

## Essai contrôlé randomisé d'un programme d'intervention multiple pour diminuer les ré-hospitalisations pour décompensation cardiaque

### RANdomized Controlled trial of a multiple INtervention proGRAM to decrease Heart Failure rehospitalization

#### “Racing HF” V2-12Aug2019

Promoteur : Société Française de Cardiologie  
5 rue des Colonnes du Trône – 75012 – Paris

Investigateur Coordonnateur : Dr Arnault GALAT  
Service de cardiologie, CHU Henri Mondor, Créteil.  
Tél : 01 49 81 22 53  
Courriel : [arnault.galat@aphp.fr](mailto:arnault.galat@aphp.fr)

#### Comité Scientifique :

Dr David ATTIAS, Service de cardiologie, Centre cardiologique du Nord  
Pr Thibaud DAMY, Service de cardiologie, CHU Henri Mondor, Créteil  
Dr François DUCLOS, Service de cardiologie, CHG Argenteuil  
Dr Nachwan GHANEM, Service de cardiologie, CH Simone Veil, Eaubonne  
Dr Aziz GUELLICH, Service de Cardiologie, CHU Henri Mondor, Créteil  
Pr Albert HAGEGE, Service de Cardiologie, HEGP, Paris  
Pr Jean-Sébastien HULOT, Service de Cardiologie, HEGP, Paris  
Pr Damien LOGEART, Service de Cardiologie, CHU Lariboisière.  
Pr Christophe MEUNE, Service de Cardiologie, CHG Avicenne, Bobigny  
Dr Patrick RAY, Service des Urgences, CHU Tenon, Paris  
Dr Pierre SABOURET, Service de Cardiologie, CHU Pitié-Salpêtrière  
Dr Emmanuel SALENGRO, Service de Cardiologie CHG Villeneuve St George  
Pr Benoit VIVIEN, Service SMUR, Necker, Paris

#### Méthodologie et analyse statistique : Dr Etienne AUDUREAU

Pôle Recherche Clinique - Santé Publique  
CHU Henri Mondor, Créteil- France  
Tél : 01 49 81 36 95  
Courriel : [etienne.audureau@hmn.aphp.fr](mailto:etienne.audureau@hmn.aphp.fr)

CNIL	MR-001 – SFC Récépissé déclaration 1998802
Numéro ID-RCB	2018-A03309-46

## **1. TABLE DES MATIERES**

1. Table des matières .....	2
2. Synopsis.....	4
3. Rationnel de l'étude.....	7
3.1. Contexte.....	7
3.2. L'insuffisance cardiaque .....	7
3.3. Les taux de ré-hospitalisation pour IC.....	7
3.4. Facteurs associés aux réadmissions répétés .....	8
3.5. La sortie de l'hôpital et le suivi : .....	8
3.6. Le programme PRADO-IC : .....	8
3.7. Approches pour optimiser la sortie.....	8
3.7.1. Les interventions multiples .....	8
3.7.2. Améliorer le processus de sortie de l'hôpital .....	9
3.7.3. Intérêt d'une « check-list » à la consultation de sortie .....	9
4. Déroulement de l'étude.....	9
4.1. Procédures de l'étude .....	10
4.2. Description du programme interventionnel multiple : .....	10
5. Objectifs de l'étude .....	14
5.1. Objectif principal.....	14
5.2. Objectifs secondaires.....	14
6. Conception de l'étude.....	14
6.1. Type d'étude.....	14
6.2. Déroulement de l'étude .....	14
6.3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	14
6.4. Critères d'évaluation principal et secondaires.....	15
6.5. Nombre de patients attendus .....	15
6.6. Analyses statistiques.....	16
7. Construction du logiciel.....	16
8. Perspectives .....	16
9. Evaluation de la sécurité.....	16
9.1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.....	16
9.2. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.....	17
9.3. Déclaration des événements indésirables graves aux autorités de santé .....	18
9.4. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.....	18
10. Comités spécifiques de la recherche.....	18
10.1. Comité indépendant de surveillance.....	18
10.2. Comité de pilotage.....	18
10.3. Comité Indépendant d'Evaluation des Evénements Critiques .....	19
11. Droit d'accès aux données et documents source .....	19
12. Contrôle et assurance de la qualité .....	19
13. Procédures de monitoring.....	19
13.1. Le monitoring .....	19
13.2. Transcription des données dans le cahier d'observation .....	20
14. Considérations légales et éthiques .....	20
15. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes .....	20
16. Modifications du protocole.....	20
17. Déclaration CNIL .....	20
18. Note d'information et consentement éclairé.....	21

19. Rapport final de la recherche.....	21
20. Traitement des données et archivage.....	21
21. Assurance et engagement scientifique.....	22
22. Engagement scientifique.....	22
23. Règles de publication.....	22
24. Annexes .....	23
24.1. Annexe 1 : Groupe multi-intervention, destinés aux médecins : La « check-list personnalisée de sortie » .....	23
24.2. Annexe 2 : Groupe multi-intervention, destinés aux médecins : les recommandations ESC.....	24
24.3. Annexe 3 : Groupe multi-intervention, destinés au patient : Lettre de rappel de rendez-vous.....	25
24.4. Annexe 4 : Groupe multi-intervention, destinés au patient : ordonnances de médicaments / biologie.....	26
24.5. Annexe 5 : Groupe multi-intervention, destinés au patient : documents d'éducation thérapeutique .....	28
25. Références bibliographiques.....	30

## 2. SYNOPSIS

Promoteur	Société Française de cardiologie
Investigateur Coordonnateur	Dr Arnault GALAT, Service de cardiologie, CHU Henri Mondor, Créteil
Titre	Essai contrôlé randomisé d'un programme d'intervention multiple pour diminuer les ré-hospitalisations pour décompensation cardiaque  RANdOmized Controlled trial of a multiple INtervention proGRAM to decrease Heart Failure rehospitalization - "Racing HF"
Version du protocole	V2_12Aug2019
Type d'étude	Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales – Catégorie 2. Etude multicentrique nationale randomisée. Le recrutement sera effectué de façon prospective et consécutive.
Nombre de centres participants :	11 centres en France
Justification	La prévalence de l'insuffisance cardiaque (IC) est en constante augmentation en France en raison du vieillissement de la population, d'une meilleure prise en charge des facteurs étiologiques et de l'amélioration des traitements (médicamenteux / interventionnels). En revanche, les ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque continuent d'augmenter, dépassant les capacités d'accueil et constituent un réel défi pour les systèmes de santé publique actuels. Le système PRADO prévoit une aide administrative (par l'intermédiaire d'un conseiller de l'assurance maladie) à la gestion des rendez-vous du patient avec ses médecins ainsi que des visites au domicile par une infirmière formée à l'insuffisance cardiaque. D'autres interventions médicales et éducatives interventionnelles réalisées lors d'une consultation de sortie de l'hôpital guidée par une plateforme informatique permettraient d'optimiser la prise en charge et la continuité des soins.
Hypothèse	Nous proposons de créer un programme interventionnel multiple pour standardiser la consultation de sortie de l'hôpital après décompensation cardiaque. Cette consultation de sortie s'appuiera sur une plate-forme informatique générant des documents destinés au patient, aux professionnels de santé et l'envoi automatique au patient d'e-mails et SMS à visée éducative. Cette consultation aidée par la plate-forme informatique pourrait diminuer les ré-hospitalisations précoces pour insuffisance cardiaque.
Objectif principal	Démontrer l'intérêt d'un programme interventionnel multiple associé à une consultation à la sortie d'hospitalisation pour décompensation cardiaque pour réduire les ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque à trois mois.
Objectifs secondaires	Démontrer l'intérêt d'un programme interventionnel multiple à la sortie d'hospitalisation pour décompensation cardiaque pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduire les ré-hospitalisations (première et totale) pour insuffisance cardiaque à 1 an.</li> <li>- Réduire les décès à 3 mois et 1 an.</li> <li>- Optimiser les traitements de l'insuffisance cardiaque à 3 mois et à 1 an : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fréquence de prescription : bétabloquant, IEC/ARB, diurétiques, anti-aldostérone, Ivabradine, sacubitril-valsartan.</li> <li>o Dose administrée des traitements ci-dessus ;</li> <li>o Implantation de pacemaker biventriculaire et de défibrillateur ;</li> <li>o Prise en charge en réadaptation cardiaque ;</li> </ul> </li> <li>- Optimiser les consultations aux médecins généralistes et aux cardiologues.</li> </ul>
Critère d'évaluation principal	Nombre de ré-hospitalisations (première) pour décompensation cardiaque trois mois après la sortie, défini par la nécessité d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque justifiant le recours à un traitement diurétique intraveineux.
Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de ré-hospitalisation (première) pour décompensation cardiaque à 1 an après la sortie.</li> <li>- Nombre de ré-hospitalisations totales pour décompensation cardiaque à 1 an après la sortie.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le délai entre la sortie et la première ré-hospitalisation.</li> <li>- Le nombre de décès à 3 mois et 1 an.</li> <li>- Le taux de prescription des médicaments recommandés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (guidelines ESC, European Society of Cardiology).</li> <li>- Les doses administrées des traitements recommandés.</li> <li>- Les taux d'implantation de défibrillateur et de pacemaker biventriculaire.</li> <li>- La prise en charge en réadaptation.</li> </ul>
Critères de sélection des patients	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient ayant donné son accord et ayant signé le consentement.</li> <li>2. Age compris entre 18 et 85 ans inclus.</li> <li>3. Décompensation cardiaque ayant nécessité une hospitalisation et le recours à un traitement diurétique intraveineux</li> <li>4. Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche : FEVG <math>\leq</math> 40%.</li> </ol> <p><u>Critère de non-inclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient non affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.</li> <li>2. Refus ou incapacité linguistique ou psychique de signer le consentement éclairé.</li> <li>3. Troubles cognitifs significatifs.</li> <li>4. Patient transféré directement dans un autre service ou en centre de réadaptation cardiaque.</li> <li>5. Maladie incurable (autre que l'insuffisance cardiaque) ou espérance de vie estimée à moins d'un an.</li> <li>6. Participation à une autre étude interventionnelle.</li> <li>7. Patient n'ayant pas de téléphone portable ou n'ayant pas d'email.</li> <li>8. Hospitalisation pour décompensation cardiaque débouchant sur un geste invasif (valvulaire, coronaire ...).</li> <li>9. Cause aiguë réversible d'insuffisance cardiaque.</li> </ol>
Examens réalisés	Examens habituels réalisés dans le cadre de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.
Méthodologie – Plan expérimental	<p>Plateforme informatique et consultation de sortie : La plateforme informatique sera un site internet combinant des fonctions eCRF, des fonctions d'impression de documents, d'envoi automatique de messages (e-mail et SMS) et d'analyse de données. Elle comportera deux fichiers indépendants : Une partie comportant les données administratives et une partie garantissant l'anonymat des données cliniques. La plateforme sera activée lors de la saisie des données du patient au moment de sa sortie. Elle générera automatiquement des documents destinés aux professionnels de santé :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. une « check-list personnalisée » des optimisations thérapeutiques possibles, générée à partir des informations saisies,</li> <li>2. L'algorithme thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, selon les recommandations ESC 2016 ; ainsi que des documents à l'intention du patient :</li> <li>3. Des lettres de rappel pour la prise de rendez-vous médicaux (médecin traitant à J7 et cardiologue traitant à J30),</li> <li>4. Des ordonnances de médicaments et pour la réalisation d'analyses de sang (J5 et J25),</li> <li>5. Des documents d'éducation thérapeutique.</li> </ol> <p>L'ensemble des recommandations devra être validé par le cardiologue assurant la consultation de sortie.</p> <p>En parallèle, de nombreux rappels SMS et e-mail seront adressés aux patients afin de poursuivre l'éducation thérapeutique et de leur rappeler de prendre rendez-vous avec leurs médecins.</p>
Données nominatives recueillies	<p>Seules seront collectées les données pertinentes, adéquates et limitées à ce qui est nécessaire au regard des objectifs de cette recherche. Les données proviennent toutes des comptes-rendus d'hospitalisation dans le cadre de la prise en charge médicale des patients. Les données sensibles telles que : nom, prénom, date de naissance, et coordonnées seront collectées sur un fichier séparé afin de ne pas être distribué aux personnes responsables de l'analyse de l'étude, ni au Promoteur. Les personnes accédant aux données des patients sont soumises au secret professionnel.</p> <p>Dans le fichier collectant les données de l'étude, les patients seront identifiés par un code à 6 chiffres composé du numéro du centre et de l'ordre d'inclusion du patient. Par exemple le sixième patient de l'étude inclus dans le centre C003 aura le numéro de patient 003-006. Seul l'investigateur du centre disposera d'une liste de correspondance avec le nom et le prénom du patient.</p>

Mode de circulation des données	Les données sont toutes stockées chez un hébergeur en France qui répond aux critères de la méthodologie de référence MR-001 et possède un agrément de la CNIL d'hébergement de santé à caractères personnel. Les données seront conservées jusqu'à la signature du rapport final et archivées dans le cadre d'un système d'information distinct à accès restreint pour une durée de 10 ans.
Nombre prévu de patients	Notre intention est d'inclure 360 patients souffrant d'insuffisance cardiaque (180 par groupe)
Durée de l'étude	Durée totale de l'étude : 2 ans Période d'inclusion : 9 mois Durée de participation d'un patient : 12 mois
Analyses statistiques	Les caractéristiques des patients seront décrites à l'inclusion par des statistiques descriptives, sous forme d'effectif (%) et moyenne (écart-type) ou médiane (25-75 percentiles) pour les variables quantitatives selon leur distribution (normale ou non). Le degré de signification statistique est fixé au seuil de 5%. Le taux et le délai de ré-hospitalisation entre les deux groupes sera comparé par une analyse de type Cox.
Résultats attendus et implications potentielles	Création d'une plateforme informatique gratuite disponible pour tous les hôpitaux de langue française permettant une aide pour la réalisation d'une consultation de sortie dans l'objectif de réduire les ré-hospitalisations pour décompensation cardiaque.

### **3. RATIONNEL DE L'ETUDE**

#### **3.1. Contexte**

La prévalence de l'insuffisance cardiaque (IC) est en constante augmentation en France en raison du vieillissement de la population, d'une meilleure prise en charge des facteurs étiologiques et de l'amélioration des traitements (médicamenteux / interventionnels). Avec l'amélioration de la prise en charge étiologique de l'IC, les demandes de lits dans les unités d'IC continuent d'augmenter dépassant les capacités d'accueil. La construction et la création de nouvelles unités est une solution coûteuse. De plus, les budgets de santé publique actuels sont en diminution. Le système PRADO prévoit une aide administrative à la gestion des rendez-vous du patient avec ses médecins et un suivi par une IDE. Mais à ce jour, le système PRADO n'a pas permis de réduire les ré-hospitalisations pour IC. Il y a donc une nécessité à concevoir des interventions alternatives médicales et éducatives à la sortie du patient afin d'optimiser la prise en charge. Nous proposons de créer un programme interventionnel multiple mis en place lors d'une consultation de sortie centrée sur le patient, s'appuyant sur une plate-forme informatique associant check-list, programme d'éducation thérapeutique, édition d'ordonnances, système de rappels des rendez-vous et l'envoi automatique d'e-mail / SMS à visée éducative. Cette plateforme pourrait permettre de diminuer les ré-hospitalisations précoces. Nous souhaiterions par la suite mettre à disposition cette plateforme à tous les hôpitaux de langue française.

#### **3.2. L'insuffisance cardiaque**

L'IC est un problème majeur de santé publique qui touche 26 millions de patients dans le monde. Aux Etats-Unis, la prévalence est de 5,7 millions avec 670.000 nouveaux cas par an [2-4]. Selon la Société Européenne de Cardiologie (ESC), 15 millions de patients sont atteints d'IC en Europe [5], [6]. Cette maladie est la principale cause d'hospitalisation aux États-Unis et en Europe et représente 1% à 2% de toutes les hospitalisations [3], [7], [8]. Les taux de mortalité précoce et de réadmission après hospitalisation pour décompensation cardiaque restent très élevés dans ces pays [9].

En France, les données épidémiologiques sont basées sur l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le régime général de l'assurance maladie. Il est estimé aujourd'hui que 1 130 000 sont insuffisants cardiaques générant 200.000 journées d'hospitalisation [10]. Par ailleurs, les coûts de l'IC devraient augmenter en France et dans d'autres pays industrialisés au vu de l'évolution de la prévalence de la maladie [11], [12], [4]. Aux USA, les ré-hospitalisations pour IC représentent un coût de plus de 17 milliards de dollars pour le système Medicare [13]. La prévention des réadmissions améliorerait profondément l'état financier des systèmes de santé et bien sur la qualité de vie des patients.

#### **3.3. Les taux de ré-hospitalisation pour IC**

L'insuffisance cardiaque est une maladie chronique caractérisée par de fréquentes hospitalisations et une forte mortalité [14]. Elle est la principale cause de toutes les réadmissions à la sortie de l'hôpital. Les patients sont généralement réadmis pour IC aiguë. Les ré-hospitalisations récurrentes représentent un défi majeur pour les systèmes de santé puisqu'elles génèrent des dépenses importantes. Dans l'année qui suit une première hospitalisation pour IC sévère, 50 à 70 % des patients sont ré-hospitalisés dans l'année dont la moitié pendant le premier mois suivant leur sortie. Ces réadmissions majorent le risque de décès [15], [16].

En France en 2009, les données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) rapporte 25 % de réadmission pour décompensation cardiaque dans les 30 jours et 50 % dans l'année suivant une hospitalisation pour décompensation cardiaque [17]. La cohorte RESICARD (RESeau Insuffisance CARDiaque) avec 454 patients suivis en ambulatoire après hospitalisation pour IC entre 2001 et 2003 retrouve des chiffres similaires [18]. Dans la cohorte américaine Medicaid portant sur plus de 14 millions de patients suivis après une hospitalisation pour décompensation cardiaque entre 2008 et 2010, deux tiers des patients sont ré-hospitalisés dans l'année. Dans une autre étude rétrospective menée avec 4767 hôpitaux participant au programme Medicare aux USA entre 2008 et 2010 également a montré un risque de réadmission 16 fois plus important à 1 mois et 8 fois à 3 mois que la population générale [19]. L'étude de

Jencks et al, qui a porté sur à peu près 12 millions de patients Medicare de plus de 65 ans a établi un taux de 27% de réadmission pour IC à 30 jours [20]. Toutes ces études soulignent l'ampleur du phénomène et le challenge que posent les ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

### **3.4. Facteurs associés aux réadmissions répétés**

Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces taux élevés de ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque :

- 1 - Les raisons économiques qui poussent les hôpitaux à réduire la durée du séjour et donc accélérer les sorties des patients qui sont parfois dans un état fragile et insuffisamment traités ;
- 2 - Une information insuffisante du patient avant sa sortie ;
- 3 - Un manque de communication concernant les objectifs thérapeutiques entre le cardiologue, le patient, le médecin traitant et les autres soignants conduisant à une non optimisation des traitements médicaux ;
- 4 - L'absence de bilan biologique pour surveiller les effets secondaires (créatinémie, kaliémie) et l'évolution de l'IC (BNP) ;
- 5 - Un manque d'observance ;

### **3.5. La sortie de l'hôpital et le suivi :**

La sortie des patients de l'hôpital est un processus complexe qui se heurte à des défis.

En pratique quotidienne, le patient sort de l'hôpital uniquement avec son ordonnance de sortie et inconstamment avec son compte-rendu d'hospitalisation. Le retour à domicile n'est souvent pas ou peu organisé par la structure hospitalière dépassée par la charge de travail. Le compte rendu d'hospitalisation avec les informations destinées au médecin traitant est généralement adressé avec retard gênant la continuité du soin hôpital-ville. Les prises de rendez-vous pour consulter son médecin traitant ou son cardiologue et les délais de consultation ne sont pas précisées et décidées par le patient lui-même. Ceci est démontré par l'étude de Jencks qui a montré qu'à 30 jours, 50% des patients ré-hospitalisés pour décompensation cardiaque n'ont pas consulté leur médecin traitant [20].

### **3.6. Le programme PRADO-IC :**

PRADO-IC est un service d'accompagnement qui a comme objectif de faciliter le retour à domicile des patients hospitalisés après une décompensation cardiaque. La stratégie consiste en des interventions personnalisées. Ce programme consiste en un conseiller de l'assurance maladie qui prend contact avec le médecin généraliste, le cardiologue et l'infirmière diplômée d'état désignés par le patient et lui prend des rendez-vous (à J 7 suivant le retour à domicile pour le médecin généraliste, dans les 2 mois pour le cardiologue). En parallèle, un suivi par une IDE au domicile est mis en place. Toutefois ce programme n'est pas disponible dans la plupart des centres participants à l'étude et est principalement basé sur une prise de rendez-vous. Le programme PRADO-IC ne diminue pas, voire augmente le risque de réhospitalisation. Dans une étude menée sur 4989 patients déchargés en 2006 par les hôpitaux de la Mayo Clinic, la prise de RDV systématique pour les patient à elle seule n'a pas montré avantage significatif en terme de réadmission [21].

La prise de rendez-vous dans le programme PRADO-IC est insuffisante à elle seule pour diminuer les ré-hospitalisations. Nous proposons une approche différente et peu coûteuse centrée sur l'autonomisation et l'éducation du patient à partir d'une plateforme informatique généralisable à toutes les structures hospitalières ayant à disposition une connexion internet et une imprimante.

### **3.7. Approches pour optimiser la sortie**

#### **3.7.1. Les interventions multiples**

Une revue systématique a examiné 43 études menées sur les ré-hospitalisations pour différentes causes (hors IC), dont 16 randomisés essais. La méta-analyse a révélé que seulement 5 des 16 essais randomisés ont montré une diminution significative des taux de réadmission à 1 mois [22]. Quatre des cinq études positives

(en dehors de l'insuffisance cardiaque) ont impliqué plusieurs interventions simultanées, y compris les instructions de sortie centrées sur le patient et un appel téléphonique après la sortie. Une autre revue systématique a constaté que de nombreuses types d'interventions (conciliation médicamenteuse, fiche de liaison électronique structurée, planification de sortie, moyens facilitant la communication entre les intervenants médicaux hospitaliers et extra-hospitaliers) ont des conséquences favorables sur les résultats, y compris les taux de réadmission [23].

Ces études démontrent l'importance d'une stratégie interventionnelle multiple. Aucune étude n'a été réalisée dans l'insuffisance cardiaque à notre connaissance.

### **3.7.2. Améliorer le processus de sortie de l'hôpital**

Différentes approches peuvent être développées dans l'IC pour améliorer le processus de sortie avec réalisation d'une consultation spécialisée pour :

- 1 - Optimiser l'éducation et favoriser l'autonomisation des patients.
- 2 - Discuter de l'importance du suivi extrahospitalier (consultation avec les médecins traitants ; généralistes et cardiologues).
- 3 - De l'importance de la majoration des traitements et de leurs objectifs (conciliation médicamenteuse). Une étude observationnelle menée sur des patients âgés de 64 ans ou plus sortant de l'hôpital a montré que la majorité des patients ne comprenait pas le nouveau dosage des médicaments qu'ils prenaient ou les raisons des changements de médicaments [24]. La réalisation de la consultation spécialisée permettrait d'améliorer cela.
- 4- De l'importance des analyses biologiques de contrôle pour surveiller la fonction rénale, la kaliémie et les peptides natriurétiques.
- 5 - De l'importance de l'observance : ne pas oublier les rendez-vous et les prises de médicaments.

Toutes ces interventions pourraient réduire le taux de réadmission pour IC. La création d'une plateforme informatique pour structurer la consultation de sortie, l'éducation et l'optimisation thérapeutique pourrait diminuer le taux de ré-hospitalisation dans l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études s'intéressant à d'autres maladies et utilisant des innovations informatiques ont montré l'utilité de ces systèmes dans l'amélioration de la sortie des patients, leurs satisfactions et la réduction des ré-hospitalisation [25], [26], [27]

### **3.7.3. Intérêt d'une « check-list » à la consultation de sortie**

Une étude récente a montré que l'utilisation d'une check-list de sortie pour les patients hospitalisés pour IC réduit significativement le taux de ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque et améliore significativement l'observance et la titration médicamenteuse [28]. Cette liste de contrôle peut avoir un impact significatif dans l'amélioration de la qualité des soins et des coûts [29]. Dans la mise à jour des recommandations de l'AHA de 2013, un modèle de check-list a été proposé pour la sortie des patients hospitalisés pour IC :

[www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@private/@wcm/@hcm/@gtwg/documents/downloadable/ucm\\_434627.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@private/@wcm/@hcm/@gtwg/documents/downloadable/ucm_434627.pdf)

## **4. DEROULEMENT DE L'ETUDE**

Le but de notre étude est de démontrer l'intérêt d'un programme interventionnel multiple pour réduire les réadmissions précoces pour IC chez les patients hospitalisés pour décompensation cardiaque.

Notre travail créera un programme interventionnel d'aide pour structurer une consultation de sortie afin de permettre d'optimiser le traitement, d'éduquer les patients, d'assurer la continuité du soin hôpital-ville et d'améliorer l'observance (rappels) pour diminuer les ré-hospitalisations. Ce programme se fera à l'aide d'une plateforme informatique permettant la systématisation des documents de sortie et l'envoi de messages

(e-mail / SMS) pour la prise de rendez-vous (consultations médicales), la réalisation d'examens biologiques et parfaire l'éducation thérapeutique.

#### 4.1. Procédures de l'étude

L'étude ne prévoit aucun examen « recherche ». Les informations collectées sont listées dans le tableau ci-après. Il s'agit de données pertinentes, adéquates et limitées à ce qui est nécessaire au regard des objectifs de cette recherche. Les données proviennent toutes des comptes-rendus d'hospitalisation dans le cadre de la prise en charge médicale des patients.

	Visite 1	Suivi téléphonique à 3 mois	Suivi téléphonique à 12 mois
Pré-sélection du patient : vérifications des critères d'inclusion et de non inclusion	X		
Signature du consentement	X		
Récupération des données de la visite de sortie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cause principale de l'IC</li> <li>- Signes cliniques</li> <li>- ECG</li> <li>- Analyse biologique</li> <li>- Echocardiographie Trans-Thoracique</li> <li>- Traitements de sortie</li> </ul>	X		
Randomisation	X		
Récupération des informations suite à l'hospitalisation pour IC <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ré-hospitalisation</li> <li>- Décès</li> <li>- Traitements</li> </ul>		X	X
Pharmacovigilance	X	X	X

Le suivi téléphonique à 3 et à 12 mois sera centralisé par les ARCs de l'hôpital Henri Mondor à Créteil.

#### 4.2. Description du programme interventionnel multiple :

Il s'agit d'une plateforme informatique (website) combinant des fonctions eCRF (pour l'étude RACING-HF), des fonctions d'impression de documents, d'envoi de messages (SMS / e-mail) et d'analyse de données. Cette plateforme sera active sur plusieurs phases pour permettre la réalisation de l'essai. Elle sera activée à la sortie du patient par la saisie de son identifiant. Elle comportera deux fichiers indépendants : Une partie comportant les données administratives et une partie garantissant l'anonymat comportant les données cliniques.

Les données sensibles telles que nom, prénom, date de naissance, et coordonnées seront collectées sur un fichier séparé afin de ne pas être distribué aux personnes responsables de l'analyse de l'étude, ni au Promoteur. Les personnes accédant aux données des patients sont soumises au secret professionnel.

Dans le fichier collectant les données de l'étude, les patients seront identifiés par un code à 6 chiffres composé du numéro du centre et de l'ordre d'inclusion du patient. Par exemple le sixième patient de l'étude

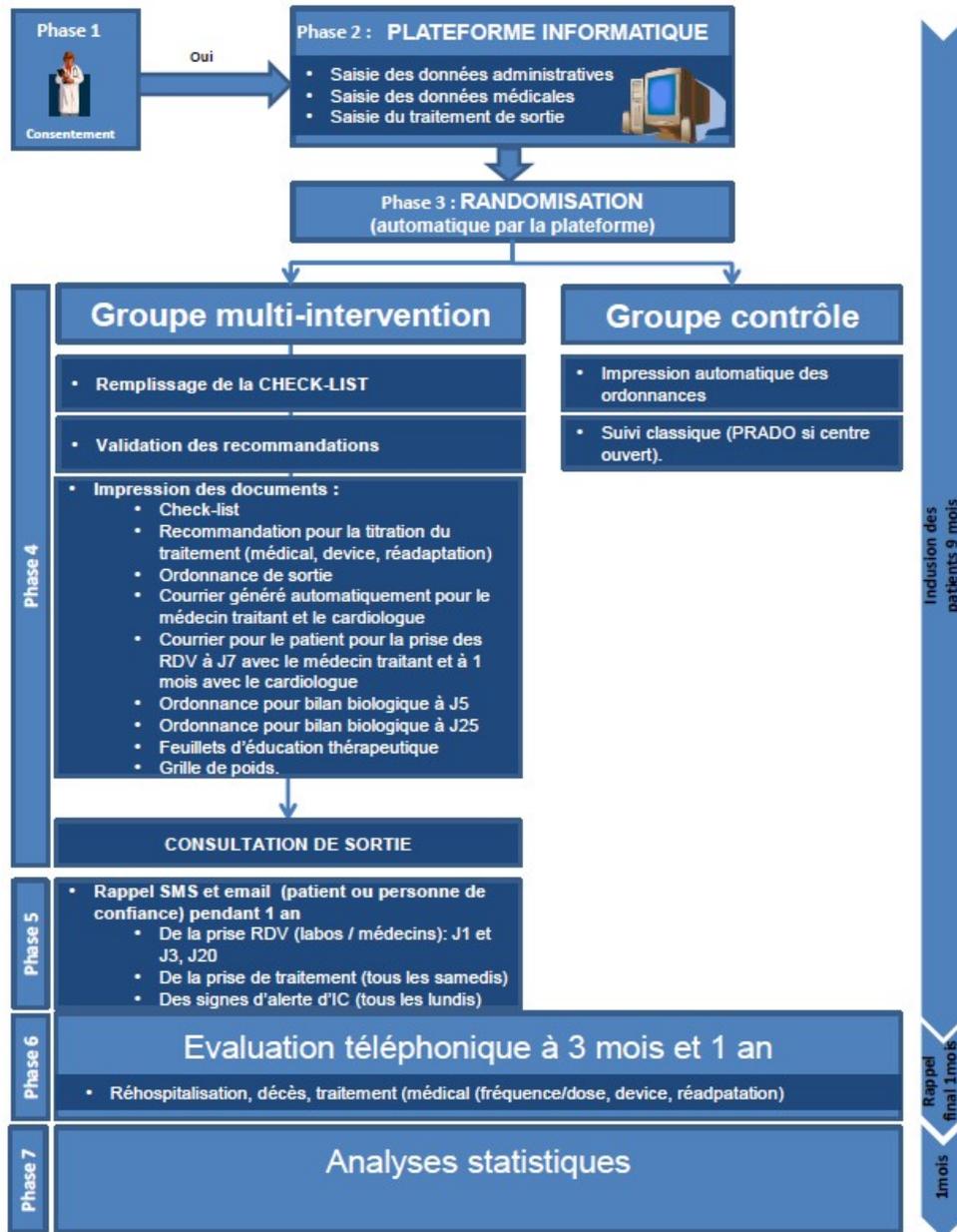
inclus dans le centre C003 aura le numéro de patient 003-006. Seul l'investigateur du centre disposera d'une liste de correspondance avec le nom et prénom du patient.

<u>Type d'accès</u>	Fichier administratif	Fichier données études	
		Ecriture	Lecture
Investigateur	X	X	X
TEC	X	X	X
ARC			X
Coordonnateur (Promoteur)			X
Statisticien			X

Les données sont toutes stockées chez un hébergeur en France qui répond aux critères de la méthodologie de référence MR-001 et possède un agrément de la CNIL d'hébergement de santé à caractères personnel.

Les données seront conservées jusqu'à la signature du rapport final et archivées dans le cadre d'un système d'information distinct à accès restreint pour une durée de 10 ans.

Description du programme interventionnel multiple :



#### 4.2.1. Phase 1

Consentement du patient à participer à l'étude et d'avoir ses données dans la plateforme.

#### 4.2.2. Phase 2

L'investigateur à la sortie du patient aura à :

- Saisir des données administratives du patient : Nom, prénom, sexe, date de naissance, lieu de naissance, adresse, téléphone, centre d'inclusion.
- Saisir les données administratives des médecins.
- Saisir quelques données médicales sélectionnées (cliniques, biologiques, échocardiographiques) incluses dans la check-list et un résumé des motifs de l'hospitalisation et du déroulement pour générer un courrier automatique aux médecins traitants et cardiologues.
  - Clinique : étiologie de l'insuffisance cardiaque, ATCD cardiologiques, ATCD extra-cardiologiques, NYHA, Poids, TA, FC, données de l'ECG ;
  - Biologie : créatinine, NTproBNP, Na, K, Hb, albumine, ferritine, CST.
  - Echocardiographie : FEVG, DTD, SIV.
- Saisir le traitement de sortie du patient.

### 4.2.3. Phase 3

Randomisation automatique par le logiciel en deux groupe : multi-intervention ou contrôle ; 1:1.

### 4.2.4. Phase 4 : groupe contrôle

- Impression de l'ordonnance de sortie.
- Suivi selon les habitudes de l'investigateur.

### 4.2.5. Phase 4 : groupe multi-intervention

La plateforme informatique générera des documents qui seront expliqués au patient lors d'une consultation de sortie dédiée :

#### 1/ Création automatique de documents pour les médecins du patient (généraliste, cardiologue) :

- « Check-list personnalisée des optimisations thérapeutiques possible », générée à partir des données cliniques entrée à la phase 1. Cette check-list sera conforme aux recommandations sur l'IC à FEVG altérée de l'ESC 2016.
- Algorithme thérapeutique des recommandations ESC 2016.

#### 2/ Création automatique de documents destinés au patient :

- Courrier de rappel pour prendre rendez-vous son médecin généraliste (à 7 jours) et son cardiologue (1 mois) et leur rapporter l'analyse de sang prescrite.
- Ordonnance médicamenteuse.
- Ordonnance pour réaliser des analyses de sang (à 5 jours et 25 jours avant de voir le médecin généraliste et le cardiologue).
- Documents d'éducation thérapeutique :
  - Sur la maladie, les traitements.
  - Sur l'activité physique et sexuelle.
  - Sur les comorbidités à prendre en charge : tabagisme, apnée du sommeil...
  - Sur la nécessité de se vacciner.
  - Sur les signes d'alerte de décompensation cardiaque.
  - Remise d'une grille de poids (impression avec le nom du patient) à remplir par le patient.
  - Observance (fiche sur l'importance de l'observance).
  - Régime sans sel (fiches).
  - Régime hypocholestérolémiant (fiches diététiques adaptées au régime du patient).

### 4.2.6. Phase 5

- Les patients recevront de nombreux messages (SMS / e-mail) afin 1/ de ne pas oublier leurs rendez-vous médicaux, 2/ de ne pas oublier de faire et ramener leur analyse de sang à la consultation, 3/ de parfaire les conseils d'éducation thérapeutique prodigués précédemment.
- Si le patient n'a pas de cardiologue, il sera pris en charge par un cardiologue du centre hospitalier participant à l'étude ou adressé à un cardiologue libéral.

Ces messages auront lieu :

- J0 (test),
- J1 pour le RDV avec le médecin généraliste à J7 et pour la prise de RDV avec le cardiologue à 1 mois.
- J2 pour effectuer le test biologique de contrôle à effectuer à J5 pour le médecin généraliste.
- Rappel à J7 pour la visite du médecin généraliste

- J 20 pour effectuer le bilan biologique pour le cardiologue
- Rappel à J30 pour la visite avec le cardiologue.
- Rappel SMS et e-mail des paramètres du volet éducatif (signe d'alerte, pesée, etc) : tous les dimanches pendant 12 mois.

#### **4.2.7. Phase 6**

Rappel des patients à trois mois et à 1 an pour assurer le suivi et obtenir les traitements en cours. Ces données seront à saisir sur la plateforme en ligne.

#### **4.2.8. Phase 7**

Extraction des données de la plateforme pour analyses.

### 5. Objectifs de l'étude

#### **5.1. Objectif principal**

Démontrer l'intérêt d'un programme interventionnel multiple utilisé lors de la consultation de sortie d'hospitalisation pour décompensation cardiaque pour réduire les ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque à trois mois.

#### **5.2. Objectifs secondaires**

Démontrer l'intérêt d'un programme interventionnel multiple à la sortie d'hospitalisation pour décompensation cardiaque afin de :

- Réduire les ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 1 an.
  - Réduire les décès à 3 mois et 1 an.
  - Optimiser les traitements à 3 mois et à 1 an.
  - Fréquence de prescription : bêtabloquant, IEC / ARB, diurétiques, anti-aldostérone, Ivabradine, Valsartan-Sacubitril.
  - Dose administrée des traitements ci-dessus.
  - Implantation de pacemaker biventriculaire et défibrillateur.
  - Prise en charge en réadaptation.
- Optimiser les consultations aux médecins généralistes et aux cardiologues.

### 6. CONCEPTION DE L'ETUDE

#### **6.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude multicentrique nationale randomisée. Le recrutement sera effectué de façon prospective et consécutive.

#### **6.2. Déroulement de l'étude**

Tous les patients sortant à domicile après une hospitalisation pour décompensation cardiaque seront inclus consécutivement.

#### **6.3. Critères d'inclusion et d'exclusion**

##### **6.3.1. Critères d'inclusion**

1. Patient ayant donné son accord et ayant signé le consentement.
2. Age compris entre 18 et 85 ans inclus.

3. Décompensation cardiaque ayant nécessité une hospitalisation et le recours à un traitement diurétique intraveineux
4. FEVG  $\leq$  40%.

### 6.3.2. Critère de non-inclusion

1. Patient non affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.
2. Refus ou incapacité linguistique ou psychique de signer le consentement éclairé.
3. Troubles cognitifs significatifs.
4. Patient transféré directement dans un autre service ou en centre de réadaptation cardiaque.
5. Maladie incurable (autre que l'insuffisance cardiaque) ou espérance de vie estimée à moins d'un an.
6. Participation à une autre étude interventionnelle.
7. Patient n'ayant pas de téléphone portable ou n'ayant pas d'email.
8. Hospitalisation pour décompensation cardiaque débouchant sur un geste invasif (valvulaire, coronaire...).
9. Cause aiguë réversible d'insuffisance cardiaque.

NB. La participation du patient au programme PRADO-IC ne constitue pas un critère d'exclusion car cela est considéré comme prise en charge habituelle dans les centres expérimentant ce dispositif.

## 6.4. Critères d'évaluation principal et secondaires

### 6.4.1. Critère d'évaluation principal

Nombre de première ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque trois mois après la sortie, définit par la nécessité d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque justifiant le recours à un traitement diurétique intraveineux.

### 6.4.2. Critères d'évaluation secondaire

- Nombre de première ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque à 1 an après la sortie.
- Nombre de ré-hospitalisations totales pour décompensation cardiaque à 1 an après la sortie.
- Le délai entre la sortie et la première ré-hospitalisation.
- Le nombre de décès à 3 mois et 1 an.
- Le taux de prescription des médicaments recommandés pour le traitement de l'IC (guidelines ESC).
- Les doses administrées des traitements recommandés.
- Les taux d'implantation de défibrillateur et de pacemaker biventriculaire.
- La prise en charge en réadaptation.

## 6.5. Nombre de patients attendus

Le calcul du nombre de sujets nécessaire est rendu plus difficile par l'absence de données publiées issues d'essais contrôlés randomisés portant sur l'impact d'interventions complexes en sortie d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Une étude publiée par Bassor et al. 23910702 portant sur l'intérêt d'une check-list (isolément) retrouvait un taux de réadmission pour IC de 31% dans le groupe avec check-list et 60% dans le groupe sans check-list à 6 mois (N=48\*2 ; cf. tableau). En France, on estime à 25% la proportion de patients ré-hospitalisés à 30 jours et 50% dans l'année (Réf. : SNIRAM). Le critère primaire retenu pour le projet présenté est le taux de ré-hospitalisation à 3 mois pour insuffisance cardiaque. Ce délai permettra de mettre en place les interventions et rendez-vous nécessaires auprès des médecins traitants et d'en évaluer les effets bénéfiques. A cette échéance et compte tenu des données précédentes, nous estimons que 34% des patients seront ré-hospitalisés à 3 mois dans le groupe contrôle et 20% dans le groupe multi-intervention, soit une réduction relative de 41%.

	Multi-intervention	Contrôle	p
Ré-hospitalisation à 30 jours*	1 (2)	9 (20)	0.02
Ré-hospitalisation totale à 6 mois	15 (31)	29 (60)	0.003
Décès	3 (6)	2 (4)	NS

\* : après exclusion des patients décédés.

L'hypothèse nulle à rejeter est que le pourcentage de patients ré-hospitalisés pour IC sera identique dans le groupe sans et avec intervention multiple. Considérant un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%, 310 patients au total sont requis pour identifier une différence significative entre groupes. Compte tenu des perdus de vues, des données manquantes et des patients qui décéderont dans les trois premiers mois (15% en tout), nous considérons que l'inclusion de 360 patients permettra de répondre à la question, soit 180 patients par groupe.

## 6.6. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients seront décrites à l'inclusion par des statistiques descriptives, sous forme d'effectif (%) et moyenne (écart-type) ou médiane (25-75 percentiles) pour les variables quantitatives selon leur distribution (normale ou non). Le degré de signification statistique est fixé au seuil de 5%.

Le taux et le délai de ré-hospitalisation entre les deux groupes sera comparé par une analyse de type Cox.

## 7. CONSTRUCTION DU LOGICIEL

Le logiciel sera construit et mis en ligne entre le 01/09/2018 et 25/12/2018 par la société 123 DEV. Le site sera sécurisé et les données des patients seront anonymisées. La connexion se fera avec un mot de passe personnalisé pour chaque investigateur. Chaque investigateur n'aura accès qu'aux données de son propre centre.

## 8. PERSPECTIVES

L'objectif final est de pouvoir mettre à disposition de tous les hôpitaux disposant d'une connexion internet et d'une imprimante la plateforme multi-interventionnelle afin d'optimiser la consultation de sortie et de diminuer les ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

## 9. EVALUATION DE LA SECURITE

### 9.1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

#### Evènement indésirable :

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

#### Evènement indésirable non grave :

Toute manifestation nocive non grave survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale et liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

#### Evènement indésirable grave :

Seront considérés comme événements indésirables graves :

- Décès.
- Mise en jeu du pronostic vital.
- Nécessité ou prolongation d'hospitalisation.
- Séquelles durables.
- Anomalie congénitale.
- Evènement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser).

Effet indésirable :

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, manifestation liée à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable non grave :

Toute manifestation nocive non grave survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, et liée à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable grave :

Seront considérés comme effets indésirables graves tous les événements graves tels que définis ci-dessus et liés à la recherche.

Fait nouveau :

Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

## **9.2. PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES**

Evènements indésirables non graves :

Tout événement indésirable non grave observé lors de la recherche devra être reporté dans l'eCRF dans la section prévue à cet effet.

Un seul événement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

Evènements indésirables graves attendus :

Les EIG attendus suivants sont attendus et ne nécessitent pas de notification immédiate :

Les événements tel qu'une hospitalisation ou un décès qui auraient pour cause :

- Insuffisance cardiaque
- Trouble du rythme
- Infarctus du myocarde
- AVC
- Hémorragie

Evènements indésirables graves (EIG) :

L'investigateur est tenu de notifier immédiatement au Promoteur (la SFC) tous les événements indésirables graves tels que définis ci-dessus.

L'investigateur complète le formulaire de déclaration d'évènement indésirable grave et l'envoie à la SFC par fax au **01 43 22 63 61**, et ce, dans les 48 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au **01 43 22 33 33** en cas de décès ou d'une menace vitale inattendue)

Pour chaque événement indésirable grave, l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec tout élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés.

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un événement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,
- soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

### **9.3. Déclaration des événements indésirables graves aux autorités de santé**

Elle sera assurée par le promoteur après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec l'élément expérimental de la recherche et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés, ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

Toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques de l'élément expérimental de la recherche (et ce qu'il s'agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés) ou de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant la conduite de la recherche, sera transmise par le promoteur aux autorités compétentes, au Comité de Protection des Personnes et aux investigateurs de la recherche.

### **9.4. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables**

Tout patient présentant un évènement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante de l'ECRF à la section prévue à cet effet.

Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé à la SFC.

La survenue d'un évènement indésirable ne doit pas remettre en question la poursuite de l'étude. Le patient inclus doit continuer sa participation à la recherche dans la mesure du possible, sauf décision contraire de l'investigateur ou du patient.

## **10. COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE**

### **10.1. Comité indépendant de surveillance**

Au regard du niveau de risque de l'étude, un comité indépendant de surveillance n'est pas nécessaire.

### **10.2. Comité de pilotage**

Il est constitué des initiateurs cliniciens du projet, du biostatisticien en charge du projet et des représentants du promoteur

Il définit l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonne les informations.

Il détermine initialement la méthodologie et décide en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveille le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des événements indésirables.

### **10.3. Comité Indépendant d'Evaluation des Evénements Critiques**

Il n'y aura pas de comité indépendant d'évaluation des événements critiques pour cette recherche.

## **11. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE**

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

## **12. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE**

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standardisées du promoteur.

Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera fait conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques en vigueur et à la déclaration d'Helsinki.

## **13. PROCEDURES DE MONITORING**

### **13.1. Le monitoring**

Les Attachés de Recherche Clinique (ARCs) effectueront des visites aux centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions dans les centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche.

Visite d'ouverture du centre : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et formation à l'utilisation de la Plateforme informatique avec les différents intervenants du centre. Un rappel des bonnes pratiques cliniques et de l'importance de leur application dans le cadre de la recherche sera également fait.

Lors des visites de suivi, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARCs. L'investigateur s'engage à recevoir les ARCs à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- Vérification des consentements éclairés des patients.
- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche.
- Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles établies par les procédures du promoteur.

Visite de fermeture : La visite de clôture du site est réalisée par l'ARC en suivant les procédures de la SFC. La clôture du centre s'effectuera une fois que la vérification des documents sources pour le nombre de CRFs requis a été faite, et que toutes les queries ont été résolues. Au cours de cette visite, Exemplaires des notices d'information et consentement destinés au promoteur seront récupérés par l'ARC .

### **13.2. Transcription des données dans le cahier d'observation**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Une explication sera donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante, qui devra être codée.

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code à 6 chiffres composés de 3 chiffres du centre et de numéro séquentiel d'inclusion du patient sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leur saisie, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans l'eCRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

### **14. CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES**

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004.

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'ordre des médecins.

### **15. DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES**

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes (CPP). L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

### **16. MODIFICATIONS DU PROTOCOLE**

La SFC doit être informée de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le CPP s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet d'une demande d'avis du CPP par le promoteur.

### **17. DECLARATION CNIL**

Le Promoteur est le responsable de traitement de cette étude référencé 2016-06 dans le registre de la Société Française de Cardiologie -5 Rue des Colonnes du trônes - 75012 PARIS - 01.43.22.33.33 dont le DPO est Mme Nicole NACCACHE.

Le Promoteur s'engage à suivre la Méthodologie de Référence MR-001, a effectué la déclaration simplifiée auprès des instances et obtenu e récépissé de conformité 1998802.

## **18. NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE**

Les patients présentant les critères prévus par le protocole sont situés dans les conditions habituelles de l'exercice médical. Ils vont donc recevoir l'information relative à la pathologie et aux mesures diagnostiques et thérapeutiques qu'elle impose, et consentir dans la plupart des cas aux mesures proposées par les équipes médicales les prenant en charge.

Parallèlement, la proposition de participer à l'étude sera faite. Une note d'information expliquant le projet en termes accessibles au grand public ainsi qu'un consentement ont été rédigés. Toutes ces informations seront expliquées au patient, au cours d'un entretien préalable à l'inclusion, avec l'un des investigateurs du projet. Un délai de réflexion sera donné si nécessaire avant signature du consentement par le patient.

Le consentement écrit sera recueilli auprès de la personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessité par la recherche biomédicale.

La participation à l'étude fera l'objet d'informations spécifiques :

- 1) au consentement de figurer dans un fichier des données à caractère personnel dans les conditions prévues par la loi 78-17 du 6 Janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 Août 2004,
- 2) à leur droit d'accès et de rectification des données individuelles les concernant, et également à leur droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

La présente étude étant entreprise à des fins de recherche scientifique, un consentement spécifique sera demandé et matérialisé par écrit.

## **19. RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE**

Le rapport final de la recherche sera écrit par le coordonnateur et le biostatisticien en collaboration avec le promoteur. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis, le cas échéant. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature des coordonnateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus.

## **20. TRAITEMENT DES DONNEES ET ARCHIVAGE**

Les données seront conservées jusqu'à la signature du rapport final et archivées dans le cadre d'un système d'information distinct à accès restreint pour une durée de 10 ans.

L'archivage indexé comporte :

- Les copies l'avis du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance
- Les impressions papiers des CRF électroniques complétés et validés de chaque sujet inclus seront demandées en fin d'étude, authentifiées (datées et signées) par l'investigateur. Une copie de ces documents authentifiés à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche
- La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique.

## **21. ASSURANCE ET ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE**

La SFC est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie Biomedicinsure pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant agissant dans le cadre et conformément au protocole (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

La SFC se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives, en concertation avec l'investigateur.

## **22. ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE**

Chaque investigateur s'engage à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de l'engagement scientifique daté et signé par chaque investigateur d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

## **23. REGLES DE PUBLICATION**

Les données seront publiées en accord avec Novartis et les co-investigateurs, et en respectant les recommandations de l'« International Committee of Medical Journal Editors » (ICMJE), les bonnes pratiques de publications « Good Publication Practice » (GPP2) et la « Pharmaceutical Research and Manufacturers of America » (PhRMA).

Les résultats qui sont importants pour les patients, les médecins et pour toute la communauté scientifique seront publiés indépendamment de l'issue de l'étude. Les publications pourraient être sous forme d'articles; résumés, présentations orales et / ou posters dans des congrès ... etc.

Un résumé sera également soumis au [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

A la fin de l'étude, un manuscrit ou plus seront soumis pour publication dans des revues à comité de lecture conformément à la réglementation.

La SFC doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale.

## 24. ANNEXES

### 24.1. Annexe 1 : Groupe multi-intervention, destinés aux médecins : La « check-list personnalisée de sortie » - V1\_07Dec2018

Dr HAMID  
Dr BOUFIK  
Paris le 13/08/2017

Cher confrère,

Votre patient, Mr DUPONT a été hospitalisé dans notre service pour décompensation cardiaque. L'évolution a été favorable, permettant sa sortie de l'hôpital le 13/08/2017.

Il participe à un programme d'optimisation thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à la sortie d'hospitalisation.

Il est possible d'optimiser le traitement de Mr DUPONT afin d'améliorer son insuffisance cardiaque. Nous vous laissons le soin d'adapter son traitement :

#### 1. Améliorer le blocage hormonal (système rénine-angiotensine-aldostérone, NEP) :

- Il est possible d'augmenter progressivement le **RAMIPRIL (TRIADEC)** jusqu'à la dose de 10 mg si la TAS reste  $> 90$  mmHg, la kaliémie  $< 5$  mmol/l et la créatinine  $< 221$   $\mu$ mol/L. Votre patient n'a pas encore la dose cible d'IEC recommandée dans l'insuffisance cardiaque systolique.

- Votre patient peut bénéficier de la mise sous anti-aldostérone. La mise sous anti-aldostérone est recommandée chez les patients avec FEVG  $\leq 35\%$  déjà sous IEC / ARA II et bêtabloquant qui restent symptomatique en l'absence de contre-indication (kaliémie  $> 5.0$  mmol/l, créatinine  $> 221$   $\mu$ mol/L).

#### 2. Optimisation du blocage sympathique et contrôle de la fréquence cardiaque :

- Il est possible d'augmenter le **BISOPROLOL (CARDENSIEL)** jusqu'à la dose de 10 mg tant que la fréquence cardiaque est  $> 60$  bpm, que l'insuffisance cardiaque reste stable et en l'absence d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique.

#### 3. Stratégie d'optimisation non-médicamenteuse :

- Votre patient peut bénéficier d'une resynchronisation cardiaque car ses QRS sont élargis ( $> 130$  ms), qu'il est symptomatique et que sa FEVG est  $\leq 35\%$ . La resynchronisation doit être envisagée si le traitement médicamenteux est jugé optimal et en l'absence d'amélioration prévisible de la FEVG (exemple : revascularisation coronaire, réduction d'une arythmie...).

#### 4. Règles hygiéno-diététiques:

- Le régime hyposodé est recommandé dans l'insuffisance cardiaque. Le régime hyposodé recommandé est de 6g/jour. Des documents explicatifs ont été remis à votre patient. Vous pouvez en discuter avec lui et les revoir ensemble. En cas d'insuffisance cardiaque sévère, un régime sans sel strict peut être nécessaire ( $< 3$ g/jour).

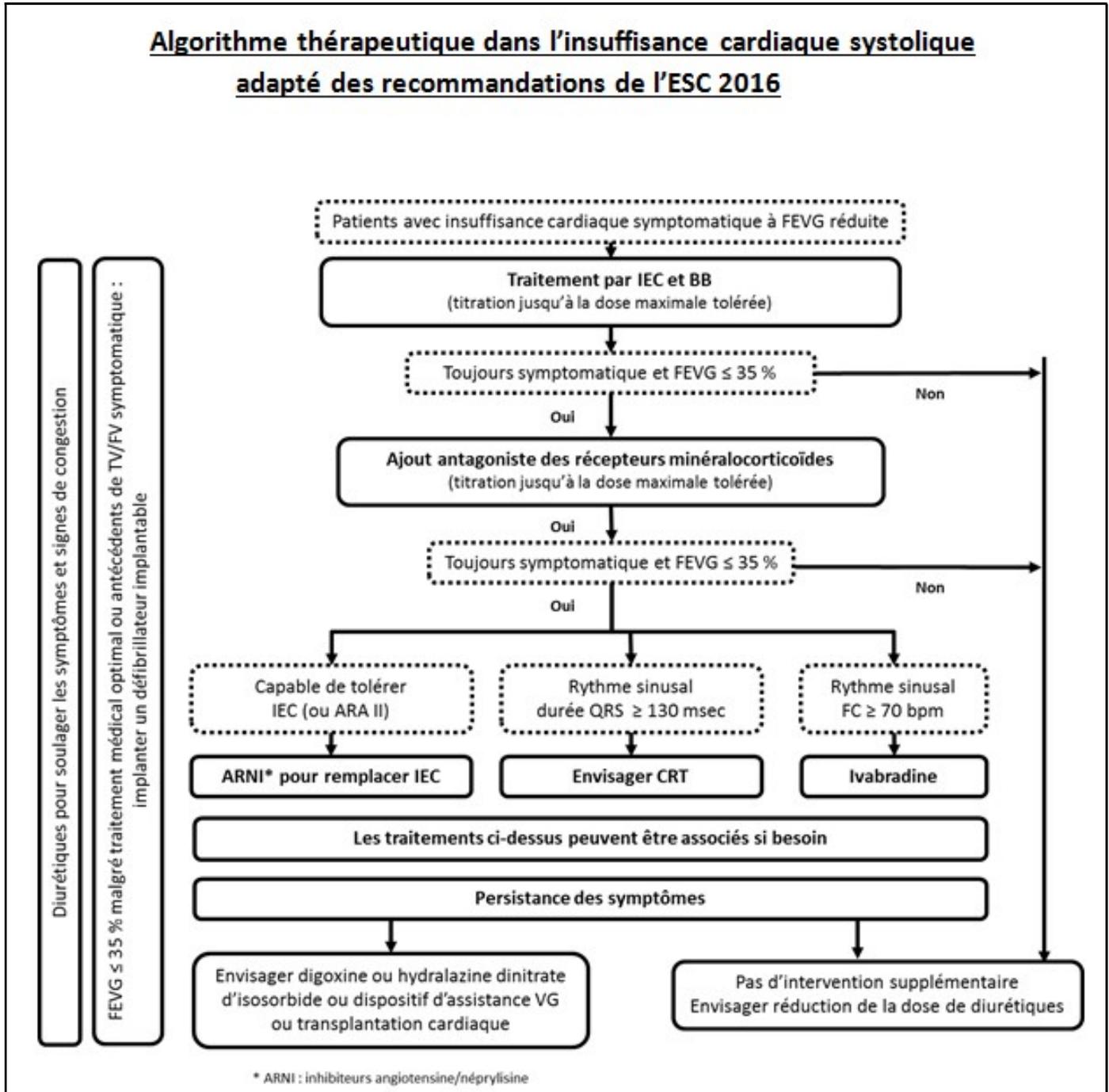
- Votre patient fume de manière active : nous lui avons recommandé l'arrêt du tabac.

Nous avons par ailleurs remis à Mr *si sexe M* / Mme *si sexe F* **NOM\_DU\_PATIENT** des conseils d'éducation thérapeutique.

Cordialement,

Dr YMAD

**24.2. ANNEXE 2 : GROUPE MULTI-INTERVENTION, destinés aux médecins : les recommandations ESC**



### 24.3. Annexe 3 : Groupe multi-intervention, destinés au patient : Lettre de rappel de rendez-vous - V1\_07Dec2018

Cher Monsieur,

Vous venez d'être hospitalisé pour décompensation cardiaque.

**Il est impératif que vos traitements soient ajustés.**

Pour cela :

- ✓ **Vous devez prendre rendez-vous avec le Dr BOUFIK dans 1 semaine** et effectuer une prise de sang deux jours avant la consultation (prescription jointe) pour lui apporter le résultat.
- ✓ **Vous devez prendre rendez-vous avec le Dr HAMID dans 1 mois** et effectuer une prise de sang de contrôle quelques jours avant (prescription jointe) pour lui apporter le résultat.

Très cordialement.

Dr YMAD

#### 24.4. Annexe 4 : Groupe multi-intervention, destinés au patient : ordonnances de médicaments / biologie - V1\_07Dec2018

<b>CHU Lariboisière</b> Dr YMAD	<b>Mr DUPONT JEAN</b>
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)	
<u>13/08/2017</u> <b>CARDENSIEL – BISOPROLOL : 5 mg matin</b> <b>TRIA TEC – RAMIPRIL : 2.5 mg matin</b> <b>DIFFU K : 2 matin</b> <b>KARDEGIC 75 : 1 matin</b> <b>TAHOR – ATORVASTATINE 40 : 1 soir</b> <b>3 mois</b>  Régime pauvre en sel : limitez votre consommation de sel et d'aliments salés (pain, charcuterie, fromage, condiments, biscuits apéritifs, conserves ...).  Surveillance du poids 3 fois par semaine. En cas de prise de poids de plus de 2 kg ou d'aggravation de l'essoufflement : appelez votre médecin !	
Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)	

<p><i>CHU Lariboisière</i></p> <p><b>Dr YMAD</b></p>	<p><i>Mr DUPONT JEAN</i></p>
<p>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)</p> <p>(AFFECTION EXONERANTE)</p>	
<p><u>13/08/2017</u></p> <p><b>Prise de sang dans 5 jours (avant de voir votre médecin traitant):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ionogramme sanguin, urée, créatinine.</li></ul> <p><b>Prise de sang dans 25 jours (avant de voir votre cardiologue traitant):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ionogramme sanguin, urée, créatinine.</li><li>• ferritine, CST.</li><li>• Albumine.</li></ul> <p>Résultats à communiquer à vos médecins traitants (généraliste et cardiologue).</p>	
<p>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée</p> <p>(MALADIES INTERCURRENTES)</p>	



## **24.6. ANNEXE 6 : FORMULAIRE DE SAE**

## 25. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005;26:384-416.
- [2] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:188-97.
- [3] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
- [4] Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation Heart failure*. 2013;6:606-19.
- [5] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure*. 2008;10:933-89.
- [6] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European heart journal*. 2008;29:2388-442.
- [7] Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart failure reviews*. 2007;12:91-5.
- [8] Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11 Suppl 5:v1-9.
- [9] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Archives of cardiovascular diseases*. 2014;107:158-68.
- [10] De Peretti C PC, Tuppin P, Iliou MC, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *BEH* 2014;(9-10):172-81/ Institut de veille sanitaire Maladies cardio-vasculaires L'insuffisance cardiaque [En ligne] 2013. 2013.
- [11] Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Current cardiology reviews*. 2013;9:123-7.
- [12] Chang AM, Rising KL. Cardiovascular Admissions, Readmissions, and Transitions of Care. *Current emergency and hospital medicine reports*. 2014;2:45-51.
- [13] Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart failure reviews*. 2012;17:17-26.
- [14] McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602.
- [15] Lum HD, Studenski SA, Degenholtz HB, Hardy SE. Early hospital readmission is a predictor of one-year mortality in community-dwelling older Medicare beneficiaries. *Journal of general internal medicine*. 2012;27:1467-74.
- [16] Sridharan L, Klein L. Prognostic factors in patients hospitalized for heart failure. *Current heart failure reports*. 2013;10:380-6.

- [17] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106:570-85.
- [18] Assyag P, Renaud T, Cohen-Solal A, Viaud M, Krysz H, Bundalo A, et al. RESICARD: East Paris network for the management of heart failure: absence of effect on mortality and rehospitalization in patients with severe heart failure admitted following severe decompensation. *Archives of cardiovascular diseases*. 2009;102:29-41.
- [19] Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *Bmj*. 2015;350:h411.
- [20] Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *The New England journal of medicine*. 2009;360:1418-28.
- [21] Grafft CA, McDonald FS, Ruud KL, Liesinger JT, Johnson MG, Naessens JM. Effect of hospital follow-up appointment on clinical event outcomes and mortality. *Archives of internal medicine*. 2010;170:955-60.
- [22] Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2011;155:520-8.
- [23] Hesselink G, Schoonhoven L, Barach P, Spijker A, Gademan P, Kalkman C, et al. Improving patient handovers from hospital to primary care: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;157:417-28.
- [24] Ziaieian B, Araujo KL, Van Ness PH, Horwitz LI. Medication reconciliation accuracy and patient understanding of intended medication changes on hospital discharge. *Journal of general internal medicine*. 2012;27:1513-20.
- [25] Dawes AJ, Reardon S, Chen VL, Kaiser W, Russell MM, Ko CY, et al. Wireless Technology to Track Surgical Patients after Discharge: A Pilot Study. *The American surgeon*. 2015;81:1061-6.
- [26] Adamuz J, Viasus D, Simonetti A, Jimenez-Martinez E, Molero L, Gonzalez-Samartino M, et al. Impact of an Educational Program to Reduce Healthcare Resources in Community-Acquired Pneumonia: The EDUCAP Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2015;10:e0140202.
- [27] Khonsari S, Subramanian P, Chinna K, Latif LA, Ling LW, Gholami O. Effect of a reminder system using an automated short message service on medication adherence following acute coronary syndrome. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2015;14:170-9.
- [28] Basoor A, Doshi NC, Cotant JF, Saleh T, Todorov M, Choksi N, et al. Decreased readmissions and improved quality of care with the use of an inexpensive checklist in heart failure. *Congestive heart failure*. 2013;19:200-6.
- [29] Unnewehr M, Schaaf B, Marev R, Fitch J, Friederichs H. Optimizing the quality of hospital discharge summaries--a systematic review and practical tools. *Postgraduate medicine*. 2015;127:630-9.