



**Titre complet de recherche : Impact du dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre sur la morbidité périnatale et maternelle. Essai randomisé multicentrique.
Étude RANSPRE**

**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 V1.1 du 03/05/2022

Madame,

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

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications. Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche ?

La pré-éclampsie est une complication de la deuxième moitié de la grossesse qui se manifeste par une hypertension artérielle et une atteinte rénale que l'on identifie par la présence de protéines dans les urines. Cette complication est liée à une dysfonction placentaire et souvent associée à un retard de croissance intra-utérin. Il n'existe actuellement pas de traitement mis à part l'arrêt de la grossesse. La pré-éclampsie impose donc souvent une naissance prématurée d'un enfant de petit poids. Elle peut aussi être responsable d'importantes complications pour la mère. Il est actuellement bien démontré que les anomalies placentaires responsables de la pré-éclampsie débutent très tôt, dès le premier trimestre de la grossesse. Plusieurs études suggèrent qu'un traitement par acide acétylsalicylique (aspirine) à de faibles doses (100 à 160 mg/jour) permet de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie chez certaines patientes, notamment celles ayant déjà présenté une pré-éclampsie lors d'une grossesse précédente. Récemment, un test de dépistage de la pré-éclampsie a été développé pour identifier, dès le premier trimestre, les femmes enceintes à haut risque de développer une pré-éclampsie. La prise d'aspirine par ces femmes identifiées à risque, diminue le risque de pré-éclampsie avant 37 semaines mais le bénéfice sur la santé de la mère et de l'enfant n'est pas démontré. L'utilisation en routine de ce test de dépistage n'est actuellement pas recommandée, car son intérêt en termes de santé pour les femmes enceintes et les nouveau-nés n'est pas démontré.

L'étude RANSPRE a pour but d'étudier l'impact du dépistage de la pré-éclampsie sur la réduction des complications chez la mère et son enfant.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 14500 femmes enceintes, dans des établissements de soins, situés en France.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer une stratégie de dépistage de la pré-éclampsie reposant sur un algorithme combinant des caractéristiques maternelles, les paramètres de l'étude Doppler des artères utérines et le dosage sanguin d'un biomarqueur de la pré-éclampsie, le Placental Growth Factor (PLGF). Cet algorithme permet de calculer le risque individuel de développer une pré-éclampsie et notamment de pré-éclampsie avant 37 semaines. Un risque supérieur à 1/100 permet de définir une population de femmes enceintes à risque accru de pré-éclampsie qui pourrait bénéficier d'un traitement par aspirine à faible dose. Pour évaluer l'intérêt de ce dépistage il est nécessaire de comparer deux groupes de femmes enceintes, un

premier avec un dépistage combiné de la pré-éclampsie suivi d'un traitement par aspirine pour les femmes à risque, et un deuxième avec une prise en charge habituelle sans dépistage de la pré-éclampsie. En participant à l'étude RANSPRE vous bénéficierez par tirage au sort soit d'une prise en charge avec un dépistage de la pré-éclampsie, soit de la prise en charge habituelle selon les recommandations Françaises. Pour les femmes avec un test de dépistage positif (risque de pré-éclampsie avant 37 semaines > 1/100), un traitement par aspirine sera prescrit à la posologie de 160 mg/jour jusqu'à 36 semaines.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

Après la signature de votre consentement, lors de la première visite, l'échographie du premier trimestre de la grossesse sera réalisée. A l'issue de cette échographie, selon le tirage au sort, vous bénéficierez soit d'un prélèvement sanguin pour le dosage du PIGF nécessaire et le calcul de risque de pré-éclampsie, soit de la prise en charge habituelle.

En cas de dépistage combiné positif (risque de pré-éclampsie avant 37 semaines supérieur à 1/100), un traitement par aspirine à faibles doses (160 mg/j) sera prescrit jusqu'à 36 semaines et le suivi de grossesse sera réalisé à la maternité.

Après la première visite, le calendrier des consultations et des examens pendant la grossesse reste inchangé. La fréquence de ces examens sera décidée par la sage-femme ou le médecin.

Deux auto-questionnaires évaluant votre satisfaction et votre état psychologique vous seront proposés à 20 semaines, soit lors d'une consultation de suivi à la maternité soit par courrier.

Deux auto-questionnaires vous seront à nouveau proposés évaluant votre satisfaction et votre état psychologique au cours de votre séjour à la maternité après l'accouchement.

Le temps estimé de remplissage de ces questionnaires sous forme QCM est estimé à 10 minutes par questionnaire.

Votre participation à l'étude se terminera après l'accouchement, au moment de votre sortie de la maternité.

4) Quels sont les bénéfices liés à votre participation ?

En participant à cette étude, vous contribuez à l'évaluation de l'intérêt du dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de la grossesse. En cas de bénéfice démontré par cette étude, les recommandations nationales pourront être modifiées afin de proposer ce dépistage à toutes les femmes enceintes.

5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

La participation à l'étude ne modifie pas la liste des traitements autorisés ou non autorisés.

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

Pour les patientes identifiées à risque de pré-éclampsie un traitement par aspirine est proposé. Ce traitement ne comporte pas de risque pour votre enfant. Les risques ajoutés par la recherche sont maternels et concernent les effets secondaires de l'aspirine à faible dose (douleurs abdominales, faible augmentation du risque de saignements). Pour ces patientes une éventuelle augmentation du stress et de l'anxiété peuvent être observés, ainsi qu'une potentielle surmédicalisation des soins pré-accouchement.

Si vous acceptez de participer, il vous sera demandé de respecter les points suivants :

- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Suivre les recommandations de votre médecin ou de votre sage-femme.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, ...)
- Transmettre les documents spécifiques à la recherche (auto-questionnaires et carnet de suivi)
- Ne pas prendre part à un autre projet de recherche sans l'accord de votre médecin.
- Être affiliée à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime ou bénéficier de l'Aide Médicale d'Etat (AME).

7) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?

Pour les patientes ayant un dépistage de la pré-éclampsie, un seul prélèvement sanguin est réalisé spécifiquement pour la recherche. Il permet le dosage du PIGF et le calcul du risque de pré-éclampsie. Une conservation du prélèvement sanguin est prévue pour des études futures sur des facteurs biologiques associés à des complications de la grossesse. Vous avez la

possibilité de vous opposer à l'utilisation secondaire de ces échantillons sans remettre en question votre participation à l'étude RANSPRE.

Pour les patientes sans dépistage de la pré-éclampsie il n'y pas de prélèvement réalisé pour la recherche. Les prélèvements effectués sont ceux du suivi de grossesse.

8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Si vous ne participez pas à l'étude RANSPRE vous bénéficierez du suivi de grossesse habituel, au même titre que les patientes du groupe de l'étude sans dépistage de la pré-éclampsie.

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

Après l'inclusion dans l'étude RANSPRE, vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment. Les données concernant le suivi de grossesse et l'accouchement seront collectées dans le cadre de l'étude sauf si vous vous y opposez.

Si dans le cadre de l'étude RANSPRE vous prenez un traitement par aspirine, ce traitement pourra être interrompu à tout moment en cas d'effet secondaire. Il sera interrompu dans le cadre de l'étude à 36 semaines. En cas d'arrêt prématuré du traitement par aspirine les données concernant le suivi de grossesse et l'accouchement seront collectées dans le cadre de l'étude.

A la fin de votre participation à l'étude RANSPRE, c'est à dire à lors de votre sortie de la maternité après l'accouchement, vous bénéficierez d'une prise en charge médicale habituelle, en fonction de vos antécédents et du déroulement de la grossesse. Votre participation à la l'étude RANSPRE ne modifiera pas votre prise en charge médicale

10) 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 ainsi que celles concernant votre enfant pendant son séjour de naissance 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. Les 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.

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 précédemment 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).

11) 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° d'adhésion : 0100518814033 220018) 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 Sud-Méditerranée V le 16/05/2022 et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 23/05/2022.

12) 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.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informée 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.