde. Tandis que nous nous attendions à un plus grand coefficient d'objectivité à partir de cet exercice, il y a eu une certaine variation dans la manière dont les chirurgiens ont classifié les dessins ; cependant, il est à noter que la plus grande part de désaccord concernait les dessins de fistule que nous avons à priori appelés « intermédiaires ». En outre, nous reconnaissons qu'il y a une variation vraisemblable en perspective entre les

* Le projet Fistula Care, en collaboration avec l'OMS et l'USAID a tenue une réunion consultative de deux jours à Dakar, Sénégal, les 10 et 11 décembre 2010 avec les chirurgiens de la fistule en provenance des sites qui ont exprimé leur intérêt pour participer potentiellement aux ERC avec d'autres parties prenantes. Un total de 17 chirurgiens en provenance de neuf pays ont participé à cette réunion. Le but de la consultation était d'examiner l'ébauche du protocole de l'ERC et de recevoir des apports et des renseignements de la part des chirurgiens de la fistule.

* Cette procédure statistique évalue le niveau de concordance entre différents évaluateurs. Elle est considérée plus robuste comme mesure qu'une simple concordance de pourcentage, étant donné qu'elle prend en compte la concordance survenue par hasard. Une valeur Kappa de 0,4 est conventionnellement interprétée comme "moyenne", 0,6 comme "bonne", et 0,75 comme "excellente".

chirurgiens, sur la base de leur expérience (les chirurgiens plus chevronnés auraient tendance à dire plus sur la fistule qu'ils considèrent « simple », comparées aux chirurgiens les moins expérimentés), et aussi pour dire si les fistules « simples » sont celles considérées plus faciles à fermer ou celles plus aptes à avoir un meilleur pronostic. Néanmoins, le potentiel pour les femmes ayant une fistule complexe d'être impliquées dans l'étude est improbable, étant donné que les mauvaises classifications à partir de nos catégories de dessins ne se trouvaient que dans la gamme intermédiaire (c'est-à-dire nul n'a classifié comme simple une fistule que nous avons définie comme complexe). Dans l'ensemble, les résultats de cet exercice nous assurent que les classifications subjectives des chirurgiens relativement à ce qu'est une fistule simple ou pas simple ne sont pas trop divergents.

Par ailleurs, les données préliminaires de l'étude d'observation prospective de Fistula Care (N=1214) montrent qu'il y a un bon accord entre les chirurgiens quant à ce qui est qualifié comme une fistule « simple ». Dans cette étude, nous avons demandé aux chirurgiens de classer chaque fistule comme « simple », « intermédiaire » ou « complexe » en utilisant leurs propres critères, constituant la même approche que nous proposons pour cet EAC. Les fistules classées comme simples étaient considérablement plus aptes que celles non classifiées comme telles (c'est-à-dire soit intermédiaire soit complexe) à présenter les paramètres suivants : absence ou légère cicatrisation, bords propres, absence de tissu nécrotique, emplacement mi-vaginal ou trigonal, < 2 cm, col de la vessie et urètre intact, et uretères se vidant dans la vessie. L'approche subjective pour définir une fistule simple a en fait un profil objectif, en se fondant sur ces résultats. Par ailleurs, ces caractéristiques individuelles ont été démontrées dans nos études et dans d'autres associées à des pronostics favorables de réparation, et par conséquent notre approche ne devrait présenter aucun problème de sécurité pour les femmes participant à l'étude. Les femmes considérées comme ayant des fistules simples, intermédiaires et complexes dans l'étude de Fistula Care avaient un taux de fermeture au bout de trois mois de 92%, 83% et 67%, respectivement. Il n'y a pas lieu de croire qu'une définition subjective d'une fistule « simple » est plus apte d'être associée avec des taux plus élevés d'EI, ou de compromettre autrement la sécurité des participantes à l'étude, comparée à une définition plus objective.

Une autre approche consisterait à dresser une liste de caractéristiques de la fistule définissant les femmes éligibles à participer dans l'étude. Pour nous aider à évaluer cette option, nous avons remis aux chirurgiens de la fistule qui étaient présents à la réunion citée plus haut une liste de 11 paramètres cliniques pour décrire la fistule. Nous leur avons demandé de classer par ordre la liste en termes d'importance de chaque paramètre pour définir une fistule comme simple afin de déterminer s'il y avait un consensus sur un nombre gérable de paramètres.* Les cinq premiers critères ayant fait l'objet d'un consensus étaient les suivants :

1. Bon accès
2. Cicatrisation minimale
3. Plus petite taille (bien que non spécifié)
4. Position mi-vaginale

* Taille : légère/modérée/sévère ; Emplacement : (juxta-urétral, mi-vaginal, juxta-cervical) ; Emplacement: (médian, Latéral) ; Emplacement (distance à partir de l'orifice urétral externe) ; Rugosité vaginale préservée (oui/non) ; Implication urétrale (oui/non) ; Accès (facile, gêné, difficile) ; Durée de la fistule (mois/années) ; Co-morbidité (oui/non) ; spécifique : diabète, SIDA) ; iatrogénique (oui/non).

5. Pas d'implication urétrale.

Même en utilisant une liste de critères « objectifs » tel que indiqué ci-dessus, il est évident qu'il y aurait des jugements subjectifs (par ex. ce qu'est un bon accès ou une cicatrisation minimale). Il peut être à peu près impossible ou financièrement prohibitif de mener l'étude si nous utilisons une liste de critères comme ceux cités plus haut parce que peu de femmes peuvent remplir des critères d'inclusion stricts, ce qui peut nécessiter un grand nombre de sites et/ou une longue période de recrutement. Par exemple, en se fondant sur les données obtenues à partir de l'étude d'observation prospective de Fistula Care, seulement 11% des femmes remplissent les critères de cicatrisation minimale, de petite taille (0,5 à 2cm) et de position mi-vaginale.

3.3.7 Procédures de l'étude

Toutes les participantes au niveau de tous les sites devront séjourner dans la structure pendant 7 jours au moins après le retrait de la sonde (c'est-à-dire au 14^{ème} jour après la chirurgie pour le « groupe de 7 jours » et le 21^{ème} jour après la chirurgie pour « le groupe de 14 jours »). Actuellement, seulement trois des sites hospitalisent les femmes pendant une semaine après le retrait de la sonde. Après la sortie, les participantes à l'étude feront une visite de suivi à la structure trois mois après la chirurgie. .

L'utilisation du test de colorant et l'évaluation de la rétention urinaire varient parmi les sites d'étude proposés. La plupart des sites d'étude proposés effectuent un test de colorant pour évaluer la fermeture de la fistule à la fin de la chirurgie (deux sites ne le font pas), et certains, mais pas tous, font des tests de colorant systématiquement pour évaluer la fermeture de la fistule au moment du retrait planifié de la sonde urétrale. L'utilisation d'un test de colorant une semaine après le retrait de la sonde, telle que requis par le protocole de l'étude, n'est pas un soin routinier dans la plupart des sites. Certains sites d'étude proposés effectuent un test de colorant de manière routinière pour évaluer la fermeture de la fistule à l'occasion d'une ou de plusieurs visites de suivi ; d'autres ne le font pas, mais peuvent effectuer un test de colorant si cela est cliniquement indiqué.

Certains sites d'étude évaluent la rétention urinaire soit systématiquement soit lorsque jugée cliniquement appropriée pour les clientes de réparation de fistule en posant une sonde urétrale et en vidant la vessie après que les femmes aient uriné. La rétention d'urine sera évaluée 1, 3 et 7 jours suivant le retrait de la sonde pour toutes les participantes. Les femmes chez qui une rétention d'urine a été constatée seront traitées par sonde intermittente, en utilisant le même traitement pour des cas semblables identifiés au cours des routines cliniques dans les sites d'étude.

Tous les sites d'étude ont accepté de mettre en œuvre le plan de procédures de ce protocole, y compris celles qui s'écartent de leurs pratiques cliniques actuelles. Le processus et le formulaire de consentement éclairé montrera clairement aux participantes éventuelles que certaines procédures de l'étude (par ex. l'évaluation de la rétention urinaire et certains tests de colorant) pourraient ne pas être routiniers au niveau du site, ou pourraient être effectuées parfois de manière différente de celle que la structure dispense.

Les procédures de l'étude sont décrites plus amplement ci-dessous, et sont représentées dans la **Figure 1**.

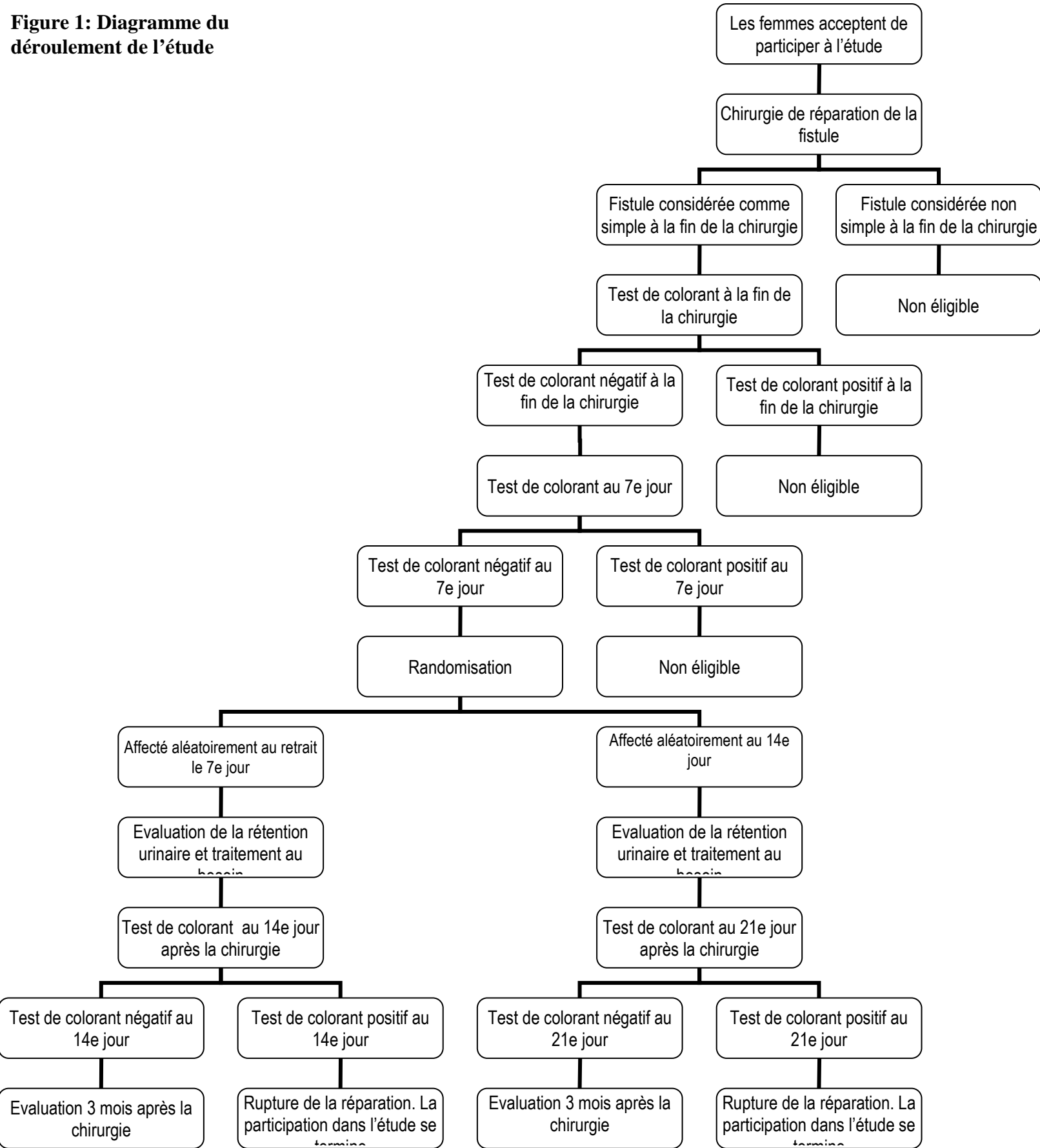
3.3.7. a. Sélection des participantes

Les femmes devant subir une chirurgie de réparation de la fistule vaginale seront informées de l'étude et interrogées sur leur désir d'y participer. Une fois qu'une femme exprime son intérêt à l'étude, le personnel lui expliquera en détail de quoi il s'agit réellement, notamment : (a) les conditions de l'étude, (b) leur rôle potentiel dans l'étude, (c) les procédures conventionnelles du sondage et les procédures expérimentales devant être utilisées dans le cadre de l'étude, et (d) les procédures de l'étude. L'on demandera à chaque femme de signer le formulaire de consentement éclairé afin de documenter sa décision volontaire de participer à l'étude, et sa volonté de revenir pour une visite de suivi trois mois après la chirurgie.

Chaque femme qui signe le formulaire de consentement éclairé se verra attribuer un numéro unique d'Identification de Sélection. Chaque ID de sélection aura 3 chiffres. La sélection des femmes dans la population de l'étude se poursuivra depuis le moment où une participante donne son consentement éclairé et pendant toute la chirurgie, car c'est lors de la chirurgie de réparation elle-même que les informations les plus exactes et fiables sur la fistule, et la détermination d'un cas simple ou non, peuvent être obtenues. Ainsi, ce sera à la fin de l'opération que le chirurgien détermine si une femme satisfait aux critères d'éligibilité au groupe de femmes ayant une fistule simple. En outre, la fistule doit être fermée à la fin de la chirurgie, puisque le sondage de la vessie à la suite d'une réparation non réussie a un but différent de celui d'une fistule qui a été fermée avec succès. Ainsi, les femmes dont la fistule n'est pas fermée à la fin de la chirurgie seront considérées inadmissibles pour participer à l'étude.

Pour toutes les femmes qui ont consenti à participer, des données seront recueillies à deux moments : avant l'opération et au moment de la chirurgie. Avant la chirurgie, des informations démographiques détaillées seront recueillies (l'âge, la situation matrimoniale, la parité, et la résidence en milieu rural vs urbain, et le niveau d'éducation), l'accouchement causal, la durée de la fistule, les tentatives antérieures de réparation de la fistule, les soins préopératoires, y compris les comorbidités de la patiente et les spécificités des soins préopératoires fournis pour –celles-ci, le cas échéant, ainsi que toute autre procédure préopératoire. Au moment de la chirurgie, un examen clinique approfondi sera effectué pour évaluer les caractéristiques de la fistule, et pour permettre au chirurgien de déterminer si la fistule peut être considérée comme "simple" ou non. Pour toutes les participantes, des informations détaillées seront enregistrées sur les caractéristiques anatomiques et cliniques de la fistule, notamment la présence de cicatrices, l'emplacement, le type, ainsi que la longueur et la largeur de la fistule. Les données seront rassemblées en utilisant des formulaires de rapport de cas standardisés élaborés pour l'étude. Les femmes ayant des fistules considérées comme modérées ou complexes après une chirurgie ne seront pas admissibles à l'étude. Ces femmes continueront à recevoir des soins au niveau des sites d'étude conformément à la pratique normale sur la base des indications cliniques et du jugement clinique de(s) chirurgien(s) de la fistule.

Figure 1: Diagramme du déroulement de l'étude



Les informations concernant les procédures chirurgicales seront recueillies pour les femmes qui restent admissibles pour l'inclusion à l'étude à la fin de la chirurgie. Les procédures et les techniques chirurgicales ne seront pas standardisées, mais les informations seront enregistrées sur des formulaires standardisés de rapport de cas élaborés pour l'étude. Des données seront recueillies concernant l'administration d'antibiotiques (type administré, la dose et la durée d'administration), le type d'anesthésie, la voie chirurgicale, et la technique utilisée pour fermer la fistule. Des informations sur le chirurgien qui a effectué l'opération et les circonstances dans lesquelles la réparation a été faite (par exemple le champ, les activités de formation, le service de routine), ainsi que l'état de la réparation des fistules et toute complication intra-opératoire rencontrée, seront également enregistrées. Pendant la convalescence des participantes dans la salle de réveil postopératoire, et avant le retrait de la sonde, les renseignements concernant tout soin postopératoire dispensé (par exemple, l'administration d'antibiotiques à titre prophylactique ou de traitement, et la durée de repos au lit / moment de la marche) seront également enregistrées sur les formulaires standardisés de rapport de cas élaborés pour l'étude, mais les soins postopératoires eux-mêmes ne seront pas standardisés (c'est-à-dire, le site peut utiliser leurs procédures habituelles ou toute autre procédure qu'ils jugeront appropriée).

Il n'est pas commode de standardiser les soins pré, intra et postopératoires précoces, ni les procédures chirurgicales pour réparer la fistule. Notre enquête récemment publiée sur les pratiques actuelles indique de nombreuses variations dans la chirurgie de réparation de la fistule.⁶ Nous serions incapables d'obtenir un accord des chirurgiens concernant les techniques chirurgicales spécifiques à utiliser, et même pour les fistules simples, il y a suffisamment de variabilité au point où les chirurgiens doivent pouvoir prendre une décision sur la technique chirurgicale précise à utiliser au cas par cas. Il est difficile de standardiser la chirurgie de réparation de la fistule de la manière dont quelqu'un pourrait, par exemple, standardiser des procédures relativement évidente, comme la césarienne optionnelle ou la vasectomie. Etant donné que les soins pré, intra et postopératoires précoces surviennent avant la randomisation, toute variabilité devrait être distribuée de manière égale entre les deux groupes.

En résumé, pour toutes les participantes consentant pour participer à l'étude, les procédures suivantes seront effectuées:

- Administrer un consentement éclairé
- Recueillir des informations sur des données sociodémographiques et d'autres renseignements biographiques
- Recueillir des données sur les co-morbidités et les soins préopératoires fournis
- Recueillir des données sur les caractéristiques de la fistule
- La chirurgie de réparation de la fistule et le test de teinture à l'achèvement de la chirurgie

Pour les femmes qui sont considérées admissibles à l'étude à la fin de la chirurgie, les procédures supplémentaires suivantes seront observées :

- Collecte de données sur les détails des procédures chirurgicales
- Collecte de données sur les soins postopératoires dispensés

3.3.7. b. Randomisation des participantes

Au jour 7 précédant le test de colorant, l'on demandera à nouveau aux femmes de donner leur consentement pour s'assurer qu'elles comprennent les objectifs de l'étude et les risques potentiels de l'intervention, et confirmer leur intérêt à participer à l'étude. Les femmes qui ne veulent plus participer à l'étude recevront toujours des soins postopératoires au niveau des sites d'étude conformément aux pratiques standards et sur la base des indications cliniques et le jugement clinique du chirurgien de la fistule.

Les femmes qui réaffirment leur consentement par rapport à la participation seront affectées à des groupes de traitement (c.-à-d. désignées aléatoirement) le 7^e jour après la chirurgie de réparation afin de s'assurer que les femmes sont, en moyenne, réparties également entre les deux groupes, s'agissant des facteurs sociodémographiques, des caractéristiques de la fistule et des procédures avant, pendant et immédiatement après l'opération. Un test de teinture sera effectué à 7 jours pour toutes les patientes souffrant de fistules simples qui ont été fermées à la chirurgie. Les patientes avec un test de colorant positif indiquant l'échec de la réparation ne seront pas éligibles pour la randomisation, mais continueraient de recevoir des soins dans le site de l'étude conformément aux procédures standards et selon le jugement clinique du chirurgien. Les participantes devant être randomisées doivent avoir une fistule fermée au moment de la randomisation, Les résultats du test de teinture à 7 jours seront enregistrés pour toutes les participantes, randomisées ou non.

Les patientes ayant un test de colorant négatif au bout de 7 jours après la chirurgie de réparation, indiquant que leur fistule est fermée, seront interrogées pour confirmer leur intérêt. Les femmes qui maintiennent leur intérêt dans l'étude seront affectées aléatoirement au groupe de sonde de 7 jours ou de 14 jours.

La randomisation se fera en utilisant les blocs permutés dans le site pour assurer la similitude des groupes de comparaison en ce qui concerne les facteurs d'erreurs potentiels qui pourraient influencer les résultats de réparation au sein d'un site d'étude particulier. La randomisation sera automatisée grâce à un programme informatique, pour éviter le biais introduit par le personnel clinique qui aurait une préférence pour un temps de retrait de la sonde ou l'autre. Plus précisément, la séquence de répartition aléatoire sera générée au Siège de l'OMS en utilisant un logiciel de statistiques. La randomisation sera stratifiée par site. Des enveloppes opaques scellées seront générées au Siège l'OMS ainsi que les répartitions aléatoires par site. La répartition utilisera un rapport de 1:1.

Une fois qu'une participante a été randomisée, elle se verra attribuer un numéro d'identification unique qui sera ensuite inscrit sur tous ses ERC et journaux. Chaque numéro d'ID de participante aura 3 chiffres et une lettre, et chaque site participant se verra attribuer une gamme unique d'ID de participantes.

En résumé, les procédures suivantes seront réalisées au moment de la randomisation :

- Test de colorant
- Attribution à la femme d'un numéro de participante
- Enregistrement des résultats au 7^e jour

3.3.7. c. Procédures de l'étude en milieu hospitalier après randomisation

Les femmes randomisées dans le groupe de retrait de 7 jours se verront retirer leurs sondes urétrales le jour de la randomisation. Celles randomisées dans le groupe de retrait de 14 jours attendront 7 jours de plus avant d'avoir leurs sondes urétrales retirées.

Les femmes des deux groupes subiront un test de colorant 7 jours après le retrait de la sonde (i.e. 14 et 21 jours après la chirurgie dans les groupes de sonde à court et long terme respectivement). Les patientes qui ont un test de colorant positif à ce moment seront considérées comme ayant une rupture de la réparation, et leur participation dans l'étude sera terminée. L'on demandera à celles qui ont eu un test de colorant négatif de revenir trois mois après la date de la chirurgie pour subir un test de colorant final

Idéalement, pour minimiser une éventuelle source de biais, les tests de colorant devraient être effectués par des chirurgiens de fistule qui n'ont pas fait la chirurgie de réparation, ainsi que par quelqu'un qui ignore l'affectation aléatoire des femmes. Malheureusement, aucune de ces deux options n'est commode dans les sites d'étude, et ceci constituera une limite pour l'étude. L'affectation de personnel au niveau de la plupart des sites potentiels d'étude est limitée, et il est improbable qu'il y ait des nombres suffisants de chirurgiens de fistule pour rendre les évaluations indépendantes faisables. Par ailleurs, la plupart des chirurgiens de fistule seraient gênés que d'autres fassent des tests de colorant sur leurs patientes, et ceci pourrait affecter les soins cliniques que reçoivent les femmes participant à l'étude. Certains des chirurgiens présents peuvent souhaiter répéter les tests de colorant, soumettant les participantes à l'étude à des examens vaginaux et tests de colorant supplémentaires. Les décisions concernant d'autres soins aux participantes de l'étude, surtout celles ayant eu des échecs de tests de colorant, seront fondées sur les résultats des tests de colorant et le besoin du chirurgien de voir lui-même le résultat afin de décider d'un cours d'action approprié à suivre.

Les femmes ayant eu un test de colorant positif à un des points décrits ci-dessus (qu'elles aient été exclues de l'étude ou classées dans les ruptures de réparation, et par conséquent leur participation dans l'étude est finie) seraient traitées cliniquement selon toute manière estimée convenable par le site/chirurgien. Par exemple si le chirurgien veut laisser la sonde en place pendant une durée de temps supplémentaire ou faire une autre réparation chirurgicale, cela relèverait de sa discrétion.

La rétention urinaire sera évaluée 1, 3 et 7 jours après le retrait de la sonde pour toutes les participantes. Plus précisément, les volumes d'urine résiduelle après miction seront évalués, en posant une sonde urétrale et en vidant la vessie après que la femme a uriné, et enregistrés le 1^{er}, 3^e et 7^e jours suivant le retrait de la sonde urétrale (i.e. 8, 10 et 14 jours pour le groupe de sonde de courte durée, et 15, 17 et 21 jours pour le groupe de sonde à long terme). En cas d'excès de rétention urinaire, définie comme une quantité d'urine résiduelle dans la vessie supérieure à 50% du volume déchargé, une sonde urétrale intermittente sera placée, grâce à laquelle une infirmière posera une sonde urétrale au moins trois fois par jour pour drainer la vessie. La sonde intermittente cessera une fois que le volume résiduel est inférieur à 50% du volume d'urine déchargé pendant 2 déterminations consécutives. Dans une Etude Cochrane sur les preuves cliniques disponibles, l'on a trouvé que, comparée à la sonde urétrale à demeure, la pratique de la sonde intermittente est associée à des taux réduits de symptômes urinaires et de bactéries dans l'urine, et à des taux plus grands de retour à la fonction normale de la vessie.¹⁵

Une fois que les femmes sont randomisées, l'on demandera aux sites de standardiser les procédures, y compris l'utilisation des antibiotiques et des antihelminthiques, la repos au lit vs. marche, gestion de la sonde (e.g. fixation, enlèvement des blocages), les instructions données aux clientes sur l'activité sexuelle, l'hygiène périnéale et vaginale, et le type et le moment de l'entraînement de la vessie, et les exercices pelviens au sol et, tel que noté ci-dessus, l'utilisation d'une sonde intermittente pour la rétention urinaire. Des directives spécifiques pour assurer la standardisation de ces procédures se trouvent dans l'Annexe F. Les informations sur ces procédures seront enregistrées sur les formulaires standardisés de rapport de cas élaborés pour l'étude pour toutes les participantes randomisées.

Au moment de la sortie de la structure, l'on demandera aux femmes de donner l'adresse à laquelle elles pensent qu'elles vont vivre au cours des 3 prochains mois et si possible le numéro de téléphone, fixe ou mobile. En outre, les participantes seront invitées à fournir le nom d'une personne ayant accès à un téléphone et qui est censé connaître la localisation de la participante après sa libération de l'hôpital. La visite de suivi sera programmée, et le numéro de la participante, la date de la chirurgie et la date de retour prévue, seront notés dans un journal de suivi.

En résumé, les procédures suivantes seront réalisées après la chirurgie des patientes et pendant le processus de libération :

- Retrait de la sonde au 7^e ou 14^e jour, selon la répartition aléatoire
- Test de colorant au 14^e jour pour le groupe du retrait au 7^e jour
- Test de colorant le 21^e jour pour le groupe du retrait au 14^e jour
- Enregistrement des renseignements concernant les soins postopératoires
- Enregistrement des niveaux de rétention urinaire et pratique d'une sonde intermittente si indiqué
- Enregistrement des résultats aux 14^e et 21^e jours
- Enregistrement des coordonnées de contact
- Programmation des visites de suivi et enregistrement des informations des visites de suivi dans le journal de suivi

3.3.7. d Visite de suivi trois mois après

Les Assistants de recherche consulteront le journal de suivi (voir «Planification de la Visite de suivi" ci-dessus) une fois par semaine pour voir s'il y a des participantes programmées pour revenir à leur visite, 3 mois après l'opération, et prendront contact avec les femmes par téléphone et / ou SMS, ou en communiquant avec les contacts alternatifs transmis, plusieurs jours avant la visite de suivi prévue. Tous les efforts raisonnables seront fournis afin de retrouver les femmes qui ne reviennent pas pour les visites de suivi, y compris un suivi par téléphone portable / SMS, communication avec les contacts alternatifs fournis par les participantes à l'étude au moment du recrutement, et des visites à domicile si possible et au besoin.

Un entretien et un test de teinture seront effectués lors de la visite de suivi. Le but de l'entretien sera d'évaluer si la participante a eu des comportements après sa sortie de la structure qui pourraient contribuer à un risque de rupture de la réparation (par exemple, des rapports sexuels, l'insertion d'objets dans le vagin) ou la protéger contre une rupture de la réparation. Un test de

teinture sera administré, et les femmes ayant une fistule qui n'est plus fermée au moment de la visite de suivi, tel que déterminé par un test de teinture positif, seront classées comme ayant une «rupture de la réparation». Les participantes à l'étude seront interrogées sur la présence d'une incontinence résiduelle, et tout événement indésirable (EI) éprouvé après la sortie sera enregistré dans la Fiche d'Evénements Indésirables telle que décrite ci-dessous. Les participantes seront invitées à décrire les détails d'un événement indésirable au mieux de leur capacité.

Les participantes qui ne reviennent pas pour leur visite de suivi prévue et que l'on n'a pas pu contacter seront considérées comme perdues au suivi.

Les participantes recevront une compensation pour le transport à destination et au départ de la clinique à la fin de chaque visite de suivi, et un petit cadeau (par exemple un tissu ou une couverture) comme signe de reconnaissance pour être revenues à leur visite de suivi au bout de trois mois. Nous croyons que cette approche sera utile pour le taux élevé de suivi que nous avons observé dans l'étude d'observation prospective que Fistula Care a terminé récemment.*

En résumé, les procédures suivantes seront exécutées lors du suivi des patientes :

- Enquête sur les comportements / activités après la sortie
- Administration d'un test de teinture
- Enregistrement des EI, le cas échéant
- Rémunération de la participante pour le temps et le déplacement

3.3.7. e Détermination de l'éligibilité des participantes et retrait des participantes randomisées

Avant la randomisation, les femmes peuvent être jugées inadmissibles pour la randomisation pour un certain nombre de raisons (par exemple, la fistule est jugée comme intermédiaire ou complexe pendant la chirurgie, la fistule n'est pas fermée sur la base des résultats du test de colorant à la fin de la chirurgie, la fistule n'est pas fermée sur la base des résultats du test de teinture 7 jours après la chirurgie et avant le retrait de la sonde). L'échantillon de l'étude comprendra les femmes qui sont réparties aléatoirement 7 jours après la chirurgie. Si, après la randomisation, il est nécessaire de retirer l'une d'entre elles de l'étude (par exemple, elle retire son consentement, raisons médicales/de sécurité), elle sera considérée comme retirée. Toute participante retirée après la randomisation sera inscrite comme telle, et les raisons du retrait seront consignées sur un formulaire de rapport de cas.

3.3.7.f Signalisation des événements indésirables

Les événements indésirables (EI) seront évalués à chaque fois qu'ils se produisent au cours de la période de l'étude, à savoir à partir du moment où une femme signe un formulaire de consentement éclairé jusqu'à ce qu'elle soit jugée irrecevable, complète l'étude, ou soit retirée précocement. Tous les événements indésirables, qu'ils soient ou non estimés être en rapport avec la procédure de l'étude seront enregistrés. Des exemples d'EI connexes qui pourraient être constatés incluent la rupture de la réparation (le résultat principal de l'étude), le blocage ou la perte de la sonde, l'infection d'une plaie (par ex. incision abdominale, site d'épisiotomie, etc.), les hémorragies, les infections des voies urinaires, et le décès. Les événements indésirables

* Environ 1.500 femmes ont été inscrites dans l'étude et enjointes de revenir pour une visite de suivi au bout de trois mois. Les taux de suivi allaient de 73 à 100% dans les 11 sites, avec une moyenne de 95,9%.

seront classés en fonction de leur gravité, importance et relativité. Le classement et l'attribution des événements indésirables se feront comme suit :

Chaque signe ou symptôme rapporté sera noté sur une échelle de gravité à 3 points :

- *Légère* : conscience de l'événement, mais bien toléré
- *Modéré* : malaise suffisant pour provoquer des interférences avec l'activité habituelle
- *Sévère* : incapacité d'exercer les activités habituelles

Le médecin traitant déterminera si oui ou non l'événement indésirable est considéré comme grave. Les éléments suivants doivent être classés comme graves :

- Fatal ou constituant un danger de mort ;
- Entraînant une incapacité importante ou persistante ;
- Conduisant à l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation ;
- Mettant en danger la participante et nécessitant une intervention médicale/chirurgicale pour prévenir des répercussions graves ; et/ou
- Tout autre événement que l'enquêteur estime grave.

Un événement indésirable classé grave n'est pas nécessairement un événement indésirable grave, mais les événements indésirables graves seraient généralement classés comme graves.

Un clinicien à l'étude évaluera chaque événement indésirable et son rapport avec la procédure examinée. Pour les besoins de la présente étude, la durée de la sonde urétrale est considérée comme la procédure de l'étude par laquelle la relativité d'un événement indésirable sera évaluée. Les critères suivants seront utilisés pour déterminer la relation qui existent entre les événements indésirables et la procédure de l'étude :

- *Absence de rapport* : Cette catégorie s'applique aux événements indésirables qui, après un examen médical attentif, sont clairement expliquées par une cause autre que la durée de la sonde (maladie, environnement, accidents, etc.)
- *Possiblement connexe* : Cette catégorie s'applique aux événements indésirables qui, après un examen médical attentif, pourraient s'expliquer par la durée de la sonde, mais pourrait également ou plus probablement expliqués par d'autres causes.
- *Probablement connexe* : Cette catégorie s'applique aux événements indésirables qui, après un examen médical attentif, sont expliqués le plus probablement par la durée de la sonde, mais pourraient être expliqués par d'autres causes.
- *Certainement connexe* : Cette catégorie s'applique à une complication qui est clairement liée à la durée de la sonde.

Tous les événements indésirables seront enregistrés dans une fiche des événements indésirables, qui permettra de recueillir des informations sur la nature, la relativité à l'intervention, le moment, le traitement, et la date de la résolution de l'événement.

3.3.7. g Événements indésirables graves

L'enquêteur du site ou son mandataire doit signaler tous les événements indésirables graves à l'OMS et à EngenderHealth dans les 24 heures après avoir pris connaissance d'un résultat qui est qualifié comme EI ou EIG. L'enquêteur du site ou son mandataire doit remplir une Fiche de Déclaration d'EIG et l'envoyer par Fax ou par email à :

Dr. Mark Barone à EngenderHealth

mbarone@engenderhealth.org

Fax: 212-561-8067

Dr. Mariana Widmer à l'OMS

widmerm@who.int

Fax: +41227914171

Tous les EIG entraînant une prolongation de l'hospitalisation ou un décès seront communiqués à l'IRB dans les 10 jours suivant la date de notification de l'événement reçue par l'OMS et EngenderHealth pour les hospitalisations, et dans les 24 heures suivant le décès de toute participante à la recherche, sauf autrement requis par le CEI (Comité d'Examen Institutionnel) spécifique.

3.3.8 Tests de laboratoire et autres

Aucun test routinier de laboratoire ne sera effectué dans le cadre de la présente étude. Les participantes peuvent faire des tests de laboratoire à la discrétion du clinicien de l'étude dans le cadre de leurs soins cliniques, si ce dernier le juge nécessaire.

La fermeture des fistules sera évaluée par le test de teinture et un examen pelvien à l'achèvement de la chirurgie, avant le retrait de la sonde, une semaine après le retrait de la sonde, et lors de la visite de suivi, 3 mois après. Une sonde urétrale sera insérée dans la vessie, une solution saline colorée avec une teinture sera introduite dans la vessie par la sonde, et la ligne de suture sera vérifiée pour détecter les fuites. La présence d'un colorant sur la ligne de suture indique que la fistule n'est pas fermée. L'administration d'un test de colorant par le biais d'une sonde urétrale est une procédure à faible risque, avec seulement un léger inconfort associé à l'insertion de la sonde ressenti par la patiente, et un risque limité d'EI.

Pour évaluer la rétention urinaire, chaque femme sera sondée pour détecter l'urine résiduelle, un, trois et sept jours après le retrait de la sonde. L'on demandera à la femme d'uriner, la quantité d'urine sera mesurée, puis une sonde urétrale sera immédiatement posée et la quantité d'urine restant dans la vessie sera évaluée. Si la quantité résiduelle d'urine dans la vessie est supérieure à 50% par rapport au volume d'urine libéré, la femme sera placée sur un régime de «sonde urétrale intermittente», où une infirmière posera une sonde urétrale au moins trois fois par jour pour drainer la vessie. La sonde urétrale intermittente sera arrêtée dès que le volume résiduel sera inférieur à 50% par rapport au volume d'urine libéré pendant 2 déterminations consécutives.

3.3.9 Gestion des données

Les données de tous les sites de l'étude seront collectées, gérées et traitées de manière centralisée, au Siège de l'OMS à Genève.

3.3.9. a Transfert de données

Les données seront recueillies sur les Fiches de Déclaration de Cas (FDC) en papier carbone à deux plis. Les FDC seront examinées et signées par les enquêteurs du site ou leurs mandataires. Lors des visites de suivi de l'étude, le moniteur de l'étude examinera les FDC (voir 3.3.9.d). Lorsque des problèmes ont été pris en compte et les corrections appropriées faites, le moniteur séparera l'original et la copie de chaque FDC. Les originaux de couleur blanche des fiches seront envoyés par le moniteur de l'étude, via courrier express au Siège de l'OMS à Genève pour la saisie des données. La copie jaune qui reste sera conservée dans les dossiers de la participante sur le site de l'étude. Il est impératif que les originaux et les copies de toutes les FDC soient identiques dans les moindres détails. Par conséquent, l'on ne devra pas effectuer des changements sur les fiches après leur séparation, à moins que le changement ne puisse être documenté avec une fiche de requête jointe à la FDC. Avant la séparation des fiches, des changements peuvent être apportés à la fiche, s'ils sont paraphés et datés par le membre du personnel chargé de faire le changement. Aucun effacement ou autre procédé d'obscurcissement ne peut être utilisé pour corriger les erreurs. Seul le moniteur de l'étude devra séparer les FDC.

3.3.9. b Stockage des données

Les dossiers des participantes seront stockés dans une armoire verrouillée au niveau de chaque structure. Tous les documents de l'étude portant le nom des participantes doivent rester sur les sites de l'étude à tout moment. Toutes les données de l'étude devraient être conservées sur le site de l'étude pendant 3 ans au moins après l'achèvement de l'étude.

3.3.9. c Entrée des données

La saisie des données sera coordonnée à partir du siège de l'OMS à Genève. Les données seront entrées dans un système de gestion des données respectueux des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) en ce qui concerne les essais cliniques et des écrans de saisie seront créés pour chaque formulaire utilisé dans l'étude. Toutes les données seront saisies à deux reprises afin d'amoindrir les erreurs de saisie. Toutes les données seront stockées dans un serveur en phase avec les BPC, et la transmission des données sera codée pour garantir l'intégrité des données et la confidentialité des patientes. L'accès à la solution pour la gestion des données sera protégé par un mot de passe et seul les utilisateurs autorisés pourront y accéder.

3.3.9. d Assurance qualité des données

Les informations sur les FDC seront vérifiées à quatre reprises : par le personnel locale de l'étude sur le site de l'étude alors que la participante y est encore présente ; par l'Assistant à la Recherche au niveau du site sur une base quotidienne ; lors des visites de suivi, et au moment de l'entrée des données à l'OMS. Le personnel de l'étude vérifiera la complétude de toutes les fiches avant que les participantes ne quittent la clinique pour s'assurer que les réponses aux questions omises ou laissées en blanc peuvent être évaluées. Des visites de site seront faites par les moniteurs de l'étude pendant le premier mois de l'étude, et par la suite tous les deux mois ; le but de ces visites sera d'assurer la qualité et l'exactitude des données recueillies sur les FDC, de déterminer que toutes les exigences réglementaires entourant les essais cliniques sont remplies, et de s'assurer que le protocole de l'étude est suivi à la lettre. Les moniteurs de l'étude seront chargés de s'assurer que toutes les fiches sont correctement remplies et que dans la mesure du

possible, les données sont exactes. Le moniteur passera en revue 100% des fiches afin de s'assurer de leur exhaustivité et résoudre les incohérences.

En outre, à chaque visite de suivi de l'étude, 10% de FDC sera choisi au hasard pour être vérifié aux documents sources. Les moniteurs de l'étude feront correspondre les fiches des participantes aux dossiers des patientes pour les participantes sélectionnées, afin de s'assurer que les données des patientes ne sont pas fabriquées. Pour accomplir efficacement ce rôle, les moniteurs de l'étude auront accès à la principale documentation source qui étaye les données saisies dans les FDC de l'étude, à *savoir* les dossiers ou registres originaux des clientes.

Un plan de suivi clinique détaillé sera élaboré pour l'étude. Le plan de suivi devra préciser les responsabilités et qualifications des moniteurs de l'étude, les dispositions de sauvegarde, les procédures de contrôle interne, et les procédures de visite de suivi du site. Toutes les visites de suivi seront documentées et des rapports écrits détaillant tout problème dans la conduite de l'étude ou la qualité des données devant être pris en compte.

Enfin, au siège de l'OMS, le système de gestion des données va examiner les renseignements pour noter les incohérences et les omissions. Des interrogations seront envoyées au niveau des sites sur des formulaires d'interrogation standardisées, et les requêtes seront également envoyées (sous forme de formulaires d'interrogation) aux sites d'étude pour des éclaircissements supplémentaires. Toute modification des données sur les fiches de l'étude une fois séparées, sera documentée avec les fiches de requête jointes à chaque page du formulaire de rapport de la cliente. Le système de gestion des données gardera un historique d'expertise complet de toute mise en forme des données.

Un recyclage du personnel de l'étude par le chercheur principal, le moniteur de l'étude ou autre personnel approprié d'EngenderHealth ou de l'OMS sera entrepris, au besoin.

Diverses personnes autorisées peuvent visiter les sites de l'étude pour vérifier les progrès de cette étude (par exemple, le personnel d'EngenderHealth, de l'OMS ou de l'USAID). Tous les dossiers cliniques (le cas échéant) et les fiches de collecte de données des participantes inscrites dans cette étude seront mis à la disposition de ces personnes autorisées, pour examen.

L'étude sera domiciliée sur le site www.clinicaltrials.gov avant le début de la collecte des données et les résultats seront publiés conformément aux directives de CONSORT (voir aussi l'Annexe D).

3.3. 10 Analyse des données

Un plan d'analyse détaillé couvrant à la fois l'analyse finale et les analyses intermédiaires prévues sera élaboré avant le début de l'étude. Ce qui suit est un résumé des analyses prévues ; tout écart par rapport au présent plan sommaire sera documenté dans le plan d'analyse détaillée.

3.3.10. a Analyse de l'objectif principal

Le résultat primaire de l'essai est la rupture de la réparation 3 mois ou avant dans l'analyse de la population objet de l'intention de traiter (IdT). L'analyse primaire sera effectuée pour la population de l'IdT

La fermeture des fistules sera classée de manière dichotomique en une variable «oui» ou «non». Pour les essais de supériorité, la population objet de l'intention de traiter (IdT) est considérée comme étant la population d'analyse principale, étant donné qu'elle adhère à la randomisation et qu'elle tend à mieux refléter la pratique clinique. Il a été démontré que la différence qui existe entre le protocole per (PP) ou l'analyse de l'IDT dépend de plusieurs facteurs, notamment le type de déviation du protocole et la méthode de traitement des données manquantes dans la population de l'IDT.¹⁶⁻¹⁷ Dans ce contexte la population de l'IdT devra inclure les patientes pour lesquelles le protocole est violé (i.e. les patientes qui sont affectées aléatoirement à la sonde à court terme, mais qui sont en fait sondées pendant une plus longue période, ou celles affectées aléatoirement au groupe de sonde à long terme, mais qui sont en fait sondées pendant 7 jours seulement), et les retraits. Les rôles de la population de l'IdT et du PP dans les études de non infériorité ne sont pas clairement définies¹⁸.

Le calcul de la taille de l'échantillon a été fait pour s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de sujets dans la population PP et ensuite que ce nombre a augmenté pour la population du groupe de l'IdT, sur la base de la violation du protocole projeté et du taux de désistement. La non-infériorité est vraisemblablement plus difficile à démontrer en utilisant la population du groupe PP ; ainsi, le calcul de la taille de l'échantillon basé sur la population PP garantit que l'analyse de l'IdT est dotée de suffisamment de puissance.

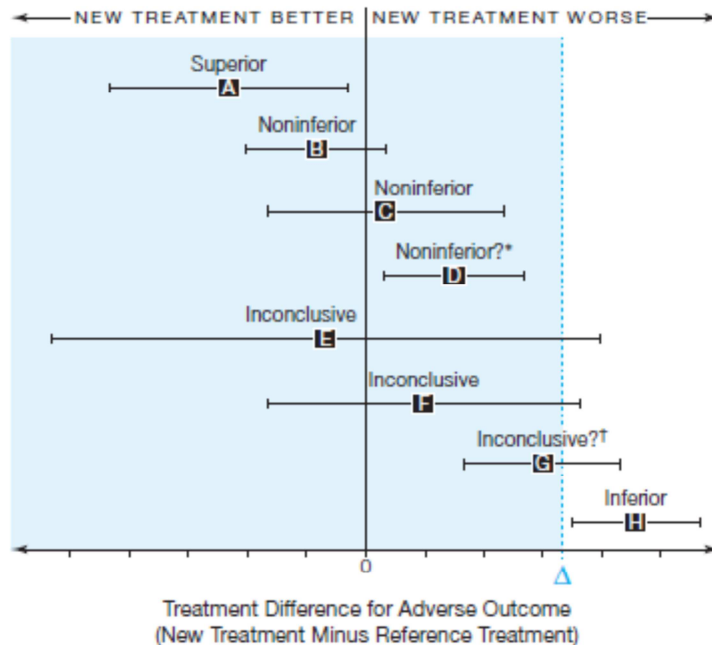
Nous allons d'abord procéder à une comparaison des caractéristiques démographiques et en rapport avec la fistule (par exemple l'emplacement, la taille, la durée de la fistule, etc.) des patientes dans les deux groupes de traitement pour assurer la comparabilité au départ. Les fréquences et pourcentages seront communiqués, et les analyses seront mises en commun par groupe de randomisation.

Contrairement à un test de supériorité, où l'effet de traitement est le principal paramètre d'intérêt, l'interprétation des résultats d'un test de non infériorité dépend de l'emplacement de l'IC pour l'effet du traitement expérimental par rapport à la marge de non-infériorité (Δ) et un effet nul. Une gamme de scénarios possibles est décrite dans la Figure 2 ci-dessous, où les barres d'erreur indiquent des IC de 95% à deux faces et la zone colorée indique la zone d'infériorité. Ainsi, les analyses primaires seront interprétées comme suit : si l'ensemble de l'IC de 95% se trouve à droite de la marge de non-infériorité de 10% (scénario H), l'intervention expérimentale sera déclarée «inférieure». Si l'ensemble de l'intervalle de confiance de 95% se trouve au-dessous de la marge de non-infériorité, l'intervention sera considérée comme non-inférieure au traitement standard (scénarios BD); le scénario D où l'IC ne contient pas Δ mais où le nouveau traitement est nettement moins bon que la norme est peu probable, car cela nécessiterait un échantillon très large. Si l'IC de 95% incluait la marge de non-infériorité Δ (scénarios E, F et G) les résultats de l'étude seront considérés non concluants. En scénario E, le CI de 95% est trop large, ce qui implique une taille d'échantillon trop petit indiquant que le test est incapable de recruter la taille d'échantillon cible pour obtenir une puissance suffisante. Le scénario G n'est pas concluant,

toutefois il est encore possible que la différence de traitement réelle soit inférieure à Δ , le nouveau traitement est considérablement pire que le traitement standard. Enfin, dans le scénario A, puisque l'IC de 95% se trouve complètement à gauche de zéro, le nouveau traitement peut être considéré comme supérieur au traitement standard.¹⁸

Une fois que la non-infériorité est démontrée, il est acceptable ensuite de tester l'hypothèse que le nouveau traitement est supérieure à la lutte active, avec un niveau de signification défini a priori et avec une analyse ITT.

Figure 2: Interprétation des résultats des tests de non-infériorité (Source: Piaggio et al. 2006¹⁸)



3.3.10. b Données manquantes

Les données peuvent être manquantes pour un bon nombre de raisons. Premièrement, certaines questions peuvent ne pas être applicables à toutes les femmes dans l'étude. Deuxièmement, parfois des questions sont sautées accidentellement. Dans ces cas, lorsque cela est possible, (sur la base des autres réponses) on affectera à ces valeurs manquantes des valeurs qui nous permettent de les inclure dans les analyses. Cependant, les valeurs ne seront jamais estimées si la valeur correcte ne peut pas être facilement déduite des réponses aux autres questions.

Troisièmement, comme dans toute étude prospective, le suivi impossible sera inévitable dans cette étude. Toutefois, les estimations de la taille de l'échantillon expliqueront les raisons du suivi impossible. En outre, nous allons recueillir des données complètes sur les patientes à la sortie, ce qui nous permettra de tester à la fois les différences sociodémographiques et cliniques entre les femmes qui restent dans l'étude et celles dont le suivi est impossible. Par ailleurs, nous allons refaire nos analyses primaires en utilisant la fermeture de la fistule, 1 semaine après le retrait de la sonde, plutôt que le suivi, afin de déterminer si les mêmes tendances dans les associations existent lorsque le suivi impossible n'est pas un facteur. En outre, afin d'évaluer la mesure dans laquelle les taux inégaux de suivi impossible dans les structures affectent les résultats, des sous-analyses des données seront faites pour comparer celles ayant une rétention élevée à celles dont les taux de de suivi impossible sont élevés. Des analyses de sensibilité seront également menées, le cas échéant. Les participantes qui ont désisté de l'étude seront traitées de la

même façon que celles dont le suivi est impossible. Toutes les femmes seront suivies pendant 3 mois ou dès la détection de la rupture de réparation de la fistule. Pour ces femmes qui n'ont aucun résultat primaire variable disponible, l'on procédera comme suit : 1. Vérifier si le suivi impossible est équilibré entre les deux groupes et, 2. si les chiffres sont soit déséquilibrés entre les groupes, soit subitement élevés (approximativement > 15%), l'on fera des analyses de simulation dans des situations extrêmes (tout ce qui manque dans le groupe A et ayant le résultat versus nul dans le groupe B ayant le résultat et vice versa) pour évaluer l'impact potentiel de suivi impossible sur l'interprétation des résultats de l'étude.

Il est également possible que le personnel de l'étude laisse des questions sans réponse sur les fiches de collecte de données sans raison particulière. Tel que décrit dans la section 3.3.9 ci-dessus, les moniteurs de l'étude et les gestionnaires de données tenteront de minimiser l'ampleur de ce problème en signalant ces éléments manquants lors du processus de suivi et de nettoyage des données. Lorsqu'une femme a des données manquantes pour un élément spécifique, elle sera retirée de l'échantillon de question pour le calcul des pourcentages ou d'autres mesures sommaires. Si une femme a des données manquantes pour une question, elle sera toujours incluse dans les échantillons pour toute autre question pour laquelle elle a fourni des données. En outre, les données manquantes pour les participantes retenues seront évaluées afin de déterminer si elles sont manquantes par hasard, et peuvent donc être ignorées, ou si des erreurs systématiques peuvent exister qui biaiseront les résultats de l'étude. Toutes les erreurs systématiques seront évaluées, et des analyses de sensibilité seront réalisées pour évaluer l'ampleur des biais potentiels.

3.3.11 Analyse provisoire des données

Cette étude comprendra une analyse provisoire après le retour d'un tiers des participantes à l'étude pour la visite de suivi de trois mois, de cette manière, 44% des femmes auront été recrutées au moment de l'analyse provisoire. Au cours de ces analyses, les taux d'événement et de recrutement seront fournis au Comité de Sauvegarde et de Suivi des Données (CSSD) par groupe de traitement non masqué. Un biostatisticien indépendant non impliqué autrement dans l'étude, préparera les tableaux non masqués pour le CSSD.

Nous allons recruter un CSSD composé de trois membres, dont un chirurgien ayant une expertise en matière de réparation de la fistule, un épidémiologiste et un statisticien. Ils se réuniront en personne ou par téléconférence (le plus commode) avant le début de l'étude et tiendront une réunion en personne après le retour d'un tiers des participantes pour la visite de suivi de trois mois. Le CSSD suivra les directives et procédures proposées dans le cadre de la Charte de Damoclès.¹⁹

Les directives d'arrêt suivantes sont proposées pour le CSSD à propos des résultats chirurgicaux :

- (1) Au moment de l'analyse provisoire, le CSSD peut recommander l'arrêt de l'étude ou l'arrêt temporaire du recrutement s'il y a une augmentation importante des ruptures de réparation dans un groupe de sonde par rapport à l'autre ; une différence entre les deux groupes de traitement sera considérée significative si la valeur p pour toute la différence est inférieure à 0,001.
- (2) Dans le cas où l'analyse intermédiaire montre sensiblement plus d'EI dans les deux groupes de l'étude, le CSSD peut recommander l'arrêt de l'étude ou la suspension temporaire du

recrutement.

(3) Le CSSD peut également recommander l'arrêt de l'étude, la suspension temporaire du recrutement ou le réaménagement des sites de l'étude s'il semble que le recrutement ne se déroule pas à des taux qui permettront à l'étude d'atteindre sa taille d'échantillon cible dans un délai raisonnable.

Il convient de noter que s'il semble y avoir un nombre étonnamment élevé de ruptures de réparation parmi les cas de sonde à court terme comparé aux cas des sondes à long terme soit tels que rapportés par le personnel du site de l'étude ou le moniteur de l'étude ou basé sur l'analyse provisoire, n'importe lequel des CEI de l'étude peut aussi à tout moment suspendre temporairement ou définitivement l'étude.

Si l'étude est temporairement ou définitivement arrêtée pour une quelconque raison, le suivi des femmes déjà inscrites continuera tel que programmé au départ, et toutes les femmes déjà inscrites recevront des soins continus, appropriés à leur situation et contexte clinique, conformément à la pratique normale de chaque site.

3.3.12 *Durée du projet*

Un délai total de deux ans sera nécessaire pour cette étude, en excluant les travaux préparatoires (par exemple le recrutement du personnel, l'élaboration des outils, et la traduction) ; un chronogramme détaillé figure ci-après.

Tableau 1: Chronogramme de l'étude

	2011				2012												2013											
Activité	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S			
Examens d'éthiques locaux																												
Formation des équipes du site d'étude et réunion du comité de pilotage (Nairobi)																												
Initiation à l'étude																												
Recrutement des participantes et collecte des données																												
Contrôle et collecte des données au niveau des sites par les contrôleurs régionaux																												
Dépôt des fiches d'observation à l'OMS par le moniteur régional																												
Entrée et nettoyage des données au niveau de l'OMS																												
Visites de contrôle effectué par le personnel d'EH/OMS																												
Réunions de DSMB Meetings – Essai préliminaire et analyse intérimaire																												
Réunion d'évaluation à mi-parcours de l'étude par les investigateurs/le comité de pilotage du site d'étude (emplacement de TBD)																												
Fin de l'étude																												
Analyse des données																												
Réunion pour l'analyse des données avec les investigateurs du site																												
Rédaction du/des manuscrit(s) pour la publication																												
Activités de dissémination																												

3.4 Gestion du projet

La présente étude sera gérée conjointement par EngenderHealth, NY et l'OMS. Les activités de l'étude et l'organisation avec le responsable principal chargé de conduire de telles activités sont énumérées dans le tableau 2, ci-dessous. En outre, un comité directeur composé de chercheurs principaux des sites participants, de représentants d'EngenderHealth NY et du Secrétariat de l'OMS, et d'experts dans le domaine de la chirurgie de la fistule donnera des directives à ceux qui travaillent sur l'étude.

Tableau 2: Gestion de l'étude

Activité	OMS	Fistula Care
Finalisation du protocole de l'étude	Conjointement	
Elaboration, traduction et impression des fiches de rapport de cas	Conjointement	
Elaboration de la base de données	XXX	
Elaboration du manuel de l'étude	XXX	
Orientation de l'étude / formation du personnel, des assistants à la recherche & des moniteurs médicaux de l'étude	Conjointement	
Désignation du comité de suivi des données (CSD) et rédaction de la charte du CSD	XXX	
Soumission de proposition aux comités d'éthique de l'OMS et au RP2	XXX	
Soumission de la proposition au CEI local		XXX
Organisation des réunions avec les collaborateurs intérimaires et finaux	XXX	
Visite des sites pour suivre les progrès de l'essai	Conjointement	
Entrée des données, requêtes & nettoyage	XXX	
Analyses et interprétation des données	Conjointement	
Rédaction du (des) manuscrit(s) pour la publication	Conjointement	
Activités de dissémination	Conjointement	

3.5 Liens avec d'autres projets

Le présent projet complétera les résultats d'une étude de cohorte prospective basée sur l'observation et actuellement menée par le projet Fistula Care et l'USAID, et examine les prédicteurs individuels et ceux basés au niveau des structures concernant les résultats de réparation de la fistule. Même si aucun des sites participant à l'étude de cohorte en cours ne pratique la sonde pour des durées inférieures à 10 jours, la présente étude permettra d'éclaircir un peu l'association entre la durée de la sonde et les résultats de réparation de la fistule pour les durées de sonde plus communément mises en œuvre.

3.6 Principaux problèmes anticipés

Le principal obstacle qui pourrait nuire à la réussite du projet dans les délais et les coûts proposés seront les déviations par rapport au protocole : par exemple, si le personnel impliqué dans l'étude retire des clientes sur la base d'une détermination subjective qu'elles sont inaptes pour participer à l'essai. Cependant, les écarts du protocole seront réduits au minimum, grâce à une formation intensive et continue du personnel de l'étude, et un suivi étroit de la part des enquêteurs et observateurs de l'essai. Tout écart du protocole fera immédiatement l'objet d'une enquête, et le personnel de l'étude sera recyclé ou remplacé au besoin. Bien qu'improbable, il est également possible que nous puissions avoir des difficultés pour recruter des femmes pour l'étude, soit parce que le nombre de femmes venant pour des réparations de la fistule est insuffisant, soit le

nombre de cas de fistule simple dans les sites de l'étude est inférieur à ce que nous avons prévu ou qu'un grand nombre de femmes refuse de participer à l'étude.

Nous reconnaissons que le suivi des participantes peut être difficile, cependant, nous sommes confiants de pouvoir maintenir un taux de suivi impossible qui sera inférieure à 10%. Dans l'étude d'observation prospective en cours de Fistula Care, le suivi a été excellent à 93%. Ce phénomène est vraisemblablement dû à un certain nombre de raisons : la chirurgie est un dernier recours pour les femmes ayant une fistule, et elles ont la perception d'un important bénéfice obtenu des soins de suivi qu'elles reçoivent ; certaines femmes passent des semaines dans une structure de réparation de la fistule (parfois, elles y vivent pendant un certain temps avant et/ou après la chirurgie), et pendant ce temps, elles développent des relations avec les infirmières et les autres employés au niveau des sites, ce qui rend plus probable leur retour pour un suivi ; et nous couvrirons le coût du transport au retour pour permettre aux femmes de venir à la structure en vue de la visite de suivi de 3 mois ; nous donnerons aux femmes un petit cadeau de remerciement (choisi par le personnel du site, par ex. du savon, des coupons de tissu, des paniers). En outre, le personnel de l'étude contactera les femmes par appel téléphonique ou SMS, ou par le biais de contacts alternatifs, plusieurs jours avant la visite programmée, à titre de rappel. Tous les efforts raisonnables seront faits pour localiser les femmes qui ne retournent pas pour les visites de suivi, y compris un suivi par téléphone mobile/SMS, la communication avec les contacts alternatifs fournis par les participantes au moment de l'inscription, et des visites à domicile si possible et nécessaire.

3.7 Résultats attendus de l'étude

Considérant les défis associés à la fourniture de services de réparation de la fistule dans les pays en développement, il est primordial de trouver des moyens de fournir des services d'une manière plus efficace et plus rentable, sans pour autant compromettre les résultats chirurgicaux et la santé globale de la patiente. A cette fin, il est nécessaire d'entreprendre d'autres recherches sur les facteurs prédictifs de réparation réussie, en particulier ceux (comme la durée de la sonde) qui contribuent à la prolongation du séjour hospitalier et à l'augmentation des risques d'infection. Si aucune question majeure de sécurité n'est identifiée, les données du présent essai pourront faciliter l'adoption de la sonde à court terme après la réparation de la fistule simple en Afrique sub-saharienne et en Asie. Les résultats de cette étude seront diffusés dans au moins un atelier/forum en présence de chirurgiens de la fistule, des réunions régionales/locales, et au moins une publication dans une revue scientifique.

3.8 Références

1. Wall LL, Arrowsmith SD, Briggs ND, Browning A, Lassey A. The obstetric vesicovaginal fistula in the developing world. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Jul;60(7 Suppl 1):S3-S51.
2. Lassey AT. Simple fistulas: diagnosis and management in low-resource settings--a descriptive report. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Nov;99 Suppl 1:S47-50.
3. Kelly J. Current methods of urinary fistulae repair. 1994;4(2):104-6.
4. Wall LL. Obstetric vesicovaginal fistula as an international public-health problem. *Lancet.* 2006 Sep 30;368(9542):1201-9.
5. Schiotz HA, Tanbo TG. Postoperative voiding, bacteriuria and urinary tract infection with Foley catheterization after gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(4):476-81.
6. Arrowsmith S, Ruminjo J, Landry EG. Current practices in treatment of female genital fistula: a cross sectional study. . *BMC Pregnancy and Childbirth.*2010, 10:73
7. de Moya MA, Zacharias N, Osbourne A, Butt MU, Alam HB, King DR, et al. Colovesical fistula repair: is early Foley catheter removal safe? *J Surg Res.* 2009 Oct;156(2):274-7.
8. Nardos R, Browning A, Member B. Duration of bladder catheterization after surgery for obstetric fistula. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Oct;103(1):30-2.
9. Boruch AV, Nieponice A, Qureshi IR, Gilbert TW, Badylak SF. Constructive remodeling of biologic scaffolds is dependent on early exposure to physiologic bladder filling in a canine partial cystectomy model. *J Surg Res.* 2010 Jun 15;161(2):217-25.
10. Phipps S., Lim Y.N., McClinton S., Barry C., Rane A., J.M.O. ND. Short term urinary catheter policies following urogenital surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006(2).
11. Kamilya G, Seal SL, Mukherji J, Bhattacharyya SK, Hazra A. A randomized controlled trial comparing short versus long-term catheterization after uncomplicated vaginal prolapse surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Feb;36(1):154-8.
12. Hakvoort RA, Elberink R, Vollebregt A, Ploeg T, Emanuel MH. How long should urinary bladder catheterisation be continued after vaginal prolapse surgery? A randomised controlled trial comparing short term versus long term catheterisation after vaginal prolapse surgery. *BJOG.* 2004 Aug;111(8):828-30.
13. Chamberlain DH, Hopkins MP, Roberts JA, McGuire EJ, Morley GW, Wang CC. The effects of early removal of indwelling urinary catheter after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1991 Nov;43(2):98-102.
14. Creanga AA, Genadry RR. Obstetric fistulas: a clinical review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Nov;99 Suppl 1:S40-6.
15. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD004203.
16. Matilde Sanchez M, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: per protocol or intent-to-treat. *Stat Med.* 2006 Apr 15;25(7):1169-81.
17. Brittain E, Lin D. A comparison of intent-to-treat and per-protocol results in antibiotic non-inferiority trials. *Stat Med.* 2005 Jan 15;24(1):1-10.
18. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 2006 Mar 8;295(10):1152-60.
19. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. *The Lancet.* 2005;365(9460):711-22

ANNEXE A: Considérations éthiques

4.1 Prise de décision éclairée et confidentialité

Consentement éclairé

Le consentement éclairé devra être obtenu de la part de toutes les participantes à l'étude. Comme il s'agit d'une étude multi-site, les formulaires de consentement commun seront utilisés pour tous les sites participants. Toutefois, les formulaires seront traduits dans les langues locales comme requis. Les formulaires traduits seront ensuite rendus en anglais par un individu non impliqué dans la traduction originale. L'original et les traductions qui ont été refaites seront comparées et toute divergence sera examinée et résolue. Le document sera signé (ou l'empreinte du pouce apposé) par chaque sujet pour que celui-ci soit admissible à l'étude, ou, lorsque le sujet est analphabète, par le membre du personnel qui fournit les informations, et qui constate qu'il a été compris et confirme que le consentement a été donné librement. Le recrutement de sujets analphabètes se fera en présence d'un témoin lettré. Chaque fois que possible, le témoin sera choisi par le sujet et il ne sera pas lié à l'équipe de recherche. Le témoin doit également signer le certificat de consentement, confirmant que le sujet a été correctement informé et consent volontairement à participer à l'étude.

Aucune limite d'âge ne sera imposée pour la participation à l'étude. Toutefois, il est possible que sur certains sites de l'étude, les jeunes femmes / filles qui sont mineures se présentent pour une réparation de la fistule, avec ou sans tuteur. Une personne sera considérée comme une «mineure», conformément à l'âge adulte légal dans le pays dans lequel la recherche est menée, et conformément aux définitions juridiques locales d'une «mineure émancipée» (par exemple, une mineure qui est mariée ou a des enfants). Le consentement par procuration pour les mineures non émancipées sera obtenu conformément à la législation du pays hôte et, le cas échéant, à partir d'une autorité juridique reconnue (c.-à-d., parent, tuteur ou autres personnes ayant la puissance parentale). Le consentement par procuration ne remplacera pas le propre consentement de la mineure, mais il le complétera. Le consentement par procuration ne sera pas requis pour « les mineures émancipées. »

Approbaton du CEI

Le protocole de l'étude sera approuvé par le panel de revue du programme de recherche de l'OMS et par le Comité d'examen éthique, ainsi que par les CEI locaux dans chaque pays où il existe un site de l'étude. Le recrutement des participantes dans un site donné ne commencera pas avant d'avoir reçu l'approbation aussi bien de l'OMS que du CEI local. Le formulaire commun de consentement éclairé est inclus à la fin du formulaire 4a, ci-dessous.

Confidentialité

Toutes les entrevues et les examens cliniques seront menés en privé et les dossiers seront identifiés par des numéros d'identification seulement, pour maintenir la confidentialité des participantes. Les formulaires dûment remplis seront conservés dans des armoires de classement verrouillées au niveau du site de l'étude et au siège de l'OMS. Les données qui sont transmises par voie électronique ou par courrier entre les sites de l'étude, les bureaux d'EngenderHealth et de l'OMS ne contiendront aucune information d'identification. Même si les organismes de

réglementation et les moniteurs de l'étude peuvent avoir accès aux dossiers de l'étude, l'identité des sujets restera toujours confidentielle dans la mesure du possible accordée par la loi.

4.2 Evaluation des risques-avantages

Avantages

Le principal avantage pour les participantes à cette étude est le potentiel pour une durée plus brève d'hospitalisation et celui de diminution du risque d'infections associées aux soins de santé résultant de la sonde à courte durée. Les avantages possibles pour les collectivités locales aussi bien que pour les prestataires de soins de la fistule sont notamment un potentiel de capacité hospitalière accrue pour fournir des services de réparation de la fistule, si la sonde à court terme est en effet jugée non-inférieure à la sonde à long terme. Cet essai renforcera aussi les capacités de recherche des prestataires sur les sites de l'étude. Pour la communauté scientifique internationale, cet essai permettra de combler une lacune importante dans les techniques et procédures à base de faits appuyant les réparations de la fistule, notamment la durée la plus appropriée de sonde après une chirurgie de la fistule.

Risques

Pour les participantes affectées au groupe expérimental, les risques de l'étude englobent la possibilité d'un risque accru de rupture de la réparation dans le groupe de sonde à court terme. Toutefois, si des complications surviennent, des soins appropriés seront dispensés, notamment une nouvelle tentative de fermeture de la fistule, si indiqué et possible (selon le protocole habituel du site de l'étude). Les EI et les ruptures de réparation seront suivis régulièrement au niveau du site, et l'examen du CSSD permettra en outre de minimiser les risques. D'autres risques potentiels sont ceux associés à la chirurgie de la fistule, bien que toute patiente sur le site est exposée à de tels risques, qu'elle participe ou non à l'étude.

Les participantes peuvent se retirer de l'étude à tout moment, pour une raison quelconque, sans perdre les avantages ou services auxquels elles peuvent prétendre. Les EP du site peuvent retirer une participante à tout moment s'ils estiment que c'est dans l'intérêt de cette dernière.

4.3 Autres préoccupations éthiques

Chaque participante à cette étude sera indemnisée pour le transport à destination et en provenance de la clinique pour la visite de suivi, et recevra un petit cadeau en dédommagement de son temps, mais, puisque les participantes ne sont pas obligées systématiquement de revenir pour une visite de suivi à la suite d'une réparation de la fistule, nous ne pensons pas que cela constituerait une influence induite sur le choix d'une participante à adhérer à l'étude. Les participantes ne recevront aucun remboursement monétaire pour des visites inopinées ou des visites qui sont programmées pour des raisons cliniques (pour recevoir les résultats des tests, un suivi médical ou un traitement).

ANNEXE B :

Le formulaire de consentement éclairé et le certificat de consentement devront être utilisés pour la participation à l'étude.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre de l'étude : Non-infériorité de la sonde à court terme suite à une chirurgie de réparation de la fistule

Chercheur Principal : Dr. Mark Barone

Chercheur au niveau de site : [le nom du chercheur sera inséré ici]

Introduction

Bonjour, je m'appelle [dire votre nom] et je travaille en collaboration avec Fistula Care, un projet qui se propose de renforcer les services de la fistule dans [insérer le nom du pays], et l'Organisation Mondiale de la Santé. Nous essayons de connaître la meilleure manière et la plus sûre de prendre soin des femmes après une opération de la fistule. Plus précisément, après une chirurgie de la fistule, toutes les femmes se font poser un tube à l'intérieur du passage de sortie de l'urine pour la drainer au moment où la fistule commence à guérir. Ce tube est appelée une sonde. Les médecins qui pratiquent la chirurgie de la fistule ont des idées différentes sur le nombre de jours pendant lesquels la sonde devrait rester en place après l'opération.

Informations sur l'étude

Certains médecins estiment que le fait de laisser la sonde à l'intérieur pendant une longue période permet de mieux guérir la fistule. D'autres médecins ne pensent pas que la sonde à long terme est nécessaire et craignent que le fait de la laisser trop longtemps à l'intérieur peut causer d'autres problèmes comme l'infection des voies urinaires. S'il n'y a aucun risque pour les femmes d'avoir une sonde pour une courte période de temps, nous pouvons aider davantage de femmes, puisque tout le monde serait en mesure de quitter l'hôpital plus tôt. Nous ne savons pas s'il y a une différence entre le fait de laisser la sonde à l'intérieur pendant une période plus longue ou plus courte et si beaucoup de réparation pourraient ne pas réussir avec l'une ou l'autre approche. La seule façon de savoir ce qui est mieux est de comparer deux groupes de femmes ; un groupe aura une sonde pendant deux semaines, l'autre groupe pendant une semaine.

Votre rôle dans l'étude

La première étape pour faire une étude de ce genre est de vous expliquer, en tant que personne pouvant nous aider en faisant partie de l'étude, ce que nous faisons et pourquoi nous le faisons. Alors, vous êtes libre de choisir. Nous ne forçons personne à participer à cette étude. Si vous entendez parler et que vous ne voulez pas participer, vous n'êtes pas obligé d'y participer. Nous prendrons soin de vous comme toute autre femme ayant subi une opération de la fistule ici. Il n'y a pas de pénalité ou de représailles pour les femmes qui décident de ne pas participer à l'étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, nous allons vous poser quelques questions supplémentaires afin d'en savoir autant que possible sur votre problème de fistule. A défaut de vous poser ces questions supplémentaires et d'enregistrer certaines informations sur vous-même et votre fistule, ce que nous ne réussissons pas d'habitude, les soins qui vous ont offerts seront les

mêmes que ceux reçus par toute les femmes qui sont ici à partir d'aujourd'hui jusqu'à une semaine suivant votre opération. Le septième jour après la chirurgie, nous allons recommencer le processus de consentement éclairé pour nous assurer que vous êtes intéressé pour la continuation de l'étude. Si vous acceptez de continuer, un test sera fait pour s'assurer que vous guérissez convenablement après l'opération. Si votre médecin pense que vous guérissez convenablement, vous serez alors sélectionnée aléatoirement (comme à pile ou face) soit pour retirer immédiatement votre sonde ou la laisser en place pendant une semaine de plus. Un ordinateur décidera dans quel groupe vous serez ; ni vous ni le médecin ne pourrez choisir le groupe.

Bon nombre de nos patientes participant à l'étude devront revenir 3 mois après l'opération pour faire un autre examen afin de nous assurer que tout se passe bien. Le médecin vous dira si vous devez revenir pour cette visite lorsque vous quittez la structure. Vous recevrez de l'argent pour le transport pour pouvoir retourner à l'hôpital pour cette visite. Si les médecins trouvent un problème à la visite de 3 mois, ils feront de leur mieux pour vous aider. Si vous savez que vous ne pouvez pas revenir 3 mois après, veuillez nous en informer afin que nous puissions vous dispenser de l'étude.

Si vous participez à l'étude, il peut y avoir des tests que nous faisons le plus souvent que d'habitude, et d'autres que nous ne faisons pas généralement ici. Un de ces tests s'appelle le test de colorant et nous aide à déterminer si votre fistule est fermée. L'autre nous aide à savoir s'il reste trop d'urine dans votre corps. Pour tous les deux tests, il s'agit de poser une sonde à travers le passage de l'urine lorsque vous allez aux toilettes.

Risques et avantages possibles

Nous voulons que toute personne impliquée dans l'étude soient en sécurité. Tout d'abord, si votre fistule est un problème difficile à réparer, nous voulons que votre médecin fasse tout ce qui est nécessaire pour prendre soin de vous, et donc les femmes avec des fistules compliquées ne seront pas dans cette étude. Pour les femmes qui sont dans l'étude, il peut y avoir une petite probabilité qu'il y ait un problème avec l'opération de la fistule. Si vous avez un problème ou si votre réparation échoue, nous allons continuer à prendre soin de vous gratuitement, et faire de notre mieux jusqu'à ce que nous ayons fait tout notre possible pour que vous vous portiez bien. Si vous êtes atteinte à la suite de l'intervention d'une infection ou souffrez d'un autre problème, nous ferons de notre mieux pour vous donner tous les soins médicaux nécessaires. Ce traitement sera dispensé gratuitement.

Deuxièmement, nous allons observer ce qui va se passer pendant que nous menons l'étude. Si beaucoup de femmes ayant une sonde pour une semaine ont un problème, nous cesserons l'étude. Si beaucoup de femmes ayant une sonde pour deux semaines ont un problème, nous cesserons l'étude. Nous continuerons notre observation pour nous assurer que l'étude est aussi sûre que possible.

Si nous estimons que le maintien de la sonde pendant une courte durée fonctionne aussi bien que son maintien pour une longue durée, cela peut nous aider à améliorer les services offerts aux femmes souffrant de fistules dans toute l'Afrique et l'Asie.

Confidentialité

Nous tenons également à protéger votre vie privée. Nous ne dirons à personne aucune information vous concernant personnellement. Le personnel d'EngenderHealth et de l'OMS peut parfois examiner vos dossiers d'hôpital ou de l'étude, et vos dossiers de l'étude seront envoyés au personnel de l'OMS en Suisse qui travaille sur l'étude. Toutefois, vous ne seriez identifié que par un numéro sur les documents de l'étude qui sont envoyés à l'OMS. En outre, votre nom ne sera utilisé nulle part dans les rapports ou documents de l'étude, et ne sera enregistré nulle part dans ce questionnaire ni dans vos fiches cliniques. Tous les documents de l'étude seront conservés dans une armoire verrouillée ici à la clinique.

Nous vous demanderons de fournir des informations sur l'endroit où vous vivez, et comment nous pouvons vous joindre par téléphone. Nous vous appellerons ou vous enverrons un SMS pour vous rappeler votre visite de suivi au bout de 3 mois sur les numéros que vous fournirez. Si vous manquez votre visite de suivi prévue trois mois après la sortie, nous tenterons de vous joindre par téléphone ou pourrions vous contacter à domicile pour programmer une autre visite. Lorsque ces contacts sont faits, vous ne serez pas identifié comme étant dans cette étude.

Indemnisation

Il est important de savoir que nous ne payons personne pour participer à l'étude, car ici vos soins seront les mêmes, que vous participiez ou non à l'étude. Si des problèmes surviennent en raison de votre participation à l'étude, vous n'aurez pas à payer pour un quelconque soin supplémentaire nécessaire. Vous recevrez de l'argent pour couvrir les frais de transport à la clinique et pour rentrer chez vous pour la visite 3 mois après la chirurgie. Cet argent vous sera remis lors de votre retour pour la visite de suivi. *[Un texte sera inséré à cet endroit précis pour les sites auxquels nous offrirons un petit cadeau en guise de remerciement pour le temps qu'elles ont passées pour revenir pour la visite 3 mois après l'opération].*

Contact pour des questions ou problèmes

Vous recevrez les informations de contact pour le médecin local et l'assistant travaillant à cette étude dans cette structure sur une feuille de papier séparée. Vous pouvez les contacter pour toute question à tout moment. Aussi, vous voudriez bien les contacter si vous avez des problèmes que vous pensez être en rapport avec votre participation à cette étude.

CERTIFICAT DE CONSENTEMENT

Nom de la femme:.....

Nom du parent ou du tuteur (le cas échéant).....

Nom du témoin (le cas échéant).....

J'ai lu les informations ci-dessus, ou elles m'ont été lues. J'ai eu l'occasion de poser des questions concernant ces renseignements et l'on m'a répondu à ma satisfaction. Je donne mon consentement volontairement pour participer en tant que sujet dans la présente étude, et je comprends que j'ai le droit de me retirer à tout moment sans pour autant affecter en aucune façon mes soins médicaux futurs.

Signature ou empreinte digitale de la participante à l'étude

Date

Si le bénévole est un mineur, son gardien doit signer ici :

Signature du gardien du participant d'étude (le cas échéant)

Date

Si la volontaire ne peut pas lire le formulaire elle-même, un témoin doit signer ici :

J'étais présent lorsque les avantages, les risques et les procédures ont été lus à la bénévole. Toutes les questions qu'elle a posées ont été répondues et ainsi elle a accepté de participer à l'étude.

Signature du témoin

Date

Je certifie que la nature et le but, les avantages potentiels et les risques éventuels associés à la participation à cette étude ont été expliqués à la personne ci-dessus et qu'elle a volontairement accepté de participer.

Signature de la personne obtenant le consentement

Date

Formulaire de consentement éclairé et certificat de consentement à utiliser 7 suivant la réparation de la fistule avant le test de colorant

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre de l'étude : Non-infériorité du sondage à court terme suite à une chirurgie de réparation de la fistule

Chercheur principal : Dr. Mark Barone

Chercheur au niveau du site : [le nom du chercheur sera inséré ici]

Introduction

Salut, je m'appelle [mettez votre nom]. Je voudrais vous parler de l'étude dont vous avez accepté de participer avant de subir votre opération et de voir si vous êtes toujours intéressé avant de procéder à la prochaine étape de l'étude. Vous pouvez rappeler que le but de l'étude est de déterminer si le fait de maintenir le tube à travers lequel vous urinez pendant une plus courte durée est similaire au maintien de celui-ci pendant une plus longue durée. Rappelez-vous que le tube s'appelle sonde. Je voudrais vous expliquer une fois encore comment se déroule l'étude.

Informations sur l'étude

Vous pouvez vous rappeler que l'on vous a dit auparavant que les médecins ne savent pas s'il existe une différence entre le sondage à long terme et le sondage à court terme, c'est-à-dire, si la plupart des réparations pourrait connaître un échec avec l'une ou l'autre approche. La seule façon de connaître la manière la plus appropriée est de comparer deux groupes de femmes ; l'on posera au premier groupe la sonde pour une période de deux semaines, et l'autre groupe pour une semaine.

Votre rôle dans l'étude

Comme vous le savez, nous avons déjà réuni quelques informations vous concernant au cours de notre première discussion et nous avons enregistré certains détails par rapport aux soins que vous avez reçus jusqu'ici. Rappelez-vous que nous ne forçons personne pour participer à la présente étude, et même si vous avez auparavant accepté de participer, vous n'êtes pas obligé de continuer de le faire. Vous êtes libre de choisir. Au cas où vous voulez interrompre votre participation en ce moment même, ou à tout moment dans le futur, vous êtes libre de le faire. Nous continuerons de prendre soin de vous comme toute autre femme ayant subi une opération de la fistule dans cette structure. Il n'existe aucune peine ou punition si vous décidez d'interrompre votre participation à l'étude.

Au cas où vous acceptez de continuer, nous allons faire plus tard dans la journée un test pour nous assurer que vous êtes en train de guérir de manière convenable. Si votre médecin pense ainsi, alors vous serez sélectionnée au hasard (tel un tirage au sort) soit pour enlever immédiatement votre sonde soit pour le maintenir pendant une autre semaine. Un ordinateur décidera du groupe que vous allez appartenir ; ni vous ni le médecin ne peut choisir le groupe.

La plupart de nos patientes prenant part à l'étude auront besoin de revenir 3 mois après l'opération pour faire un autre examen afin de s'assurer que tout se passe comme prévu. Le médecin vous dira si vous avez besoin de revenir pour cette visite lorsque vous quittez la structure. L'argent du transport vous sera remis pour vous aider à retourner à l'hôpital pour cette

visite. Si les médecins trouvent qu'il existe des complications lors de la visite de trois mois, il feront de leur mieux pour vous aider. Si vous êtes sûre de ne pas pouvoir revenir 3 mois après, veuillez nous faire savoir afin que nous puissions vous dispenser de votre prochaine participation à l'étude.

Si vous continuez de participer à l'étude, il se peut que l'on vous fasse subir des tests que nous faisons le plus souvent que d'habitude, et d'autres que nous ne faisons pas généralement au niveau de cette structure. L'un de ces tests s'appelle le test de colorant qui nous aide à déterminer si votre fistule est fermée. C'est celui que vous allez faire plus tard dans la journée et deux fois encore. L'autre nous aide à savoir s'il reste trop d'urine dans votre corps. Pour tous les deux tests, il s'agit de poser une sonde à travers le passage de l'urine lorsque vous allez aux toilettes.

Risques et avantages éventuels

Notre intention est de faire de telle sorte que toute personne participant à l'étude soit en sécurité. Pour ce qui est des femmes, il peut y avoir une petite probabilité qu'il y ait un problème avec l'opération de la fistule. Si quelque chose de ce genre se produit, nous continuerons de prendre soin de vous gratuitement et ferons de notre mieux jusqu'à ce que vous vous sentiez bien. Au cas où vous avez une infection ou d'autres complications, nous ferons tout notre possible pour vous fournir tout le traitement médical dont vous avez besoin, et ce gratuitement.

Nous allons observer ce qui va se passer au fur et à mesure que nous menons l'étude. Si beaucoup de femmes dont la sonde est posée pour une semaine seulement ont un problème, nous allons interrompre l'étude. Si bon nombre de femmes dont la sonde est posée pour deux semaines ont un problème, l'étude sera également interrompue. Nous allons toujours suivre de très près le déroulement de l'étude pour nous assurer que tout se passe bien comme prévu.

Si nous estimons que le maintien de la sonde pendant une courte durée fonctionne aussi bien que son maintien pour une longue durée, cela peut nous aider à améliorer les services offerts aux femmes souffrant de fistules dans toute l'Afrique et l'Asie. Si la pose de la sonde pendant une plus courte durée ne présente aucun risque, nous pourrions aider davantage de femmes puisque chacune pourra quitter l'hôpital plus tôt.

Confidentialité

Nous tenons également à protéger votre vie privée. Nous ne dirons à personne aucune information vous concernant personnellement. Le personnel d'EngenderHealth et de l'OMS peut parfois examiner vos dossiers d'hôpital ou de l'étude, et qui par la suite vont être envoyés au personnel de l'OMS en Suisse qui travaille sur l'étude. Toutefois, vous ne seriez identifié que par un numéro sur les documents de l'étude qui sont envoyés à l'OMS. En outre, votre nom ne sera utilisé nulle part dans les rapports ou documents de l'étude, et ne sera enregistré nulle part dans le présent questionnaire ni dans vos fiches cliniques. Tous les documents de l'étude seront conservés dans une armoire verrouillée ici à la clinique.

Nous vous demanderons de fournir des informations sur l'endroit où vous vivez, et comment nous pouvons vous joindre par téléphone. Nous vous appellerons ou vous enverrons un SMS pour vous rappeler votre visite de suivi au bout de 3 mois sur les numéros que vous fournirez. Si vous manquez votre visite de suivi prévue trois mois après la sortie, nous tenterons de vous joindre par téléphone ou pourrions vous contacter à domicile pour programmer une autre visite.

Lorsque ces contacts sont faits, vous ne serez pas identifié comme faisant part à la présente étude.

Indemnisation

Il est important de savoir que nous ne payons personne pour participer à l'étude, car les soins que vous recevez ici sont gratuits que vous participiez ou non à l'étude. Si des problèmes surviennent en raison de votre participation à l'étude, vous ne payerez aucun frais pour ces soins supplémentaires. Vous recevrez de l'argent pour couvrir les frais de transport à la clinique et pour rentrer chez vous pour la visite 3 mois après la chirurgie. Cet argent vous sera remis lors de votre retour pour la visite de suivi. *[Un texte sera inséré à cet endroit précis pour les sites auxquels nous offrirons un petit cadeau en guise de remerciement pour le temps qu'elles ont passées pour revenir pour la visite 3 mois après l'opération].*

Contact pour des questions ou problèmes

Vous recevrez les informations personne-ressource pour le médecin local et l'assistant travaillant à l'étude au niveau de cette structure sur une autre feuille de papier dès votre premier consentement pour participer à l'étude. Si vous avez besoin d'une autre copie, nous pouvons vous en fournir une. N'oubliez pas que vous pouvez les contacter si vous avez un quelconque problème que vous pensez être en rapport avec votre participation à cette étude.

CERTIFICAT DE CONSENTEMENT

Nom de la femme:.....

Nom du parent ou du tuteur (le cas échéant).....

Nom du témoin (le cas échéant).....

J'ai lu les informations ci-dessus, ou elles m'ont été lues. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions en rapport avec ces renseignements et l'on m'a répondu à ma satisfaction. Je donne mon consentement volontairement pour participer en tant que sujet dans la présente étude, et je comprends que j'ai le droit de me retirer à tout moment sans pour autant affecter en aucune façon mes soins médicaux futurs.

Signature ou empreinte digitale de la participante à l'étude

Date

Si le bénévole est un mineur, son gardien doit signer ici :

Signature du gardien du participant d'étude (le cas échéant)

Date

Au cas où la volontaire ne peut pas lire le formulaire elle-même, un témoin doit signer à cet endroit :

J'étais présent lorsque les avantages, les risques et les procédures ont été lus à la bénévole. Toutes les questions qu'elle a posées ont été répondues et ainsi elle a accepté de participer à l'étude.

Signature du témoin

Date

Je certifie que la nature et le but, les avantages potentiels et les risques éventuels associés à la participation à la présente étude ont été expliqués à la personne ci-dessus et qu'elle a volontairement accepté de participer.

Signature de la personne obtenant le consentement

Date

ANNEXE C : Questions de genre (Formulaire 4b)

1. *Décrire comment la recherche répond à un besoin démontré de santé publique et un besoin exprimé par les femmes et / ou les hommes*

La fistule vésicovaginale est une maladie dévastatrice qui touche environ 2 millions de filles et femmes à travers l'Afrique et l'Asie. La fourniture de services de réparation de la fistule dans les pays en développement se heurte à de nombreux défis. Les femmes souffrant de fistules sont en majorité pauvres et vivent dans des zones rurales, et ne peuvent pas se payer la chirurgie ou souvent même le transport vers un site offrant de tels services. Ainsi, les services de réparation de la fistule doivent être dispensés gratuitement. La plupart des réparations sont effectuées au sein d'unités spéciales (avec un bloc opératoire et des salles distincts), d'hôpitaux de district ou dans les centres spécialisés de la fistule, avec l'appui de donateurs extérieurs. La sonde prolongée qui est fréquemment employée après la chirurgie se traduit par un besoin d'une plus longue hospitalisation, des soins infirmiers plus intensifs et donc une diminution de la capacité à traiter d'autres patientes. Dans la plupart des contextes, le besoin de services dépasse les capacités humaines et infrastructurelles pour faire des réparations. À la lumière de ces défis, trouver des moyens pour fournir des services d'une manière plus efficace et plus rentable, sans compromettre les résultats chirurgicaux et la santé globale de la patiente, est primordial. La réduction de la durée de la sonde de la vessie après une chirurgie de réparation de la fistule a le potentiel de réduire les séjours à l'hôpital pour les femmes, libérant ainsi des espaces de lit, réduisant les coûts par patiente, et permettant à un plus grand nombre de patientes de recevoir des soins cliniques. Elle peut également avoir des répercussions sur la probabilité d'infection postopératoire, en particulier l'infection des voies urinaires.

2. *Expliquer comment la recherche contribue à l'identification et / ou la réduction des inégalités entre les femmes et les hommes dans les soins de santé*

Les causes sous-jacentes à la fistule obstétricale sont notamment des facteurs contribuant à la dystocie, tels que la malnutrition et le mariage précoce, et des facteurs entravant l'accès aux SOU en temps opportun lorsque les dystocies se produisent, notamment la pauvreté, le manque d'éducation et le statut social bas des femmes. La fistule obstétricale est donc une indication claire que les gouvernements, communautés et systèmes de santé ne parviennent pas à fournir les services et le soutien dont les femmes enceintes ont besoin. Toutefois, le présent projet a pour but d'améliorer le traitement, plutôt que la prévention de cette maladie. Ainsi, il ne contribue pas directement à l'identification ou la réduction des inégalités entre les femmes et les hommes dans les soins de santé.

3. *Décrire les plans de diffusion des résultats et le partage des connaissances avec les sujets de la recherche et la communauté au sens large*

Les résultats de de la présente étude seront diffusés dans au moins un atelier / forum en présence de chirurgiens de la fistule, au cours des réunions régionales et locales, et au moins dans une publication d'un journal approuvé par des collègues. Les résultats ne seront pas diffusés auprès des participantes à la recherche, puisque la grande majorité ne retournera pas à la structure à la fin de leur visite de suivi. En outre, l'intervention qui est testée est un acte médical, et n'est pas

liée aux comportements des participantes : ainsi, la communauté cible pour la diffusion des résultats est la communauté médicale.

4. *Est-ce que la nature et le sujet de la recherche font qu'il est important que les chercheurs soient des femmes plutôt que des hommes, ou vice versa ? Veuillez expliquer. Quelle est la composition par genre de l'équipe de recherche et quels sont leurs devoirs et responsabilités par rapport à la recherche proposée ?*

La nature et le sujet de la recherche n'attachent pas d'importance au fait que les chercheurs sont d'un sexe ou de l'autre. L'EP local et la personne chargé de remplir les FDC, sera le chirurgien responsable des réparations de la fistule et des soins pré-et postopératoires dans la structure. La chirurgie de la fistule requiert une formation spécialisée, des compétences et de l'expérience, et de tels chirurgiens sont en nombre limité. Dans des circonstances autres que celles de la recherche, ils fourniraient les soins que les participantes à l'étude recevraient habituellement. Certaines questions de l'entretien seront de nature sensible (par ex., si oui ou non la participante a eu une activité sexuelle depuis l'opération de la fistule), et par conséquent, il serait plus approprié qu'elles soient posées par une femme. Tous les efforts seront faits pour s'assurer que les intervieweurs de l'étude sont des femmes.

ANNEXE D : Recommandations CONSORT dans le protocole – Liste de vérification pour les essais de non-infériorité et d'équivalence, Points 1 à 12¹⁸

SECTION DU DOCUMENT et Sujet	Point	Descriptif	Report à la Section #
TITRE & RESUME	1	Combien de participantes ont été affectées aux interventions (par exemple, « répartition aléatoire », « randomisée », ou « affectée au hasard »), <i>précisant que l'essai est de non-infériorité ou d'équivalence</i>	Titre de la page couverture; résumé
INTRODUCTION Contexte	2	Contexte scientifique et explication de la justification, <i>notamment la justification de l'utilisation d'un procédé de non-infériorité ou d'équivalence</i>	Section 3.1, 3.2 (aussi 3.3)
METHODES Participantes	3	Critères d'admissibilité pour les participantes (<i>précisant si les participantes à l'essai de non-infériorité ou d'équivalence sont similaires à celles dans d'autres essais ayant établi l'efficacité du traitement de référence</i>) et les paramètres et endroits où les données ont été recueillies.	Sections 3.3.5 et 3.3.6. Aucun essai n'a établi l'efficacité du traitement de référence.
Interventions	4	Préciser les renseignements concernant les interventions prévues pour chaque groupe <i>tout en spécifiant si le traitement de référence dans l'essai de non-infériorité ou d'équivalence est identique (ou très similaire) à celui de n'importe quel essai ayant établi l'efficacité</i> , la manière et le moment où il a été effectivement effectué.	Section 3.3.7.a Aucun essai n'a établi l'efficacité du traitement de référence.
Objectifs	5	Objectifs et hypothèses spécifiques, <i>notamment l'hypothèse concernant la non-infériorité ou l'équivalence.</i>	Section 3.1.2
Résultats	6	Des mesures d'impact primaires et secondaires clairement définies <i>précisant si les résultats de l'essai de non-infériorité ou d'équivalence est identique (ou très similaire) à celui de n'importe quel essai ayant établi l'efficacité du traitement de référence</i> et, le cas échéant, toute méthode utilisée pour améliorer la qualité des évaluations (par exemple, de multiples observations, la formation des évaluateurs)	Section 3.3.2. Aucun essai n'a établi l'efficacité du traitement de référence.
Taille de l'échantillon	7	Comment la taille de l'échantillon a été déterminée <i>précisant si elle a été calculée en utilisant un critère de non-infériorité ou d'équivalence et indiquant la marge d'équivalence avec la justification de son choix</i> . Le cas échéant, l'explication de toute analyse et règle d'arrêt intermédiaire (<i>et si elle est liée ou non à une hypothèse de non-infériorité ou d'équivalence</i>).	Sections 3.3.4 (taille de l'échantillon) et 3.3.11 (analyse et règles d'arrêt intermédiaires)
Randomisation --	8	Méthode utilisée pour générer la séquence de la	Section 3.3.7.b

génération de séquence		répartition aléatoire, notamment les détails de toute restriction (par exemple, le blocage, la stratification)	
Randomisation -- Masquage de la distribution	9	Méthode utilisée pour mettre en œuvre la séquence de distribution aléatoire (par exemple, des conteneurs numérotés ou un téléphone central), précisant si la séquence était masquée jusqu'à ce que les interventions aient été assignées	Section 3.3.7.b
Randomisation -- Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence de distribution ? qui a inscrit les participantes ? et qui a affecté les participantes à leurs groupes ?	Section 3.3.7.b
Masquage	11	Si oui ou non les affectations des groupes ont été cachées aux participantes, à ceux qui administrent les interventions, et à ceux qui évaluent les résultats. Si oui, comment le succès du masquage a-t-il été évalué.	Section 3.3.10.a
Méthodes statistiques	12	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes quant aux résultats primaires, <i>précisant si une approche à deux volets pour l'intervalle de confiance a été utilisée.</i> Méthodes d'analyses supplémentaires, telles que les analyses de sous-groupe et les analyses ajustées.	Section 3.3.10.a et b

ANNEXE E : Maquette de tableaux

Ci-après des maquettes de tableaux pour l'analyse. Ils seront finalisés dès la mise au point détaillée des formulaires de rapport de cas.

Tableau 1 : Taux de recrutement par groupe d'essai dans les sites participants

	Site X	Site X	Site X	Site X	Site X	Site X
Retrait à 7-jours						
Retrait à 14journs						
Recrutement Total						

Tableau 2 : Caractéristiques des femmes au début de l'essai

	Retrait à 7 jours N (%)	Retrait à 14 jours N (%)
Age		
Parité		
Réparation antérieure		

Tableau 3 : Caractéristiques de la fistule

	7 Retrait à 7-jours N (%)	Retrait à 14-jours N (%)
--	--	---

Caractéristique X
Caractéristique X
Caractéristique X

Tableau 4 : Incidence des ruptures de réparation par site

	Retrait à 7-jours N (%)	Retrait à 14-jours N (%)
Site X		
Site X		
Site X		
Site X		
Site X		

Tableau 5 : Résultats d'essai (par caractéristiques de patiente et de fistule)

	Retrait à 7-jours N (%)	Retrait à 14-jours N (%)	RR	Intervalle de Confiance de 95%
Caractéristique X				
Caractéristique X				
Caractéristique X				
Caractéristique X				
Caractéristique X				
Caractéristique X				

Tableau 6 : Résultats d'essai (par traitement affecté reçu, résultats catégoriels)

	Retrait à 7 jours N (%)	Retrait à 14 jours N (%)	RR	Intervalle de confiance de 95%
Rupture de réparation au suivi de 3 mois				
Rupture de réparation une semaine après le retrait de la sonde				
A connu des épisodes de septicémie ou fébriles				
A subi une hospitalisation prolongée				
A subi un blocage de la sonde				
Quelconque effet indésirable				

Tableau 7 : Résultats d'essai (par intention de traitement, résultats catégoriels)

	Retrait à 7 jours N (%)	Retrait à 14 jours N (%)	RR	Intervalle de confiance de 95%
Rupture de réparation au suivi de 3 mois				
Rupture de réparation une semaine après le retrait de la sonde				
A connu des épisodes de septicémie ou fébriles				
A subi une hospitalisation prolongée				
A subi un blocage de la sonde				
Quelconque effet indésirable				

ANNEXE F. Soins standardisés de la patiente après la randomisation

Tel que noté dans la section 3.3.7a, il ne sera pas demandée aux sites de standardiser les soins postopératoires avant la randomisation. La période de soin la plus intensive pour une patiente après avoir subi une réparation de la fistule constitue les 48 ou 72 premières heures. Par conséquent, la randomisation à 7 jours se fait en un moment donné dans la période préopératoire lorsque la participation est relativement faible. Les sites d'étude fourniront des soins standards à partir du jour 7 au moment de la sortie pour toutes les participantes à l'étude suivant les recommandations ci-dessous :

1. Toutes les patientes recevront des soins périnéaux et vaginaux quotidiennement. Une fois dans la journée, les infirmières nettoieront le périnée et le vagin avec de la Bétadine ou un autre antiseptique. Il est interdit d'introduire quoi que ce soit dans le vagin.
2. Aucun antibiotique prophylactique ou médication antihelminthique ne sera administré de manière systématique
3. Les patientes recevront un régime alimentaire régulier et n'auront aucun programme particulier de prise intensive de fluide.
4. Les patientes ne resteront plus au lit durant cette phase des soins ; on leur demandera de marcher librement.
5. Les patientes seront suivies de très près pour éviter un blocage éventuel de la sonde vésicale à demeure, et au cas où le drainage semble obstrué, la sonde sera immédiatement irriguée avec un sérum physiologique stérile. Si le blocage ne peut pas être nettoyé, la sonde sera retirée et remplacée par une sonde de type et de taille identique. La sonde de chaque femme sera fixée sur place à l'aide d'un adhésif pour éviter tout frottement avec la cuisse.
6. Les patientes qui ont des écoulements autour de la sonde à partir du spasme de la vessie peuvent recevoir de la médication anti-cholinergique (oxybutintin, hyoscyamine ou autres) le cas échéant pour avoir un soulagement symptomatique.
7. Le personnel infirmier suivra la patiente de très près dans la semaine suivant le retrait de la sonde
 - a. Si la patiente urine spontanément, elle sera immédiatement sondée pour déterminer le volume urinaire résiduel après miction (PVR) aux jours 1, 3 et 7 après le retrait de la sonde.
 - i. Si le PVR est deux fois supérieur au volume urine, le sondage intermittent sera effectué par les infirmières au minimum 3 fois par jour pour vider la vessie.
 1. Le sondage intermittent ne se fera plus une fois le PVR représente moins de 50% du volume uriné pour 2 déterminations consécutives
 2. Si le PVR reste élevé (c'est-à-dire plus de 50% du volume uriné) 7 jours suivant le retrait de la sonde, l'on demandera à la patiente de faire elle-même le sondage intermittent. Toute femme continuant à se faire elle-même la sonde intermittente au moment de la sortie sera demandée de revenir chaque semaine pour le suivi jusqu'à ce que le PVR soit en dessous de 50% par rapport au volume uriné.
 - b. Les patientes incontinentes après le retrait de la sonde et qui ont un PVR élevé se feront sonder de manière intermittente tel que décrit ci-dessus. Comme pour toute autre participante à l'étude, les patientes incontinentes après le retrait de la sonde feront un test de colorant par la suite.

Si le test est positif, la patiente sera considérée comme ayant une rupture de réparation, de ce fait, sa participation à l'étude prendra fin en ce moment là, et le médecin traitant décidera d'un autre traitement en se basant sur la situation clinique de la patiente et sur les pratiques habituelles du site de l'étude.

- i. Si le test de colorant est négatif, la patiente sera considérée comme ayant une incontinence postopératoire et sera traitée conformément à la préférence du prestataire en consultation avec la patiente.
8. Les femmes ne feront pas d'entraînements vésicaux
9. L'on donnera des recommandations aux femmes concernant la manière de faire des exercices pelviens au sol juste après la sortie.
10. L'on demandera à toutes les femmes de ne pas avoir de rapports sexuels (ou de ne rien introduire dans le vagin), jusqu'après leur retour pour la visite de suivi de trois mois.