

Titre complet de recherche :

**FERMETURE DU FORAMEN OVALE PERMEABLE (FOP) PAR CATHETERISME CARDIAQUE,
ANTICOAGULANTS ORAUX OU TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE APRES UN INFARCTUS
CEREBRAL ASSOCIE A UN FOP CHEZ LES PATIENTS DE 60 A 80 ANS.
ESSAI CONTROLE RANDOMISE**

**Cette recherche est promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Représentée par la Directrice de la
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris**

**NOTE D'INFORMATION
Version v3-0 du 16/01/2023**

Madame, Monsieur,

Le Docteur / Le Professeur (barrer la mention inutile)(nom, prénom), exerçant à l'hôpital....., vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Un délai de réflexion de 48h minimum vous sera accordé, si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche ?

L'objectif de la recherche est de savoir quel est le meilleur traitement de prévention des récurrences chez les patients qui ont été victimes d'un accident vasculaire cérébral en lien avec une anomalie cardiaque appelée foramen ovale perméable.

L'accident vasculaire cérébral (termes synonymes : infarctus cérébral, accident ischémique cérébral, attaque cérébrale), est due à un défaut d'apport sanguin au cerveau (ou à l'œil), lié à l'occlusion d'une des artères irriguant votre cerveau.

Le foramen ovale est un orifice entre les deux oreillettes (deux cavités cardiaques de votre cœur), qui se ferme à la naissance chez la plupart des individus. Cet orifice reste ouvert chez environ 25% des individus normaux. Plusieurs études ont montré que la persistance d'un foramen ovale ouvert (appelé foramen ovale perméable) est plus fréquente chez les patients qui comme vous ont présenté un accident vasculaire cérébral, ce qui amène à penser qu'en l'absence d'autre cause, cette anomalie est très probablement à l'origine de votre accident vasculaire cérébral.

Nous pensons que la cause de votre accident vasculaire cérébral est une anomalie cardiaque appelée « foramen ovale perméable ».

Nous pensons que le mécanisme le plus probable de l'accident vasculaire cérébral est la formation d'un caillot dans une veine des jambes. Ce caillot peut ensuite se détacher et gagner le cerveau en passant par le foramen ovale persistant. Le caillot pourrait aussi se former dans le cœur et gagner le cerveau. En l'absence de traitement, vous courez un risque de récurrence qui est estimé à environ 5% par an. Les récurrences peuvent laisser des séquelles importantes (paralysie, perte d'une partie de la vision, difficultés pour parler ...).

2) En quoi consiste la recherche ?

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer est un essai contrôlé randomisé, c'est-à-dire que le traitement que vous recevrez sera attribué par tirage au sort. En effet, seul le tirage au sort permet de comparer sans biais l'efficacité et les risques respectifs de différents traitements. Vous (et votre médecin) connaîtrez le traitement que vous recevrez. Il est prévu d'inclure environ 800 patients âgés de 60 à 80 ans victimes comme vous d'un accident vasculaire cérébral, dans environ 32 hôpitaux français.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous recevrez un des 3 traitements suivants :

- (a) traitement antiplaquettaire (aspirine ou clopidogrel si vous êtes allergique à l'aspirine)
- (b) traitement anticoagulant oral
- (c) fermeture du foramen ovale par cathétérisme cardiaque suivie d'un traitement antiplaquettaire.

Une étude précédente - CLOSE – réalisée chez des âgés de moins de 60 ans (45 ans en moyenne) a montré que la fermeture du foramen ovale perméable par cathétérisme cardiaque diminue le risque de récurrence d'infarctus cérébral. Cette étude a aussi suggéré que les anticoagulants oraux pourraient aussi diminuer le risque de récurrence. Ces résultats ont conduit certains médecins à prescrire l'un ou l'autre de ces traitements chez des patients âgés de plus de 60 ans, sans preuve scientifique de leur efficacité, en attendant les résultats de nouvelles études. L'étude CLOSE-2 à laquelle nous vous proposons de participer, a précisément pour objectif d'évaluer scientifiquement le bénéfice et les risques de ces traitements chez des patients qui comme vous sont âgés de 60 à 80 ans et de savoir s'ils sont ou non plus efficaces que le traitement de référence par un médicament antiplaquettaire comme l'aspirine.

Si vous avez une contre-indication aux anticoagulants oraux, vous recevrez soit un traitement antiplaquettaire, soit une fermeture du foramen ovale suivie d'un traitement antiplaquettaire.

Si vous avez une contre-indication à la fermeture du foramen ovale, vous recevrez soit un traitement antiplaquettaire, soit un traitement anticoagulant oral.

Les médicaments antiplaquetitaires et les anticoagulants oraux sont des médicaments très largement utilisés depuis longtemps chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral. Ils sont utilisés par voie orale. Les posologies seront celles utilisées habituellement après un accident vasculaire cérébral.

Les médicaments antiplaquetitaires ont pour but de fluidifier le sang et d'éviter la formation de caillots. Ils constituent le traitement le plus utilisé pour diminuer le risque de récurrence après un infarctus cérébral. Leur niveau d'efficacité chez les patients qui, comme vous, ont eu un infarctus cérébral associé à un foramen ovale persistant n'est pas connu.

Les anticoagulants oraux ont aussi pour but d'éviter la formation de caillots. Ils sont généralement utilisés lorsque l'on pense que le caillot sanguin peut se former dans les veines ou dans le cœur.

La fermeture du foramen ovale par cathétérisme cardiaque est réalisée en passant par la veine fémorale qui est ponctionnée au pli de l'aîne, sans opération chirurgicale. Cette intervention peut être effectuée sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale. La prothèse qui ferme le foramen ovale est positionnée sous contrôle d'une échocardiographie par voie œsophagienne.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

L'échographie cardiaque faite dans le cadre du soin sera pseudonymisée, puis transmise à un centre de relecture spécifique à cette étude, afin de confirmer que vous pouvez y participer. Par ailleurs, nous recueillerons, au cours de cet examen, d'autres paramètres échocardiographiques, pour la plupart systématiquement mesurés lors d'une échographie cardiaque standard, afin d'évaluer le rôle d'éventuelles anomalies de l'oreillette gauche (cardiomyopathie atriale), sans retentissement clinique, dans la survenue d'une récurrence d'AVC (objectif secondaire de la recherche).

A l'issue de la relecture de cette échographie :

- Si vous avez un foramen ovale persistant ayant les caractéristiques définies pour participer à l'étude (critère d'inclusion), vous poursuivrez votre participation à cette recherche. Si les autres critères d'inclusion et de non inclusion sont confirmés un tirage au sort désignera le traitement que vous recevrez.
- Dans le cas contraire, votre participation à cette recherche s'arrêtera et les données recueillies depuis la signature de votre consentement jusque-là seront utilisées. Cet arrêt n'influencera pas la suite des soins qui vous seront proposés : vous serez pris en charge selon les modalités habituelles prévues pour votre cas.

La durée prévisionnelle de la recherche est de 8 année(s) avec une période d'inclusion des patients de 4 ans. Votre participation sera de 4 à 8 années, selon votre date d'entrée dans l'étude.

Après la signature de votre consentement, lors de la première visite, vous serez suivi en consultation tous les 6 mois par le neurologue investigateur de votre hôpital.

Au cours de ces visites comportant un interrogatoire et un examen clinique durant environ 20 minutes, le neurologue vérifiera la bonne tolérance de votre traitement et le bon contrôle de facteurs de risque vasculaire éventuellement associés (ex : hypertension artérielle). Il vérifiera aussi l'absence de survenue de symptômes pouvant évoquer un accident vasculaire cérébral minime.

En dehors de ces visites, vous pourrez joindre le neurologue en cas de symptômes neurologiques ou de troubles faisant suspecter une mauvaise tolérance des médicaments.

Le déroulement de la recherche est détaillé dans le tableau suivant :

Actions	Période de sélection	Visite d'inclusion J0	Visites de suivi (tous les 6 mois +/- 14 jours)	Fin d'étude*
Information	X	X		
Recueil du consentement	X	X		
Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion	X	X		
Examen neurologique		X	X	X
Mesurer le degré de handicap (Score de Rankin)		X	X	X
Questionnaire qualité de vie (EQ-5D)**		X	X	X
Pression artérielle		X	X	X
Auscultation cardiaque		X	X	X
ECG (électrocardiogramme) ***		X		
Poids		X	X	X
LDL cholestérol****			X	X
Tirage au sort**		X		
Contrôle fermeture du FOP*****			X	
Observance thérapeutique			X	X
Recueil d'événements indésirables			X	X
Recueil des critères de jugement			X	X

*4 ans (le dernier patient inclus) à 8 ans (le premier patient inclus).

**Acte spécifique à la recherche.

***Une copie de l'ECG pseudonymisée sera récupérée pour relecture centralisée afin de répondre à l'objectif de la recherche : recherche de biomarqueurs de la cardiomyopathie atriale dans la récurrence d'AVC.

****Annuellement ou plus fréquemment selon l'atteinte des objectifs thérapeutiques et la tolérance des traitements.

*****Échocardiographie transthoracique à 6 mois et éventuellement à 1 an et ultérieurement en cas de shunt résiduel persistant.

4) Quels sont les bénéfices liés à votre participation ?

Les traitements que vous recevrez ont tous pour but de réduire votre risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral, dans le cadre d'un suivi spécialisé et organisé.

Le bénéfice de votre participation sera aussi de connaître, au terme de l'étude, le traitement le plus efficace, qui vous sera alors proposé.

Dans ce cas votre médecin vous informera et vous expliquera la suite de votre prise en charge.

5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

Les traitements contre-indiqués avec les antiplaquettaires et les anticoagulants.

6) Quels sont les risques et les contraintes prévisibles ajoutés par la recherche ?

Les examens complémentaires qui vous seront proposés dans le cadre de cette recherche sont ceux qui sont systématiquement effectués chez les patients de votre âge ayant présenté un accident vasculaire cérébral : prise de sang pour bilan biologique, imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau ou scanner cérébral, examen des artères irriguant le cerveau (Echo-Doppler, angiographie IRM ou angiographie scanner), examens cardiaques (échographie cardiaque, recherche d'un trouble du rythme cardiaque).

Les seules contraintes en cas de participation à cette étude sont :

- Un suivi régulier pendant une durée maximale de 8 ans (éventuellement moins selon la date d'entrée dans l'étude) par des consultations tous les 6 mois.
- En cas de fermeture du foramen ovale par cathétérisme cardiaque, la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique et à 6 mois et 1 an. Si la fermeture du foramen ovale est satisfaisante à 6 mois, on pourra alors s'affranchir du contrôle échographique à 12 mois.

Tous les traitements sont parfaitement connus et utilisés chez les patients de tous âges.

Les médicaments antiplaquettaires sont généralement très bien tolérés. Ils provoquent parfois des saignements, et selon le médicament utilisé, des troubles digestifs, des réactions allergiques ou des céphalées.

Les anticoagulants oraux comportent aussi un risque de saignements, qui sont plus fréquents qu'avec les médicaments antiplaquettaires et qui peuvent être graves, s'ils sont abondants ou concernent des organes particulièrement fragiles comme le cerveau.

La fermeture du foramen ovale par cathétérisme cardiaque est une intervention bien tolérée dans la grande majorité des cas. Un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation atriale peut survenir chez environ 5% des patients, le plus souvent dans les premières semaines suivant la pose du dispositif médical. Ce trouble du rythme est le plus souvent limité dans le temps et non récidivant. Des hémorragies au point de ponction peuvent survenir. D'autres complications potentiellement sérieuses mais très rares ont été rapportées : saignement péricardique (enveloppe entourant le cœur), dislocation du dispositif médical nécessitant son extraction, thrombose du dispositif, infection cardiaque. Dans les essais thérapeutiques comparant la fermeture du foramen ovale par cathétérisme cardiaque aux anticoagulants oraux ou aux antiplaquettaires chez des patients de moins de 60 ans, la mortalité, les hémorragies sévères et les événements indésirables graves n'étaient pas plus fréquents chez les patients traités par fermeture du foramen ovale perméable que chez ceux recevant des anticoagulants oraux ou des antiplaquettaires.

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Prendre le traitement comme indiqué par votre médecin.
- Conserver votre traitement dans un endroit sûr pour votre seule utilisation et hors de portée des enfants.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, ...).
- Ne pas prendre part à un autre projet de recherche sans l'accord de votre médecin, ceci pour vous protéger de tout accident possible pouvant résulter par exemple d'incompatibilités possibles entre les médicaments étudiés ou d'autres dangers.
- Être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

7) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Aucune. Les 3 traitements à l'essai sont ceux actuellement utilisés, mais sans savoir lequel est le plus efficace.

8) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation ?

En cas d'arrêt prématuré du traitement, d'arrêt prématuré de la recherche ou à la fin de la recherche, un suivi médical et un traitement adapté, seront proposés à chaque patient en fonction des résultats de l'étude.

Votre médecin pourra décider à tout moment de l'arrêt de votre participation ; il vous en expliquera les raisons.

9) Si vous participez, comment vont être traitées les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre par l'AP-HP, promoteur de la recherche, et responsable de traitement, pour permettre d'en analyser les résultats.

Ce traitement est nécessaire à la réalisation de la recherche qui répond à la mission d'intérêt public dont est investie l'AP-HP en tant qu'établissement public de santé hospitalo-universitaire.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur ou aux personnes ou partenaires agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro d'enregistrement. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Les données médicales vous concernant pouvant documenter un dossier auprès des autorités compétentes, pourront être transmises à un industriel afin qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier des résultats de la recherche. Cette transmission sera faite dans les conditions assurant leur confidentialité.

Vos données pourront être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne.

Vous pouvez vous opposer à tout moment à l'utilisation ultérieure de vos données auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement jusqu'à *deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche*.

Vos données seront ensuite archivées selon la réglementation en vigueur.

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi « Informatique et Libertés » modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données -RGPD). Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité (identifié en première page du présent document).

Si vous décidez d'arrêter de participer à la recherche, les données recueillies préalablement à cet arrêt seront utilisées conformément à la réglementation, et exclusivement pour les objectifs de cette recherche. En effet, leur effacement serait susceptible de compromettre la validité des

résultats de la recherche. Dans ce cas, vos données ne seront absolument pas utilisées ultérieurement ou pour une autre recherche.

En cas de difficultés dans l'exercice de vos droits, vous pouvez saisir le Délégué à la Protection des données de l'AP-HP à l'adresse suivante : protection.donnees.dsi@aphp.fr, qui pourra notamment vous expliquer les voies de recours dont vous disposez auprès de la CNIL. Vous pouvez également exercer votre droit à réclamation directement auprès de la CNIL (pour plus d'informations à ce sujet, rendez-vous sur le site www.cnil.fr).

10) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

L'AP-HP a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique applicables aux recherches impliquant la personne humaine.

L'AP-HP a souscrit une assurance (N° 0100518814033 210170) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDICINSURE dont l'adresse est Parc d'Innovation Bretagne Sud C.P.142 56038 Vannes Cedex.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche, CPP Ouest II, le 02/03/2022 et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 04/02/2022.

11) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Avant d'accepter de participer à cette recherche, vous bénéficierez d'un examen médical adapté, dont les résultats vous seront communiqués.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des informations concernant votre santé ainsi que des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale. Dans ce cas, les données collectées jusqu'au retrait seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par l'AP-HP pour la recherche et soumises au secret professionnel.

Si vous le souhaitez, votre médecin traitant sera informé de votre participation à cette recherche.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux en le demandant au médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec votre médecin et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion, si vous acceptez de participer à la recherche vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M^{me}, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom) né (e) le...../...../..... accepte librement de participer à la recherche intitulée : « **Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) par cathétérisme cardiaque, anticoagulants oraux ou traitement antiplaquettaire après un infarctus cérébral associé à un FOP chez les patients de 60 à 80 ans. Essai contrôlé randomisé**, organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur (nom, prénom, téléphone), investigateur dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 3-0 du 16/01/2023 de 6 pages m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer.
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement.
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions.
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision.
- J'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués
- J'ai été informé que les données recueillies dans le cadre de la recherche peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je pouvais m'y opposer à tout moment.
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons.
- Avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués.
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche, l'échographie cardiaque faite dans le cadre de ma prise en charge, sera rendue anonyme (pseudonymisée) puis transmise à un centre de relecture spécifique, afin de confirmer que je peux y participer.
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas.
- J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera entre 4 et 8 ans en fonction de ma date d'entrée dans l'étude et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche.
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, un exemplaire doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.