

**Notice d'information pour une personne participant à une recherche biomédicale****Etude de la valeur pronostique de la balance coagulolytique dépendante des microvésicules circulantes dans la survenue d'évènements thrombotiques après la pose d'une prothèse totale de genou en chirurgie orthopédique**

Promoteur : AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille)

Direction de la Recherche Santé - 80 rue Brochier - 13 354 Marseille Cedex 5 Tel : 04 91 38 27 47

Investigateur coordonnateur : Dr OLLIVIER Matthieu

Institut du mouvement et de l'appareil locomoteur

Hôpital Sainte-Marguerite - APMH

270 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 MARSEILLE, France

Téléphone : 04 91 74 50 12

**Madame, Monsieur,**

Votre médecin vous propose de participer à la recherche biomédicale intitulée :

« Etude de la valeur pronostique de la balance coagulolytique dépendante des microvésicules circulantes dans la survenue d'évènements thrombotiques après la pose d'une prothèse totale de genou en chirurgie orthopédique. »

Le promoteur de cette recherche, garant du bon déroulement de celle-ci, est l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Votre médecin, investigateur sur cette étude, est :

Le Docteur ou Professeur \_\_\_\_\_ (Nom de l'investigateur)

Téléphone : \_\_\_\_\_

Ci-après nommé « votre médecin ».

Conformément à la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé) / Code de la Santé Publique ; titre II du livre premier relatif aux recherches impliquant la personne humaine, nous vous demandons de lire attentivement cette notice d'information, qui a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser, avant de prendre votre décision de participer ou non à cette recherche.

N'hésitez pas à poser des questions, si quelque chose n'est pas clair ou si vous souhaitez des informations supplémentaires.

**Objectifs de l'étude**

Les évènements thrombotiques représentent une urgence diagnostique et thérapeutique. Un quart de l'incidence de ces évènements est imputable à une hospitalisation récente pour chirurgie majeure comme la chirurgie orthopédique et notamment après une prothèse de genou. Malgré la prise d'un traitement prophylactique anticoagulant c'est-à-dire un traitement qui a pour objectif de prévenir la survenue d'évènement thrombotique, l'incidence cumulée de ces évènements reste élevée. Tous les patients reçoivent le même traitement prophylactique et aucune adaptation prenant en compte les comorbidités ou d'autres facteurs individuels, n'est proposée à ce jour avec comme conséquence potentielle un traitement insuffisant avec risque de thrombose ou au contraire une prise excessive d'un traitement anticoagulant avec risque de complication hémorragique. D'autre part, les tests biologiques actuellement disponibles, ne permettent pas de prédire les évènements thrombotiques en chirurgie, ni d'adapter le traitement prophylactique anticoagulant.

Les microvésicules sont de petites vésicules extracellulaires résultantes du remodelage membranaire des cellules parentales. Ces microvésicules peuvent avoir de nombreux effets biologiques, la plus décrite est leur activité procoagulante c'est à dire favorisant la formation d'un caillot. Des avancées récentes sur la compréhension de leurs activités ont permis de montrer que certaines microvésicules, sont capables de vectoriser le panel moléculaire nécessaire à la lyse de caillot. La découverte de cette nouvelle activité suggère l'existence de mécanismes compensateurs de l'activité procoagulante et

pouvant jouer un rôle protecteur dans l'apparition d'évènements thrombotiques. Cet équilibre entre les activités procoagulantes et de lyse, dépendantes des microvésicules est appelé la « balance coagulolytique ».

A ce jour, aucune étude n'a évalué la valeur pronostique de la balance coagulolytique des microvésicules dans la survenue d'évènements thrombotiques associés à la prothèse totale de genou.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si la balance coagulolytique des microvésicules permet de prédire de manière précoce la survenue d'un évènement thrombotique veineux suite à une prothèse totale de genou.

Les objectifs secondaires sont de :

- 1/ Déterminer la valeur à partir de laquelle la balance coagulolytique des microvésicules permettrait de prédire la survenue d'un évènement thrombotique à un mois après une prothèse totale de genou.
- 2/ Comparer la balance coagulolytique des microvésicules au score clinique actuellement utilisé pour prédire la survenue d'un évènement thrombotique en chirurgie orthopédique.
- 3/ Estimer le coût additionnel de la mesure de la balance coagulolytique dépendante des microvésicules au coût de prise en charge des patients à risque de complications.

### **Déroulement de l'étude**

Votre prise en charge ne sera pas modifiée par rapport aux recommandations actuelles. Après la pose de votre prothèse totale de genou, l'hospitalisation est de 5 jours. Vous recevrez le traitement prophylactique anticoagulant habituel par Lovenox® en post-opératoire puis quotidiennement pendant 15 jours en association aux bas de contention, ce qui correspond à la prise en charge d'une prothèse totale de genou selon les recommandations actuelles.

Cette étude nécessite 2 prélèvements sanguins supplémentaires de 2 tubes de sang de 4,5 ml à J0 en pré-opératoire et à J0 en post-opératoire (pré-administration du traitement anticoagulant prophylactique). Le prélèvement réalisé à J3 est effectué dans le cadre des soins habituels et 2 tubes de sang de 4,5 ml supplémentaires seront prélevés.

Au total, il vous sera prélevé pour cette étude, 18 ml à J0 et 9 ml à J3 de sang supplémentaire, pour la mesure de la balance coagulolytique des microvésicules et des marqueurs biologiques de thrombose habituellement utilisés.

Un echo doppler veineux complet sera réalisé à un mois par les médecins vasculaires de votre centre pour mettre en évidence d'éventuels évènements thrombotiques asymptomatiques tardifs

### **Les Bénéfices attendus**

Une fois l'ensemble des résultats synthétisés et analysés, cette étude présentera un intérêt pour la prise en charge de l'ensemble des patients après une prothèse totale de genou. En effet la problématique actuelle est de disposer de marqueurs permettant d'évaluer de manière fiable le risque thrombotique à l'échelle individuelle. La connaissance des caractéristiques de la balance coagulolytique dépendante des microvésicules circulantes des patients opérés pour la mise en place de prothèse totale de genou, doit permettre d'affiner les stratégies de prophylaxie après la chirurgie. En effet, la définition d'un seuil de la balance coagulolytique des microvésicules permettrait de déterminer de manière précoce lorsque le profil d'un patient bascule vers une activité trop coagulante ou au contraire vers une défaillance de la fibrinolyse, pouvant favoriser un risque de thrombose accru.

A ce jour, aucun score pronostique n'a combiné la présence de facteurs de risque cliniques avec la balance coagulolytique des microvésicules dans la survenue d'évènement thrombotique. Dans un contexte de désescalade thérapeutique, l'objectif est de personnaliser les traitements prophylactiques anticoagulants peri-opératoires (en ajustant la dose et/ou la durée), diminuer les complications post-chirurgicales et indirectement réduire les couts de santé. Ces travaux peuvent avoir un impact majeur

sur la prise en charge de plus de deux cents mille patients chaque année en France et plusieurs millions à travers le monde dans les domaines chirurgicaux et médicaux.

### **Les risques prévisibles**

Cette étude ne comporte aucun risque majoré pour vous lié à la recherche autre que celui lié à un prélèvement sanguin (hématome au pli du coude, douleur au moment de la piqure).

### **Prise en charge des frais liés à l'étude**

- Tous les examens et traitements de l'étude sont pris en charge.
- Vous ne percevrez aucune contrepartie financière pour votre participation à l'étude. Les frais de transport pour la réalisation de l'écho doppler à un mois seront pris en charge par le promoteur. Un bon d'indemnisation vous sera remis afin que vous puissiez vous faire rembourser auprès du service de la régie d'avance de l'établissement.

### **Si conservation des prélèvements**

**Les prélèvements** de sang effectués dans le cadre de cette étude, ainsi que les données personnelles associées, **peuvent être conservés**, et gardés dans le respect de la confidentialité, afin de constituer une collection d'échantillons biologiques.

Dans ce cas, ils seront conservés au centre de ressource biologiques – hématologie et pathologie vasculaire (CRB-HV) du Pr Pierre-Emmanuel MORANGE au CHU de la Timone pendant la durée de la recherche.

Ce laboratoire est déclaré auprès du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et il est autorisé à conserver des éléments du corps humain sous le numéro AC 2018-3105

Vous avez le droit de refuser que les prélèvements collectés soient conservés et vous pouvez demander la destruction de ses échantillons à tout moment.

Au terme de cette période les échantillons seront détruits.

### **Interdiction de participer à une autre étude - Période d'exclusion**

Dans le cadre de cette étude il n'y a pas de période d'exclusion à respecter.

### **Droits et engagements**

**Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire.** Votre décision de participer ou non n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez, à tout moment, retirer ce consentement sans avoir à expliquer les raisons de ce choix, vos échantillons de sang seront alors détruits, une fois qu'ils n'auront plus d'utilité pour vos soins.

Le fait de ne pas ou de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte, non plus, à vos relations avec votre médecin.

A l'issue de cette recherche, si vous le souhaitez et à votre demande, vous serez informé(e) par votre médecin des résultats globaux obtenus au cours de cette étude (article L 1122-1 du Code de la Santé Publique).

Vous pouvez, à tout moment, demander des informations supplémentaires à votre médecin ou au médecin coordonnateur de l'étude.

Cette recherche a été soumise à avis, laquelle a pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'étude, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

▪ **Le Comité de Protection des Personnes (CPP)** a donné son avis délibératif favorable le .....

Cette étude est conforme à une méthodologie de référence (MR) MR 001 établie par la CNIL L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille a contracté, en tant que promoteur de cette recherche et conformément à la loi, une **assurance auprès de la SHAM**, contrat n° 166005

Les données enregistrées (médicales) à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé dont le responsable du traitement est le promoteur de cette recherche (Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille)

Le traitement de vos données personnelles est nécessaire à la réalisation de la recherche et le fondement juridique sur lequel repose le traitement est l'exécution d'une mission d'intérêt public, fondé sur la mission d'intérêt public dont est investi le promoteur.

Ce traitement informatisé est conforme aux dispositions de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

**Ces données seront pseudonymisées et identifiées par un numéro et vos initiales.**

Elles demeureront strictement confidentielles et ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur et éventuellement par les représentants des Autorités Compétentes.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018), et au règlement général sur la protection des données (RGPD) n°2016/679 entré en vigueur le 25 mai 2018 vous disposez d'un droit d'accès, de rectification de portabilité ou d'effacement de vos données personnelles, ou une limitation du traitement ou d'un droit d'opposition à la transmission de ces données, couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales (article L 1111-7 du Code de la Santé Publique).

La durée de conservation des données à caractère personnel est de 15 ans.

En cas de difficulté en lien avec la gestion des données collectées, vous pouvez adresser une réclamation auprès du délégué à la protection des données au sein de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille Direction des Services Numériques - Hôpital de la Conception - 147, boulevard Baille - 13385 Marseille Cedex 05, par mail à [dpo@ap-hm.fr](mailto:dpo@ap-hm.fr) ou auprès de la CNIL au n°01-53-73-22-22 ou sur le lien internet suivant : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>. Ou par courrier 3 Place de Fontenoy TSA 80715 75334 PARIS CEDEX 07

**La participation à cette étude nécessite la signature du formulaire ci-après nommé « Formulaire de recueil du consentement ».**

Durant votre participation à cette étude, **vous pourrez participer à une autre recherche impliquant la personne humaine**

De même, pour participer à cette étude, **vous devez être affilié(e) à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ou assimilé** et ne pas être sous une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ni privé de liberté

**Pour obtenir d'autres informations, pour demander l'accès à vos données**

**Pour disposer des résultats globaux de l'étude**

Dr OLLIVIER Matthieu

Institut du mouvement et de l'appareil locomoteur

Hôpital Sainte-Marguerite - APMH

270 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 MARSEILLE, France

Téléphone : 04 91 74 50 12

**CONSENTEMENT Patient Adulte**

*Etude de la valeur pronostique de la balance coagulolytique dépendante des microvésicules circulantes dans la survenue d'évènements thrombotiques après la pose d'une prothèse totale de genou en chirurgie orthopédique*

**Promoteur :** AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille)  
 Direction de la Recherche Santé - 80 rue Brochier – 13 354 Marseille Cedex 5  
 Tel : 04 91 38 27 47

**Investigateur coordonnateur :** Dr OLLIVIER Matthieu  
 Institut du mouvement et de l'appareil locomoteur  
 Hôpital Sainte-Marguerite - APHM  
 270 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 MARSEILLE, France  
 Téléphone : 04 91 74 50 12

Je, soussignée, Madame, Monsieur, ..... (nom, prénom), déclare :

1. Avoir accepté librement ma participation à la recherche impliquant la personne humaine intitulée «titre », sans que cela ne dégage de leurs responsabilités les organisateurs de la recherche,
2. Avoir compris que je bénéficie d'un délai de réflexion entre le moment où l'information m'a été donnée et le moment de la signature de ce document,
3. Avoir été informé que j'ai la possibilité de retirer mon accord de participation à tout moment, sans justification aucune et sans que cela ne modifie mes relations avec le personnel soignant ni ma prise en charge,
4. Avoir été informé que je conserve tous mes droits garantis par la loi (La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé) / Code de la Santé Publique ; titre II du livre premier relatif aux recherches impliquant la personne humaine,
5. Avoir été informé que cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes .... le .....
6. Avoir été informé de l'objectif, du déroulement, des avantages et des inconvénients relatifs à cette recherche, et avoir été informée qu'elle se déroulera selon les Bonnes Pratiques Cliniques définies dans le Bulletin Officiel publié par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi,
7. Avoir pu poser toutes les questions que je voulais et avoir reçu des réponses adaptées que j'ai clairement comprises, et avoir noté que je pouvais compléter ces renseignements tout au long de l'étude auprès du Pr/Dr ....., ,
8. Avoir été informé que le Promoteur de cette étude est représenté par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (DRCI 80, rue Brochier, 13354 Marseille Cedex 05), a souscrit, à ce titre, un contrat d'assurance "Responsabilité Civile" conformément à la loi en vigueur auprès de la SHAM (contrat n° 156 923),
9. Avoir été informé de l'utilisation pseudonymisée des données me concernant, recueillies dans le cadre de cette recherche par traitement informatisé. La présentation des résultats de l'étude ne pourra permettre mon identification directe ou indirecte,
10. Avoir été informé que ces données ne pourront être consultables que par les investigateurs de l'étude et le promoteur ou par des personnes mandatées par le promoteur et astreintes au secret professionnel, ou des personnes mandatées par les autorités administratives, sanitaires et judiciaires,
11. Avoir été informé que je pourrais si je le souhaite accéder à ces données, les vérifier et demander des modifications si nécessaire, conformément à la loi en vigueur (garantis par les articles 39 et 40 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes dont la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et conformément au règlement général sur la protection des données n°2016/679 entré en vigueur le 25 mai 2018)
12. Avoir noté que toute nouvelle information survenant en cours d'étude, susceptible notamment de remettre en cause ma participation, me sera communiquée dès que possible,

13. Avoir compris que le promoteur ou l'investigateur peuvent décider à tout moment d'interrompre l'étude,
14. Etre affilié à un régime de sécurité sociale ;
15. Avoir été informé que les résultats globaux de l'étude pourront m'être communiqués conformément à l'article L1122-I du Code de Santé Publique ;
16. Avoir compris qu'il m'était possible de joindre le Pr/Dr..... pour toute information complémentaire au numéro suivant .....
17. Avoir compris que si j'accepte de participer à cette recherche, je dois signer ce document,

**J'accepte de participer à cette étude, dans les conditions précisées ci-dessus**

**Et**

**Concernant les prélèvements réalisés dans le cadre de cette étude :**

- J'autorise**
- Je n'autorise pas**

La conservation et l'utilisation ultérieure de ces prélèvements et des données associées, dans le cadre d'une autre étude de recherche sur les pathologies thrombotiques, en sachant que ces données seront utilisées en respectant la pseudonimisation.

Fait à .....

Nom et Signature du sujet	Nom et Signature du médecin investigateur
Le ..... / ..... / .....	Le ..... / ..... / .....
Signature	Signature

**Si besoin :**

*En l'absence d'autonomie de lecture ou d'écriture, une tierce personne, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir lu ce document au patient et recueilli son accord pour signer en son nom :*

<p>Nom : _____ Prénom : _____</p> <p>Lien avec le (la) patient(e) : _____</p> <p>Signature :</p> <p>Le ..... / ..... / .....</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Fait en double exemplaires (un conservé par le médecin investigateur et un conservé par le sujet)*