



**HAL**  
open science

# Parcours éthique d'une étude non interventionnelle en soins primaires : mise en place de l'étude européenne HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) en France

Armelle Gilard, Chloé Guerin

## ► To cite this version:

Armelle Gilard, Chloé Guerin. Parcours éthique d'une étude non interventionnelle en soins primaires : mise en place de l'étude européenne HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) en France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02024425

**HAL Id: dumas-02024425**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02024425>**

Submitted on 19 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE**  
**UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**  
**DE CLERMONT-FERRAND**

**ANNEE 2018**

**THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Parcours éthique d'une étude non interventionnelle en soins primaires : mise en place de l'étude européenne HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) en France.**

Présentée et publiquement soutenue

Le 24 octobre 2018

Par Madame Armelle GILARD  
et  
Par Madame Chloé GUERIN

**JURY :**

Président du Jury :  
Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU

Assesseurs :  
Monsieur le Professeur Alexandre LAUTRETTE  
Monsieur le Professeur Romain ESCHALIER  
Madame Sylvaine BOEUF- GIBOT, Chef de Clinique – Assistant des  
Universités

Directrice de thèse :  
Madame Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Maître de Conférence des Universités

**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE**  
**UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**  
**DE CLERMONT-FERRAND**

**ANNEE 2018**

**THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Parcours éthique d'une étude non interventionnelle en soins primaires : mise en place de l'étude européenne HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) en France.**

Présentée et publiquement soutenue

Le 24 octobre 2018

Par Madame Armelle GILARD  
et  
Par Madame Chloé GUERIN

**JURY :**

Président du Jury :  
Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU

Assesseurs :  
Monsieur le Professeur Alexandre LAUTRETTE  
Monsieur le Professeur Romain ESCHALIER  
Madame Sylvaine BOEUF- GIBOT, Chef de Clinique – Assistant des  
Universités

Directrice de thèse :  
Madame Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Maître de Conférence des Universités

# UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel -  
BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre -  
CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe -  
COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles  
- ESCANDE Georges - M<sup>me</sup> FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude -  
GLANDDIER Gérard - M<sup>mes</sup> GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM.  
LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges -  
MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - M<sup>me</sup> MOINADE Simone - MM. MOLINA  
Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre -  
PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY  
Michel - M<sup>me</sup> RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond -  
SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain -  
TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy -  
VIALLET Jean-François - M<sup>lle</sup> VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain  
- DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard -  
JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – M<sup>me</sup> LAFEUILLE Hélène – MM.  
LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
M <sup>me</sup> PENAULT-LLOORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE**  
**2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## **PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

### ***MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## **REMERCIEMENTS communs**

**Au président du jury,**

**Monsieur le Professeur Pierre Clavelou**, merci de nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

**A notre directrice de thèse,**

**Madame le Docteur Hélène Vaillant-Roussel**, merci de nous avoir proposé ce travail et de l'avoir dirigé. Merci pour ton encadrement, tes conseils, ta disponibilité et ta patience tout au long de la mise en place de l'étude HEFESTOS. Reçois notre sincère gratitude.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Romain Eschalièr, Monsieur le Professeur Alexandre Lautrette, Madame le Docteur Sylvaine Boeuf-Gibot**, merci de nous faire l'honneur de votre présence et d'avoir accepté de juger notre travail. Soyez assurés de toute notre reconnaissance et nous vous remercions sincèrement.

Madame le Docteur Sylvaine Boeuf-Gibot, merci pour toute l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la réalisation de cette étude.

**A ceux qui nous ont aidés dans ce travail,**

Monsieur le Professeur Jean-Etienne Bazin, Madame le Docteur Lise Perrier-Laclautre, Monsieur le Docteur Cédric Rat, Monsieur le Docteur Miguel Angel Munoz, Madame Sandra Deplanche, Monsieur Gerald Gouby, Madame Mélanie Pouget, Mademoiselle Clémence Goetz, merci à tous pour votre aide, vos conseils et votre soutien.

**A tous les maîtres de stage universitaires et leurs internes**, pour votre participation active à ce travail.

## **REMERCIEMENTS de Armelle**

**A mes parents**, pour votre soutien permanent, votre amour depuis toujours, votre confiance et pour m'avoir supportée. Merci pour m'avoir donné envie de faire ce si beau métier. Je vous suis reconnaissante à jamais de tout ce que vous avez fait pour moi et je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime tellement.

**A Antoine**, une des plus belles choses qui me soit arrivée dans la vie. Tu es mon rayon de soleil. Tu m'émerveilles chaque jour un peu plus. Je suis si fière de toi. Je t'aime si fort.

**A mes grands-parents Mami et papi Ly**, pour votre amour, votre tendresse, votre soutien inconditionnel et votre présence omniprésente. Vous m'avez donné l'exemple. Tu vois Papy, un jour je reprendrai le cabinet. Sans vous je n'en serais pas là non plus. Vous n'imaginez pas combien vous comptez pour moi et combien je vous aime.

**A mes grands-parents Mami et Papi Gilard**, partis trop tôt durant mes études. J'espère qu'ils sont fiers de moi d'où ils sont. J'aurais aimé aussi partager ce moment avec eux.

**A Tata Janine**, pour ta bienveillance, ton amour, ton soutien. Malgré les douleurs, tu te tiens disponible comme tu l'as toujours fait. Tu as toujours été présente auprès de nous, je ne sais pas comment nous ferions si tu n'étais pas là. Sache que je t'aime énormément.

**A mes sœurs et Yann**, pour tous les merveilleux moments partagés ensemble et tous ceux qui nous attendent, pour cette complicité si forte depuis tant d'années. J'ai tellement de chance de vous avoir comme sœurs et beau-frère, je ne pouvais pas rêver mieux. Je vous adore.

**A mes neveux Matthieu, Thibault, Thomas, ainsi que Gabin et Lou,** vous débordez d'énergie, de vie, vous me remplissez de bonheur en étant votre tante. Je vous serre très fort, je vous aime.

**A Laurence et Thibault,** je suis tellement heureuse de vous avoir comme cousins, les liens qui nous unissent sont si forts. Que de souvenirs et encore des moments de partage à venir. Je vous aime.

**A Manu,** nous avons grandi ensemble, tu m'as toujours taquinée et ça continue ! Quel bonheur de vous voir et continuer à partager tous les moments importants de nos vies. Je t'adore.

**A Claire,** ma petite cousine toujours présente ! Tu es étonnante et rayonnante ! Tu es loin mais nous sommes si proches ! Je t'adore !

**A Alex,** dans quelques années à ton tour !

**A Tata Io et Tonton Bernard, Babou et Eric, et Martine** pour tous les souvenirs, votre affection, votre soutien et votre présence à tous les moments importants de ma vie. Je vous remercie d'être présents. Vous savez combien vous comptez pour moi, je vous adore.

**A Chloé,** co-externe, co-interne, co-thésarde, amie avant tout. Merci pour ton soutien, ta motivation, ton optimisme. Merci d'avoir accepté de partager ce travail de thèse et toutes ses difficultés, les moments de doute et les bons moments. A deux ce n'était que plus simple !

**A Charlotte,** mon amie d'enfance. En souvenir de tous ces moments passés ensemble. Je regrette que nous nous voyons si peu mais tu sais combien je pense à toi.

**A mes amis d'enfance**, Anne-Julie, Elsa, Victor pour avoir supporté que je ne sois pas toujours disponible, pour votre soutien et votre patience

**A mes amis d'École**, Pauline, Magali, Lucie, Mélanie, Lucile pour votre amitié, tous les bons moments passés ensemble, notre entraide.

**A mes amis de la fac**, Mathilde, Ana, Mayeul, Anne... pour votre soutien, vos réconforts, tous les agréables moments passés ensemble

**A Madame Bouteloup**, pour votre aide, votre écoute, votre bienveillance à mon égard. Sans vous je n'en serais probablement pas là non plus.

**A mes maîtres de stage** pour leur humanité et leur envie de transmettre ce beau métier.

**A mes co-internes au fil des stages**, avec qui nous avons affronté tout type de situation et pour avoir amélioré le quotidien.

**A toutes les personnes** qui m'ont soutenue et aidée à devenir ce que je suis.

## **REMERCIEMENTS de Chloé**

**A ma famille,**

**A mes parents,** papa, maman, merci pour tout ce que vous faites pour nous.

Merci pour votre soutien sans faille tout au long de mes études, c'est grâce à vous si j'en suis arrivée là aujourd'hui. Merci pour toutes ces belles valeurs que vous m'avez transmises au fil des années, qui me rendent aujourd'hui épanouie.

Vous êtes des parents en or.

**A ma grande sœur Aline,** pour tout ce que tu m'as apporté jusqu'ici, pour notre complicité qui est chère à mes yeux. Tu as été un modèle pour moi, et ce fut un plaisir de pouvoir copier sur toi pendant toutes ces années, je t'en remercie.

**A mon grand frère Romain,** pour ta présence, pour ton humour, mais aussi pour nos incessantes taquineries qui ont mises ma susceptibilité à rude épreuve pendant toutes ces années. Qui châtie bien aime bien, et ce n'est pas prêt de s'arrêter !

**A mes grands-parents, papi Michel et mamie Christiane,** pour tous ces merveilleux souvenirs d'enfance de vacances passées avec vous, au pied du Mont-Blanc. Merci pour tout l'amour que vous nous portez, pour tout ce que vous faites pour nous, pour vos encouragements permanents. Papi, que ta curiosité demeure, c'est toujours un plaisir d'y répondre.

**A mes grands-parents, papi Gérard et mamie Christine,** pour ces heureux souvenirs d'enfance de moments partagés avec vous, cette fois à Airvault et à Trégastel. Pour nous avoir montré la voie de la médecine et nous avoir donné l'envie de devenir docteur. Merci pour votre soutien, votre générosité et votre gentillesse. Mamie, merci de m'avoir confié le secret de tous tes bons petits plats vietnamiens.

**A Mathieu**, pour tout ce que tu fais pour moi. Pour notre belle complicité toujours plus forte, pour ces quatre années de bonheur passées à tes côtés et surtout pour toutes celles à venir, des années remplies de beaux projets. J'ai hâte de les voir se réaliser !

**A mon beau-frère François**, mon « beauf » idéal, c'est toujours un réel plaisir de te voir. Merci pour ces beaux moments passés ensemble, qui seront encore plus nombreux grâce à votre retour à Clermont, j'en suis ravie !

**A Apolline**, ma nièce adorée. Ton premier mot a été « tata », et ça je ne l'oublierai pas. (Même si des mauvaises langues te diront que c'était « caca »).

**A Juliette, ma future belle-soeur**, je n'aurais pu espérer mieux ! Pour toutes ces belles aventures dont vous seuls avez le secret avec Romain, j'ai hâte d'aller à Brest pour de nouvelles aventures à partager avec vous !

**A mes oncles et tantes, à mes cousins**, pour votre présence et notre complicité malgré la distance. Pour notre soutien mutuel tout au long de ces études de médecine que nous partageons.

**A ma future belle famille, Marie-Jo, Pascal, Bénédicte, Félix et Adèle**, pour votre gentillesse, votre générosité, pour tous ces beaux moments partagés ensemble aux Mondaniaux et à Soulac, et tous les autres à venir. Merci pour votre accueil toujours chaleureux, c'est à chaque fois un grand plaisir de vous voir.

**A mes amis,**

**A Sophia**, mon amie pour la vie, pour tous ces moments de complicité et de rires. Je regrette de ne pas pouvoir te voir plus souvent, tu me manques !

**A Armelle**, pour ton sérieux et ta motivation dans le travail, mais aussi ton optimisme et ta bonne humeur qui ont rendu ces heures de boulot plus faciles. Merci d'avoir fait équipe avec moi pour ce travail de thèse. Merci pour ton amitié.

**Aux anciens**, Marion, Léa, Edouard, François,... pour tout ce que vous m'avez apporté durant toutes ces années, depuis ma plus tendre enfance.

**Aux amis et copains de la fac**, Claire, Lucile, Juliette, Faustine, Victor, Shaam, Kéno, Grégoire,...sans qui toutes ces années d'étude n'auraient pas été aussi intenses.

**A ces nouvelles rencontres pleines d'amitié** : Flora, Fabien et Caroline, Julien et Mélanie, Kévin et Raphaëlle, Piwi, Pauline, Léa et Adrien,...pour tous ces chouettes moments à vos côtés.

**A tous mes co-internes**, pour avoir réussi, grâce à votre humour et votre joie de vivre, à rendre chacun de mes stages encore plus agréables.

**Aux membres des différents services** qui m'ont accueillie pendant mon internat, pour leur pédagogie et tout ce qu'ils m'ont apporté tout au long de mon parcours.

**A mes maîtres de stage actuels**, Madame le Docteur Catherine Thomas, Monsieur le Docteur Edouard Bonduelle, **et anciens**, Madame le Docteur Anne Bottet, Monsieur le Docteur Pierrick Ledolledec, Monsieur le Docteur Mourad Boukeloul, Madame le Docteur Bénédicte Poumailloux, pour m'avoir si bien accueillie lors de mes stages, pour tous vos conseils précieux, pour m'avoir donné l'envie de faire ce métier.

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>20</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
1.1. Présentation du contexte de l'étude HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) .....	22
1.2. Contexte éthique en France .....	25
<b>2. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>32</b>
2.1. Matériels et méthodes de l'étude HEFESTOS.....	32
2.1.1. Validation de cette étude multicentrique.....	32
2.1.2. Population de l'étude .....	33
2.1.3. Collecte des données .....	34
2.1.4. Flow Chart.....	35
2.1.5. Données recueillies .....	35
2.1.6. Taille de l'échantillon en France .....	36
2.2. Définition du type d'étude et du cadre éthique.....	36
2.3. Mise en place de l'étude en Auvergne.....	38
<b>3. RESULTATS</b> .....	<b>40</b>
3.1. Parcours éthique .....	40
3.1.1. Saisie du CPP dans le cadre de la loi Jardé .....	40
3.1.2. Redéfinition éthique de l'étude HEFESTOS : démarches éthiques des études non interventionnelles prospectives hors loi Jardé.....	44
3.2. Autorisation de la CNIL.....	47
3.3. Diagramme : Etapes du parcours éthique nécessaire aux études observationnelles prospectives dans le champ et hors du champ de la loi Jardé en médecine générale à Clermont-Ferrand avant le 2 juillet 2018 .....	50
3.4. Recrutement des médecins et inclusion des patients dans le cadre de l'étude HEFESTOS .....	51
<b>4. DISCUSSION</b> .....	<b>52</b>
4.1. Résultats principaux .....	52
4.2. Difficultés éthiques liées au contexte français.....	52
4.3. Difficultés éthiques liées à l'adaptation du protocole espagnol .....	55
4.4. Avis consultatif d'autres comités éthiques.....	57
4.5. Gestion éthique des projets de recherche du DMG .....	59
4.6. Difficultés d'inclusions .....	60
<b>5. CONCLUSION</b> .....	<b>61</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>
<b>7. ANNEXES</b> .....	<b>71</b>
7.1. ANNEXE 1 : Traduction française du protocole espagnol de l'étude HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS).....	71

<b>7.2. ANNEXE 2 : Questionnaire (à remplir par le médecin) pour la collecte des données de l'étude HEFESTOS .....</b>	<b>92</b>
<b>7.3. ANNEXE 3 : Formulaire d'information du patient de l'étude HEFESTOS et formulaire de non opposition .....</b>	<b>98</b>
<b>7.4. ANNEXE 4 : Résumé du protocole de l'étude HEFESTOS en français 101</b>	
<b>7.5. ANNEXE 5 : Formulaire de demande d'avis destiné au CPP pour tirage au sort, pour l'étude HEFESTOS .....</b>	<b>102</b>
<b>7.6. ANNEXE 6 : Résumé du projet d'étude HEFESTOS soumis à évaluation éthique du CPP Sud Est VI (projet ne relevant pas d'une soumission CPP au titre des « recherches impliquant la personne humaine ») .....</b>	<b>104</b>
<b>7.7. ANNEXE 7 : Document pour la méthodologie de référence MR003, complété pour l'étude HEFESTOS (dossier CNIL) .....</b>	<b>107</b>
<b>7.8. ANNEXE 8 : Fiche du registre CIL de l'UCA, remplie pour l'étude HEFESTOS pour la méthodologie de référence MR003 (dossier CNIL) .....</b>	<b>113</b>
<b>7.9. ANNEXE 9 : Lettre d'information au médecin de la réalisation de l'étude HEFESTOS.....</b>	<b>115</b>
<b>8. SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>116</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

**ARC** : Attaché de Recherche Clinique

**CCNE** : Comité Consultatif National d’Ethique

**CCPPRB** : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

**CCTIRS** : Comité consultatif sur le traitement de l’information en matière de recherche dans le domaine de la Santé

**CE** :Comité d’éthique

**CEREES** : Comité d’Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIL** : Correspondant Informatique et Liberté

**CNGE** : Collège National des Généralistes Enseignants

**CNIL** : Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés

**CNRIPH** : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CPS** : Code de la Santé Publique

**CPPR** : Comité de Protection des Personnes dans la Recherche

**DGS** : Direction Générale de Santé

**DMG** : Département de Médecine Générale

**DPO** : Délégué de Protection des Données

**DRCI** : Délégation de la Recherche Clinique et de l’Innovation

**EGPRN**: European General Practice Research Network

**HEFESTOS**: HEart Failure European Stratification and OutcomeS

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IC** : insuffisance cardiaque

**ID-RCB** : numéro d'enregistrement unique

**INDS** : Institut National des Données de Santé

**IRB** : Institutional Review Board

**LIL** : Loi Informatique et Liberté

**MR** : Méthodologie de Référence

**MSU** : Maître de Stage Universitaire

**NYHA** : New York Heart Association

**RCM** : Risques et Contraintes Minimales

**RGPD** : Réglementation européenne Générale de Protection des Données personnelles

**RI** : Recherches Interventionnelles

**RIPH** : les recherches impliquant la personne humaine

**RNIPH** : Recherche N'impliquant pas la Personne Humaine

**RPPS** : Répertoire Partagé des Professionnels intervenant dans le système de Santé

**SASPAS** : Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoires supervisé

**SI RIPH** : Système d'Information des Recherches Impliquant la Recherche Humaine

**SNDS** : Système National des Données de Santé

**UCA** : Université Clermont Auvergne

**UNESCO** : Organisation des Nations unies pour l'Éducation, la Science et la Culture

**VRB** : Volontaires Recherches Biomédicales

# **1. INTRODUCTION**

## **1.1. Présentation du contexte de l'étude HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS)**

L'insuffisance cardiaque (IC) est la phase terminale de la plupart des maladies cardiaques, dont la prévalence augmente en raison du vieillissement progressif de la population et des progrès dans le traitement des cardiopathies (1). L'insuffisance cardiaque touche environ 2 à 3 % des européens (2) et concernerait environ 10 % des plus de 75 ans (3,4). La mortalité liée à l'insuffisance cardiaque est de 7,5 % au cours d'une hospitalisation en court séjour et de 24 % dans l'année qui suit celle-ci (2).

En parallèle, le taux de ré hospitalisations pour le même motif à 30 jours varie de 5,6 % à 36 % (4–7). Ces ré hospitalisations seraient évitables dans 16 % à 23 % des cas (8,9).

Bien qu'il existe une amélioration du pronostic de l'insuffisance cardiaque (10) ; la gravité du pronostic, son coût élevé (1% des dépenses de santé en France) et les complications engendrées par des hospitalisations récurrentes imposent pour les patients comme pour les praticiens un suivi et une coordination des soins régulière (11,12).

Certaines données indiquent un changement dans les caractéristiques des patients insuffisants cardiaques, qui sont plus âgés, et dans de nombreux cas, ont une fonction systolique préservée (13). Certaines études ont montré des facteurs associés à une probabilité accrue d'hospitalisation: âge supérieur à 65 ans, fraction d'éjection inférieure à 45%, diabète de type 2, stade fonctionnel NYHA III / IV (14). Chez les patients plus âgés, la dépendance, les troubles de la marche, la diminution de la filtration glomérulaire et la dépression, ont également été décrits comme des facteurs de risque d'hospitalisation pour une IC (15,16). Michalsen et al. ont constaté que plus de 85% de ces patients peuvent avoir un facteur précipitant, le plus fréquent étant la non observance aux recommandations thérapeutiques (17). Cette étude a révélé que plus des deux tiers des hospitalisations étaient évitables par une approche préventive appropriée. Des études plus récentes telles que Schiff

et al, ont constaté que les causes les plus fréquentes de décompensation étaient concomitantes aux infections, en particulier celles du système respiratoire, et aux écarts du régime alimentaire (18). Dans une tentative de standardiser les études, l'*American Heart Association* a établi des critères d'évaluation des patients présentant une suspicion de décompensation cardiaque (19). Un traitement efficace débuté rapidement pourrait éviter un certain nombre d'hospitalisations. Collins et al ont proposé que les patients présentant un risque élevé d'hospitalisation soient ceux qui présentent les facteurs précipitants suivants : une ischémie, une arythmie, une hypertension artérielle incontrôlée, une hypoxie, des comorbidités sévères telles que la BPCO, le diabète de type 2, l'hyponatrémie ou l'altération de la fonction rénale (20). Jusqu'à 50% des patients hospitalisés sont à faible risque et peuvent être traités en ambulatoire (21,22).

Les patients qui, malgré un traitement pour une décompensation, n'améliorent pas leurs symptômes devraient également être classés comme étant à haut risque. Ces patients devraient être évalués et traités dans les urgences des hôpitaux, alors que les patients à faible risque ou risque intermédiaire pourraient bénéficier d'hospitalisation de courte durée avec une coordination entre les différents intervenants du réseau de soins. Il existe actuellement deux études visant à développer des modèles prédictifs de stratification du risque d'hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque basés sur des signes et des symptômes, le temps d'amélioration de la dyspnée, leur responsabilité et les résultats biologiques (23,24). A ce jour, toutes les études ont été réalisées dans les établissements hospitaliers. Puisque la gravité d'un épisode de décompensation cardiaque peut varier d'une simple prise de poids possiblement traitée en ajustant les doses de diurétique à un œdème pulmonaire aigu nécessitant une hospitalisation, de nombreux patients sont généralement pris en charge en soins primaires sans nécessiter d'être transférés à l'hôpital. Il semble qu'aucune donnée ne soit disponible au sujet des patients traités exclusivement en soins primaires pour une décompensation cardiaque, que ce soit sur ses causes, ses facteurs pronostiques et son temps d'évolution. Par conséquent, il est nécessaire de connaître les principaux facteurs précipitants de décompensation cardiaque

de patients traités en soins primaires, aussi bien que leur caractéristiques cliniques, leurs comorbidités, le test diagnostique utilisé et leur réponse à un traitement oral optimal. L'étude HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) a pour objectif d'aider les médecins généralistes à identifier les patients insuffisants cardiaques à risque élevé d'hospitalisation ou de mortalité à court terme.

Comme l'intention de cette étude HEFESTOS menée par l'Espagne est de valider un modèle prédictif pour l'ensemble des médecins généralistes d'Europe, les variables prédictives proposées incluront essentiellement des variables cliniques faciles à mesurer et seront évaluées dans le cadre des soins primaires, lesquelles pourront être utiles indépendamment de l'accessibilité aux technologies et aux ressources.

#### **Objectif principal :**

L'objectif principal de cette étude est de développer et valider un modèle prédictif, basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires, pour prédire à court terme (30 jours) le risque d'hospitalisation ou de décès, dans une cohorte de patients insuffisants cardiaques de plus de 45 ans suivis pour une décompensation cardiaque.

#### **Objectifs secondaires :**

Les objectifs secondaires sont les suivants :

1. Identifiez les facteurs précipitants les plus courants de décompensation cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en soins primaires.
2. Déterminer les caractéristiques cliniques associées à l'hospitalisation ou à la mortalité à court terme (30 jours) chez les patients suivis pour une décompensation cardiaque en soins primaires.
3. Déterminer l'incidence cumulée à court terme (30 jours) d'hospitalisation ou de mortalité après un épisode de décompensation cardiaque suivi en soins primaires.

L'étude est effectuée en suivant les principes éthiques inscrits dans la Déclaration d'Helsinki et ses révisions subséquentes (25), ainsi que les Recommandations des bonnes pratiques cliniques (26). Le protocole a été approuvé par le Comité d'Ethique espagnol, et il devait être soumis aux Comités d'Ethique de chaque pays.

## **1.2. Contexte éthique en France**

En France, la recherche est réglementée par un cadre législatif qui a évolué au cours des années.

**En 1964 est signée la Déclaration d'Helsinki** élaborée par l'Association médicale mondiale créée le 18 septembre 1947 (25).

Cette association voit le jour à l'issue du procès de Nuremberg en 1947 où sont apparues les premières réflexions sur la nécessité d'encadrer la recherche biomédicale sur l'homme.

La Déclaration d'Helsinki constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Ce texte constitue le fondement de la notion d'information du patient ainsi que le recueil de son consentement libre et éclairé.

**La déclaration d'Helsinki a été révisée en 1975** à Tokyo (25).

Les modifications notables sont les suivantes : nécessité d'un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant pour avis et conseil ; nécessité d'une déclaration des principes éthiques et du respect des principes contenus dans la Déclaration d'Helsinki révisée ; évaluation initiale des risques et des avantages prévisibles de la recherche pour l'individu qui peut être sain ou malade ; nécessité de la publication des résultats de la recherche.

Elle permet également de compléter le principe du consentement libre et éclairé du patient en donnant au préalable une information complète au patient avec possibilité de se rétracter au cours de l'étude.

La limite de cette déclaration réside dans son caractère non obligatoire. Elle s'apparente plus à une injonction morale qu'à une loi.

**En parallèle est fondée en 1978, une autorité administrative de contrôle indépendante de l'état** dans le cadre de la **loi Informatique et Liberté (LIL) : la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés)** (27). L'objectif de la CNIL est de protéger les données à caractère personnel ainsi que la vie privée et les libertés individuelles ou publiques.

Face au manque d'encadrement législatif sur le plan éthique des études sur les volontaires sains, des recommandations européennes ont été élaborées.

En France, sera créé en **1983** pour la première fois en Europe, un **Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE)** (28) pour les sciences de la vie et de la santé.

**En 1988, la Loi de bioéthique Huriot-Sérusclat** (29) est venue combler un vide juridique rendant les principes établis par la Déclaration d'Helsinki, obligatoires. En effet elle régleme pour la première fois l'organisation de la recherche en France, et définit un cadre aux recherches interventionnelles autour de la notion de bénéfice individuel direct ou indirect. Elle encadre la création du **Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)** (30) pour la protection des personnes incluses dans la recherche. Elle introduit également le devoir d'information et de recueil du consentement écrit. Cette loi concerne tous les essais, publics ou privés, ou expérimentations pratiquées sur les êtres humains en vue du développement des connaissances biologiques et médicales.

En **août 2004**, des changements législatifs importants ont eu lieu.

Tout d'abord, la loi promulguée le **6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel** (31) apporte les modifications suivantes à la loi de 1978 :

- Utilisation d'une nouvelle terminologie: « les données nominatives de personnes physiques» deviennent «les données à caractère personnel».
- Ces données doivent remplir certains critères : collection et traitement loyaux et licites pour des finalités déterminées, données adéquates, pertinentes et non excessives face à leur finalité, données exactes, complètes et mises à jour, respect du délai de conservation des données.
- Obligation de consentement au recueil des données
- Obligation d'information renforcée.
- La LIL prévoit deux régimes de traitement des données en fonction de leur caractère sensible ou non à savoir une déclaration des fichiers relatifs à des données anodines ou une demande d'autorisation auprès de la CNIL pour les données jugées sensibles telles que les données de santé.
- Augmentation des pouvoirs de contrôle de la CNIL.
- Autorisation de la libre circulation des données dans les états membres de la Communauté Européenne.
- Nomination d'un Correspondant Informatique et Libertés (CIL), représentant de la CNIL au sein d'une entreprise privée ou publique. Ce dernier a plusieurs missions :
  - Véhiculer la culture de la protection des données personnelles,
  - Vérifier la bonne application de la loi au sein des organismes,
  - Informer et conseiller,
  - Rendre des rapports auprès de la CNIL,
  - Il se substitue aux déclarations normales et simplifiées, sans pour autant dispenser l'entreprise de demande d'autorisation auprès de la CNIL.

Aussi, **la loi bioéthique du 6 août 2004** (32), porte sur les points suivants : le clonage, la recherche sur l'embryon, le don d'organe et permet la création de **l'Agence de la Biomédecine** (33).

**Enfin, la loi de Santé Publique promulguée le 9 août 2004** (34), transpose en droit français la directive européenne 2001-20/CE (35). Elle est à l'origine des modifications suivantes :

- L'évaluation du rapport bénéfice-risque remplace la notion de bénéfice individuel
- l'obligation d'un consentement explicite et préalable du patient ou de son représentant légal avant de commencer la recherche. Les différentes catégories de personnes ne pouvant donner leur consentement sont définies : mineurs, personnes atteintes de maladies neurodégénératives démentielle, patients pris en charge en urgence...
- l'élargissement du rôle du CCPPRB qui cesse d'être consultatif et devient **le Comité de Protection des Personnes dans la Recherche (CPPR ou CPP)** (36).
- La demande d'autorisation de l'essai auprès du CPP et de **l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)**. **A noter que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)** créée par la loi du 29 décembre 2011 (37) remplace **l'AFSSAPS** depuis le 1<sup>er</sup> mai 2012, dont elle a repris le rôle avec des responsabilités et des missions nouvelles.
- L'introduction d'une procédure allégée pour « les recherches portant sur les soins courants ».
- L'amplification des missions et des responsabilités des promoteurs.

Cette transposition en droit français n'est devenue réellement effective que le 27 avril 2006 par la mise en application du décret n°2006-477 du 26 avril 2006 (38).

Entre temps, la communauté internationale par l'intermédiaire de la Conférence générale de **l'Organisation des Nations unies pour l'Education, la Science et la Culture (UNESCO)** a adopté par acclamation la **Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme** en **octobre 2005** (39). Pour la première fois dans l'histoire de la bioéthique, les

Etats Membres se sont engagés à respecter et à appliquer les principes fondamentaux de la bioéthique énoncés dans un seul et même texte.

Dans le but d'harmoniser les procédures issues des trois lois d'août 2004, et renforcer la protection des personnes se prêtant à des recherches en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, a été publiée au Journal Officiel **le 5 mars 2012**, la **loi relative aux « recherches impliquant la personne humaine » (RIPH), dite Loi Jardé (40)**.

Elle regroupe différents types d'essais dans une seule catégorie : « les recherches impliquant la personne humaine », et donc encadre tous les essais concernant la personne humaine du moment « qu'elles contribuent au développement des connaissances biologiques et médicales ». Trois catégories de « recherches impliquant la personne humaine » sont distinguées dans la loi Jardé selon la notion clé de « risque encouru » par le participant selon l'article L. 1121-1 du Code de la Santé publique (CSP) (41) :

- « **1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle** ».

Ce sont les recherches qui comportent une intervention à risque pour le participant et inhabituelle. Elles concernent les études portant sur les médicaments, les autres produits de santé (mentionnés à l'article L.5311-1 du CSP (42)) et les études ne portant pas sur des produits de santé (recherches sur les denrées alimentaires par exemple). Ce sont les recherches appelées anciennement : « biomédicales ». La loi Jardé impose un consentement libre, éclairé et écrit.

- « **2° Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales**, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM ».

Elles regroupent les études incluant l'emploi de produits de santé dans des conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvement

veineux sanguin, imagerie non invasive par exemple). Ce sont les recherches appelées anciennement : « recherches visant à évaluer les soins courants ». La loi Jardé impose un consentement exprès écrit ou oral.

- « **3° Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance**».

Ce sont les recherches dites observationnelles. Elles ne comportent aucun risque ni contrainte. La loi Jardé n'impose pas de consentement mais une information et une déclaration de non opposition à l'étude.

La loi Jardé a été modifiée par ordonnance **le 16 juin 2016** (43). Puis le décret d'application de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) a été **publié le 17 novembre 2016** au Journal Officiel (44) . Il est entré en application **le 18 novembre 2016**. Il fait suite à la publication du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (45) qui ne prend pas en compte les recherches non interventionnelles et qui abroge la directive européenne de 2001.

Ce décret précise les modalités de réalisation des recherches impliquant la personne humaine. Il précise notamment :

- les définitions applicables aux différentes catégories de recherche, avec la codification des recherches non interventionnelles ;
- le fonctionnement des CPP qui intègre dans leur champ d'intervention les recherches non interventionnelles dites observationnelles impliquant des personnes en les séparant de celles qui ne portent que sur des données, leur rôle s'est alors diversifié et amplifié ;
- le fonctionnement de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH), placée auprès du ministre de la Santé afin

d'harmoniser le fonctionnement de ces comités jugé très inégal, et afin de mieux les coordonner,

- les règles applicables en matière de vigilance.

Les dernières modifications ont été publiées en **février** puis avec **le décret du 9 mai 2017** (46) qui fixe le contenu d'une catégorie de recherche « hors du champ de la loi Jardé » ne nécessitant ni l'accord du CPP, ni l'avis ou l'autorisation de l'ANSM.

Cette loi permet également de répondre enfin aux besoins de la **communauté académique**, les revues scientifiques ayant des contraintes éditoriales. En effet, l'approbation éthique d'une étude est toujours nécessaire à sa publication quel que soit le journal.

### **Objectif de notre travail de thèse :**

L'objectif de notre thèse était de lancer l'étude pour la France. D'une part, faire les demandes d'autorisations notamment éthiques afin d'être conforme à la réglementation française concernant les études non interventionnelles. D'autre part, participer au recrutement des médecins et aux inclusions des patients.

Nous présenterons le parcours éthique pour la réalisation d'une étude non interventionnelle prospective en soins primaires à Clermont-Ferrand.

## **2. MATERIELS ET METHODES**

### **2.1. Matériels et méthodes de l'étude HEFESTOS**

La première étape de ce travail a été la traduction du protocole, initialement en anglais (annexe 1).

#### **2.1.1. Validation de cette étude multicentrique**

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, prospective, multicentrique, dans laquelle des patients présentant des signes cliniques de décompensation cardiaque seront suivis pendant 30 jours en soins primaires afin d'évaluer l'hospitalisation ou la mortalité à court terme.

1. La cohorte de dérivation a été constituée de patients insuffisants cardiaques recrutés par plus de 20 médecins généralistes installés dans la ville de Barcelone.
2. La cohorte de validation interne: la population recrutée provenait de la même zone géographique que la cohorte de dérivation.
3. La population de validation externe provient des autres pays européens participants dont la France.

Étant donné que les systèmes de santé sont différents dans les pays participants, étaient considérées comme soins primaires toutes les consultations réalisées par les médecins généralistes (y compris dans les maisons médicales de garde) hors d'un établissement hospitalier.

Afin de pouvoir généraliser les résultats au territoire européen, tous les pays européens étaient invités à participer. L'Espagne, la France, la Slovénie, l'Irlande, l'Italie, la Hongrie, la

Bulgarie et l'Allemagne ont accepté de participer via l'European General Practice Research Network (EGPRN).

### **2.1.2. Population de l'étude**

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque inclus dans l'étude doivent consulter en soins primaires : consultations réalisées en ambulatoire par un médecin généraliste ou dans des maisons médicales de garde pendant la permanence de soins.

#### **Critères d'inclusion:**

Patients âgés de 45 ans ou plus avec un diagnostic connu d'insuffisance cardiaque dans leur dossier médical et une décompensation cardiaque diagnostiquée dans les établissements de soins primaires au moment de l'inclusion.

**La décompensation est définie** par la présence d'au moins un des symptômes cliniques suivants :

- Une aggravation de la dyspnée selon les critères de la New York Heart Association (NYHA).
- Une prise de poids de plus d'un kilogramme sur une période de 24 heures ou supérieure à deux kilogrammes sur une période maximum de 72 heures.
- Une augmentation des œdèmes des membres inférieurs (signalée par le patient, l'aidant ou le médecin)

#### **Critères d'exclusions:**

1. Les patients atteints d'une maladie psychiatrique sévère ou d'une déficience cognitive sévère, incapables de donner leur accord au protocole d'étude.
2. le refus de participer à l'étude.

3. Les patients adressés directement à l'hôpital (non vus en soins primaires). Par contre un patient vu en consultation de médecine générale et adressé le jour même à l'hôpital pour sa décompensation, peut être inclus.

4. Les patients hospitalisés au cours des 30 jours précédents.

Chaque patient sera suivi 30 jours après l'épisode de décompensation.

Pour la partie espagnole, il a été prévu d'inclure dans l'étude les patients pendant une période de deux ans, de décembre 2014 à décembre 2016, et jusqu'en 2019 pour les autres pays d'Europe.

### **2.1.3. Collecte des données**

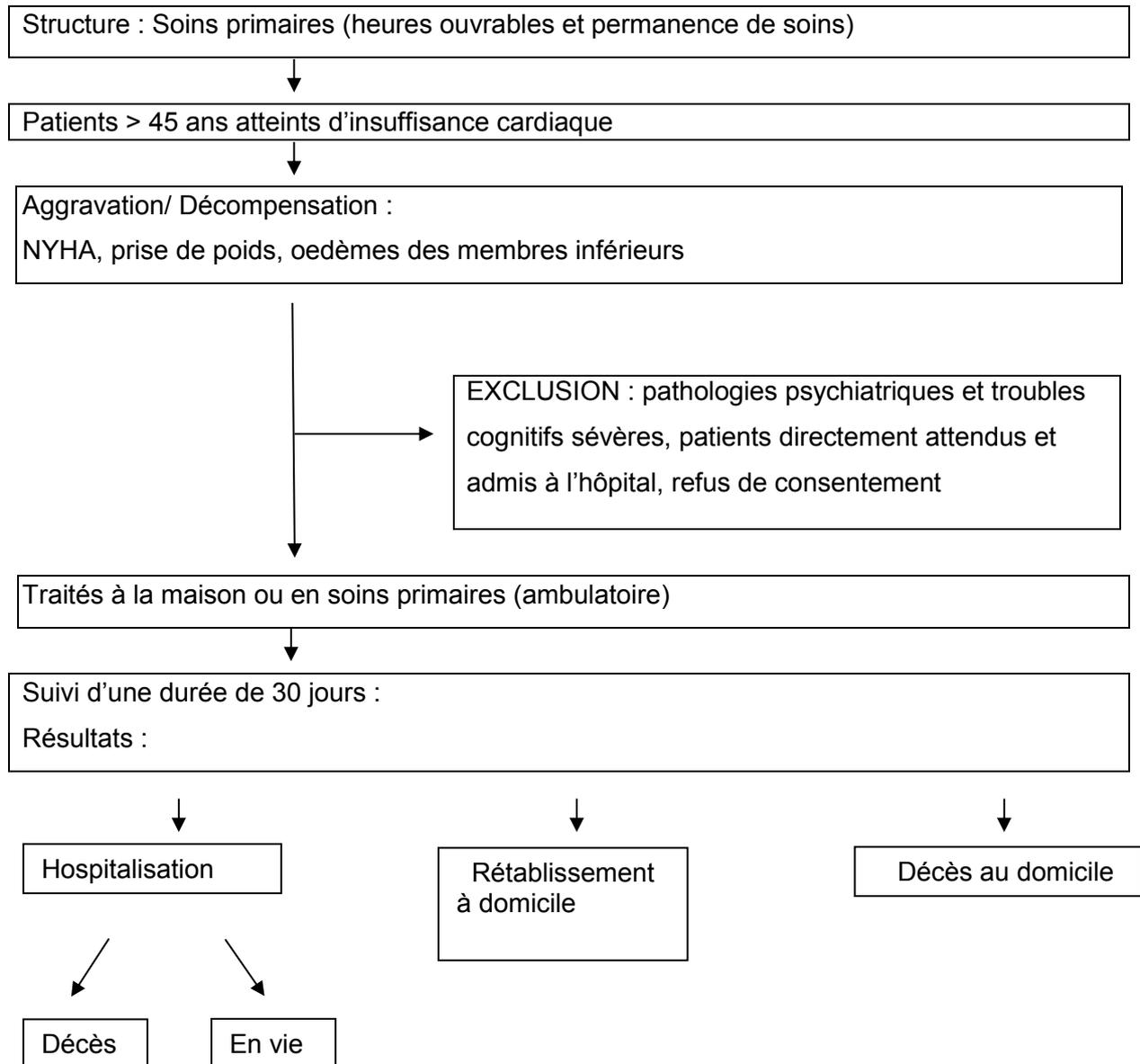
#### Sources d'information :

Les données sont obtenues par :

- le dossier médical du médecin généraliste
- le courrier de l'hôpital si il y a eu hospitalisation

Le médecin doit remplir un questionnaire (annexe 2) qu'il transmet à l'investigateur principal de son pays. Les données sont ensuite saisies par chaque pays participant puis sont ensuite traitées en Espagne à l'Institut de Recherches en Soins Primaires de Barcelone, par le Dr Miguel-Angel MUNOZ, promoteur de la recherche européenne.

#### 2.1.4. Flow Chart



#### 2.1.5. Données recueillies

Chaque médecin généraliste traite chaque patient en suivant les recommandations cliniques de son pays, sans changer ses habitudes. Comme expliqué précédemment dans le flow

chart, les patients pourront retourner au domicile, ou bien être adressés dans un service médical d'urgences suite au diagnostic de décompensation cardiaque fait par le médecin généraliste.

Les données concernant le devenir du patient trente jours après la consultation (hospitalisation ou décès) sont recueillies par les médecins et transmises à l'investigateur principal. Elles sont détaillées dans l'annexe 2.

#### **2.1.6. Taille de l'échantillon en France**

Le nombre de patients nécessaires par pays pour valider le modèle est de 50 patients.

### **2.2. Définition du type d'étude et du cadre éthique**

Comme présenté ci-dessus, il s'agit d'une étude observationnelle, de cohorte, prospective, multicentrique.

Le Département de Médecine Générale (DMG), rattaché à l'Université Clermont Auvergne (UCA), est le promoteur de l'étude pour la partie française.

Pour déterminer si l'étude entre dans le cadre de la loi Jardé, nous nous sommes appuyées sur la figure ci-dessous (figure 1), qui décrit les démarches réglementaires en fonction du type d'étude dans le cadre de la loi Jardé.

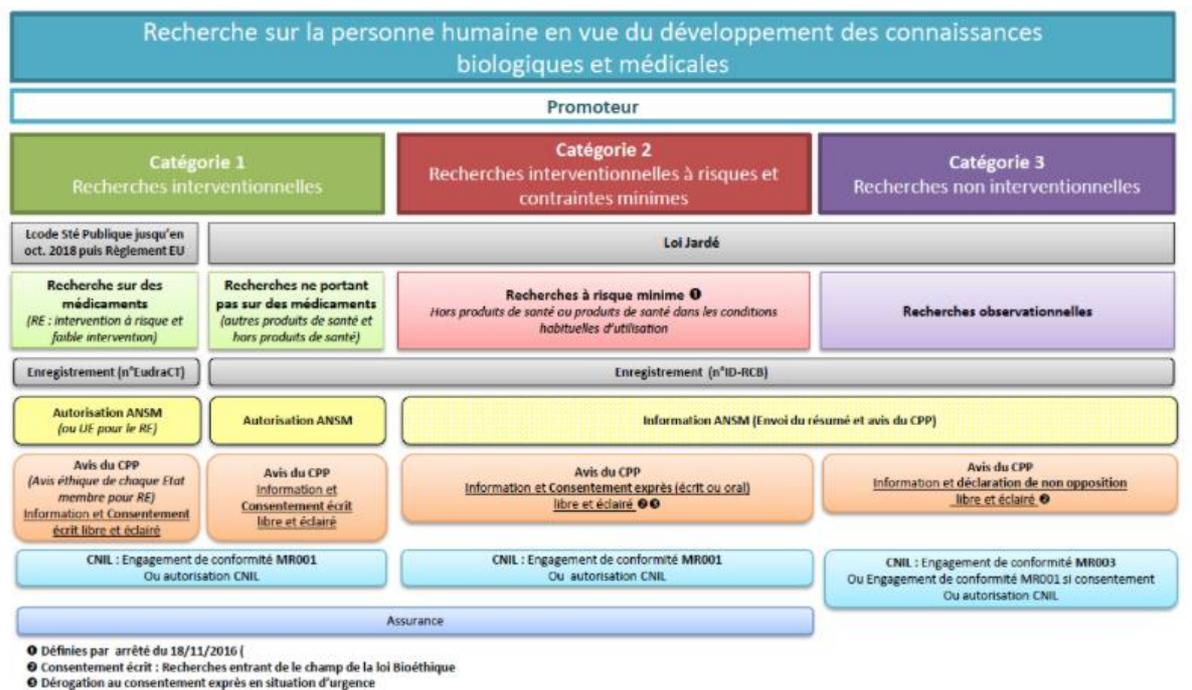
Cette étude ne fait pas partie de la catégorie 1 qui concerne les Recherches Interventionnelles (RI) car notre étude ne porte pas sur des médicaments, un dispositif médical, un produit cosmétique, un tatouage, un produit biologique, ou une étude hors produit de santé.

Cette étude ne fait pas partie non plus de la catégorie 2 qui concerne les RI ne comportant que des Risques et des Contraintes Minimales (RCM) et qui ne portent pas sur des médicaments, car nous n'utilisons pas un produit de santé et ne réalisons aucun acte même peu invasif (imagerie, prélèvements sanguins,...).

Cette étude ne fait pas partie non plus des trois cas particuliers suivants : «les interventions et consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médico-technique modifiant les modalités d'exercice stipulées dans le code de la santé publique », « les techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales », « les entretiens, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de la prise en charge habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle ».

En revanche nous pouvons faire partie de la catégorie 3 soit les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

**Figure 1 :** Démarches réglementaires en fonction du type d'étude dans le cadre de la loi Jardé (source : inserm (47))



Du fait de la publication très récente de cette loi Jardé, nous avons demandé différents avis auprès de plusieurs instances (Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE), DMG). Il nous est confirmé après discussion que notre étude s'inscrit dans le cadre de la loi

Jardé étant donné qu'il est demandé dans le protocole espagnol l'obtention du consentement éclairé et écrit du patient participant à l'étude. Nous devons donc saisir le CPP dans le cadre de la loi Jardé (cf Figure 1).

Cette étude en soins primaires étant réalisée dans le cadre du DMG rattaché à l'UCA, nous n'avons pas sollicités le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) pour faire ces démarches.

### **2.3. Mise en place de l'étude en Auvergne**

Nous avons utilisé la liste de médecins généralistes inscrits comme Maîtres de Stage Universitaires (MSU) au DMG de l'UCA.

Nous avons décidé de restreindre notre échantillon de médecins contactés aux MSU recevant un interne sur le semestre de mai à octobre 2018 afin que les internes aident les MSU dans les inclusions et la saisie des données.

Les MSU ont été informés dans un premier temps par une lettre du lancement du projet, envoyée par mail, leur présentant le projet d'étude et leur demandant s'ils acceptaient de participer. Les internes en stage de premier niveau en médecine générale ou en Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoires supervisé (SASPAS), ont également été informés du projet par mail. En effet, il a été décidé avec le DMG de faire participer activement les internes, ceci leur permettant de développer leur expérience dans le domaine de la recherche en ambulatoire mais aussi dans le but de limiter une charge de travail supplémentaire non rémunérée pour les médecins.

Dans un deuxième temps, les MSU et les internes ont été contactés par téléphone par une étudiante (Clémence Goetz) en master 1 « science du médicament », en stage au DMG, pour recruter par téléphone les médecins et augmenter le taux de participation.

Une fois que les MSU ont donné leur accord, un « pack médecin » leur a été envoyé. Ce pack a été constitué par nous-mêmes (CG et AG) et Clémence Goetz.

Il comprend :

- un post-it rappelant les trois critères d'inclusions (patient âgé d'au moins 45 ans, insuffisance cardiaque connue, décompensation vue en soins primaires) ;
- un mémo des différentes variables à évaluer lors de la consultation, pour ne rien oublier ;
- une affiche pour la salle d'attente afin d'informer les patients de la participation du médecin à l'étude ;
- la lettre d'information aux patients avec le formulaire de non opposition à garder par le patient une fois signé et daté, en notant dans le dossier médical que l'information individuelle écrite et orale a été donnée (annexe 3);
- le questionnaire de recueil de données à remplir par le médecin/ l'interne, avec une partie à remplir à l'inclusion et une dernière petite partie « Résultats » à remplir 30 jours plus tard. Ce questionnaire est scanné et envoyé par mail à l'investigateur principal à chacune de ces deux étapes (annexe 2).

L'étudiante en master 1 a relancé les MSU ayant accepté de participer à l'étude tous les 10 jours, par mail, et leurs internes, par téléphone, pour augmenter le recrutement des patients, sur les mois de juin et juillet 2018.

Nous avons pris le relai et avons poursuivi les relances téléphoniques, en appelant essentiellement les internes. Nous leur rappelions l'objectif de l'étude, les critères d'inclusion, la nécessité de nous envoyer le questionnaire au moment de l'inclusion puis trente jours plus tard pour le devenir du patient, et vérifions qu'ils avaient bien tous les documents nécessaires. Les MSU ont été relancés par le Dr VAILLANT-ROUSSEL.

## **3. RESULTATS**

### **3.1. Parcours éthique**

#### **3.1.1. Saisie du CPP dans le cadre de la loi Jardé**

La soumission au CPP est obligatoire dans le champ de la loi Jardé. Dans ce cadre, un promoteur doit être désigné ; pour l'étude HEFESTOS, c'est l'UCA.

Ces démarches doivent être effectuées préalablement au recrutement des médecins et à l'inclusion des patients.

Voici les différentes étapes.

##### **3.1.1.1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM): obtenir un numéro d'enregistrement**

Avant de constituer le dossier de demande d'autorisation de recherche auprès du CPP, il a fallu obtenir un numéro d'enregistrement pour celle-ci sur le site internet de l'ANSM.

Ce numéro d'identification unique est destiné à enregistrer chaque recherche réalisée en France. Il est également dénommé « **numéro ID-RCB** ».

Pour ce faire, nous avons suivi la procédure décrite sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php>., dans la rubrique « Activités > Gérer les essais cliniques > Essais cliniques > Obtenir un numéro d'enregistrement ».

En attendant la mise à jour de cette interface vis-à-vis des nouvelles catégories de recherche déterminées par la loi Jardé, pour les recherches de catégories 2 et 3, il faut sélectionner « autres recherches biomédicales » dans le menu déroulant de la question « type RCB ».

L'Université Clermont Auvergne obtient alors un numéro ID-RCB par retour de mail.

### **3.1.1.2. Pièces du dossier à constituer pour le CPP**

Nous avons eu des difficultés à trouver la totalité des pièces constitutives du dossier à envoyer.

Nous avons rempli initialement les formulaires de l'ANSM « dossier de demande d'autorisation auprès de l'ANSM ou de demande d'avis au CPP pour une recherche mentionnée au 1 ou au 2 de l'article L.1121-1 du code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique » et le « courrier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1 de l'article L.1121-1 du code de la santé publique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du même code ». Ils sont disponibles au lien suivant : [https://www.anism.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Essais-cliniques-ne-portant-pas-sur-des-produits-de-sante/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Essais-cliniques-ne-portant-pas-sur-des-produits-de-sante/(offset)/0).

Nous avons envoyé ces formulaires par mail à l'ANSM à l'adresse suivante : [aec@anism.sante.fr](mailto:aec@anism.sante.fr), comme expliqué sur ces documents.

Du fait de l'absence totale de réponse à notre demande, nous avons recontacté l'ANSM par mail qui nous a répondu que seuls l'avis du CPP et le résumé du protocole devait leur être envoyé pour information à l'ANSM.

En fait, un interlocuteur à l'ANSM nous a expliqué que pour les RIPH de type 2 et 3, l'ANSM n'intervient pas mais c'est uniquement le CPP qui donne son avis. Le CPP est un organisme totalement indépendant de l'ANSM, l'ANSM est une agence appartenant à l'état et est gérée par le ministère de la santé. L'ANSM enregistre seulement le projet d'étude.

Ces RIPH de catégories 2 et 3 nécessitent, après avis favorable du CPP, une simple information à l'ANSM (via l'envoi de l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole à l'adresse mail suivante : [aec@anism.sante.fr](mailto:aec@anism.sante.fr)).

Les formulaires que nous avons remplis pour demande d'avis à l'ANSM étaient en fait destinés aux RIPH de type 1 et 2, ne devant pas porter sur des produits mentionnés à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique.

Finalement nous avons contacté un Attaché de Recherche Clinique (ARC) du CHU pour nous éclairer sur les pièces à joindre au dossier.

Les pièces constitutives du dossier HEFESTOS pour soumission au CPP (RIPH de type 3) sont les suivantes :

1. Le protocole de la recherche, daté et comportant un numéro de version (annexe 1),
2. Le résumé du protocole rédigé en français daté et comportant un numéro de version (annexe 4);
3. Le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche, rédigé en français et comportant un numéro et une date de version (annexe 3);
4. Le cahier d'observation de l'étude et/ou questionnaires (annexe 2);
5. La liste des investigateurs, les curriculum vitae du ou des investigateurs (datés et signés avec n°RPPS);
6. La description de l'utilisation (exclusive ou non) le cas échéant, de données extraites de systèmes d'information existants ou de bases d'étude déjà réalisées;
7. Origine et nature des données nominatives recueillies, le cas échéant; la justification du recours à celles-ci; le mode de circulation des données, les destinataires des données personnelles traitées; la durée de conservation des données; le cas échéant le transfert de données en dehors de l'UE (annexe 8);
8. Le cas échéant, la déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (MR001 ou MR003 selon qu'il s'agit respectivement d'un recueil de consentement ou d'une non-opposition du patient) (annexe 7).
9. Le formulaire de demande d'avis complété, destiné au CPP, figurant dans l'arrêté du 23 février 2017 modifiant l'arrêté du 2 décembre 2016, fixant le contenu, le format,

et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique (NOR :AFSP1705902A) (annexe 5).

### **3.1.1.3. Obtenir la désignation aléatoire d'un CPP par le site Volontaires Recherches Biomédicales (VRB)**

D'après la loi Jardé, la désignation du CPP compétent à l'étude de tout dossier de recherche, se fait de manière aléatoire par tirage au sort (article L.1123-6 du CSP (48)).

Pour obtenir cette désignation aléatoire du CPP, nous nous sommes connectées sur la plateforme internet VRB (Volontaires Recherches Biomédicales) pour y créer un compte promoteur. L'adresse mail est la suivante : <https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/addUserPromoteurBuilder.do>.

Sur une page dédiée du site VRB, nous avons demandé la désignation d'un CPP par tirage au sort. Un message électronique nous a été envoyé pour confirmation de lecture et ainsi obtenir le nom du CPP tiré au sort sous 48h. La date et l'heure de confirmation de lecture sont enregistrées par le site internet. Le nom du CPP tiré au sort est consultable à tout moment. Il nous a aussi été envoyé par mail.

Nous devons alors adresser notre dossier de demande d'avis sans délai au CPP désigné.

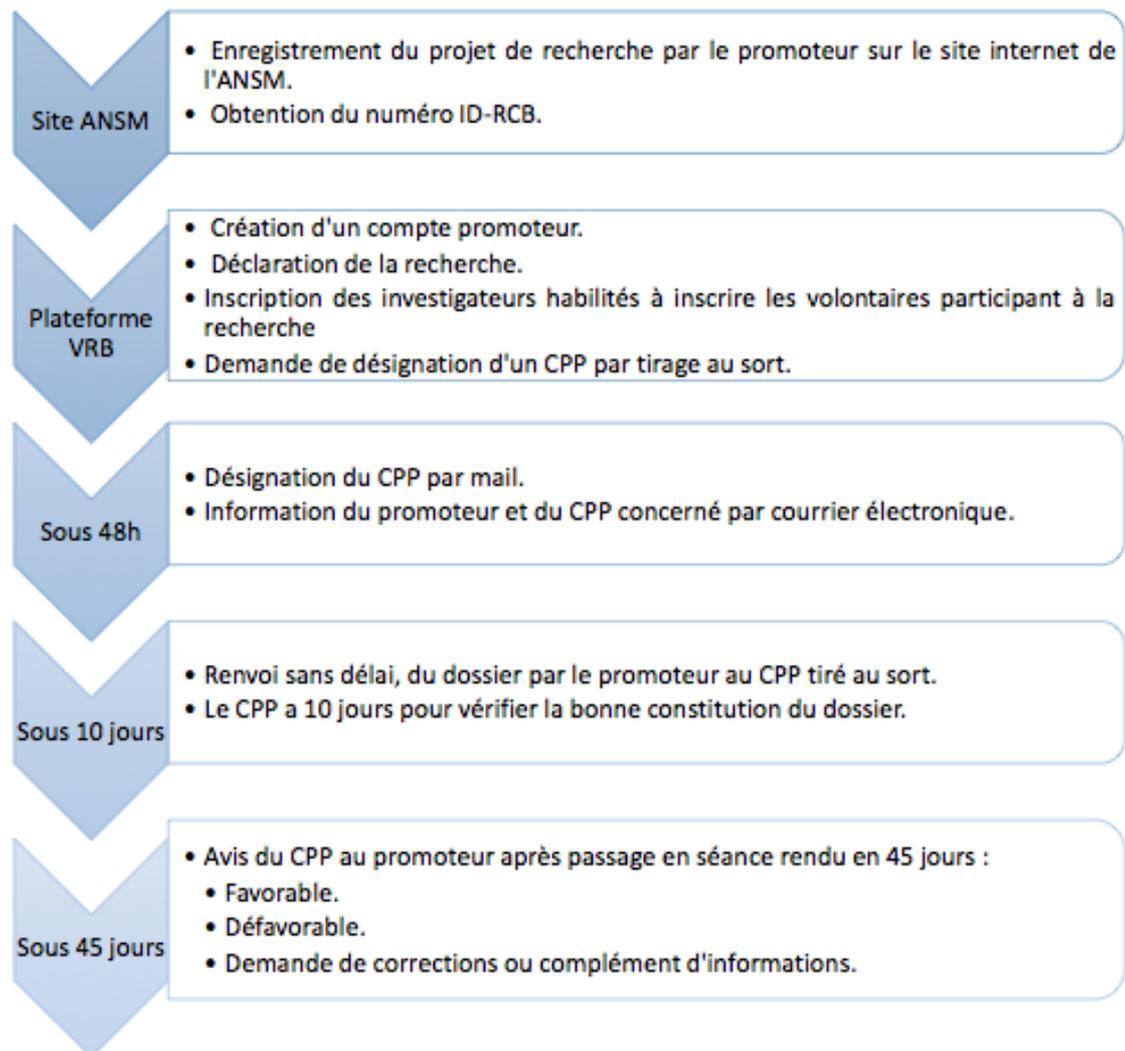
On ne peut demander la désignation d'un CPP qu'une seule fois par projet de recherche. La procédure de demande d'avis auprès du CPP est détaillée dans la figure 2.

Dans notre dossier, il manquait la déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence par la CNIL. En cas de non-réception immédiate d'un dossier complet, la demande est annulée.

Nous avons alors pris contact auprès de la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU pour avoir des informations sur le dossier CNIL.

**Figure 2 :** Les étapes de demande d'avis auprès d'un CPP, pour une RIPH de catégorie

3 (49)



### **3.1.2. Redéfinition éthique de l'étude HEFESTOS : démarches éthiques des études non interventionnelles prospectives hors loi Jardé**

#### **3.1.2.1. Révision du cadre éthique**

Nous avons un doute quant à la pertinence de la nécessité du consentement du patient dans l'étude HEFESTOS.

Or, le consentement est nécessaire que pour la méthodologie de référence MR001 de la CNIL (50). Pour rappel, la MR001 encadre « les recherches interventionnelles ou biomédicales, comprenant les recherches à risques et contraintes minimales, les essais cliniques de médicaments et les recherches nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques ». L'étude HEFESTOS ne rentre pas dans ce cadre-là donc le consentement du patient n'est pas requis dans le cadre de la législation française. Il est seulement requis le recueil de la non opposition du patient, donc la méthodologie de référence MR003 (51).

La méthodologie de référence MR001 concerne obligatoirement des études dans le cadre de la loi Jardé, autrement dit, toute étude nécessitant l'obtention du consentement du patient rentre obligatoirement dans le champ de la loi Jardé (ce qui implique le tirage au sort du CPP, etc...).

Par contre, la méthodologie MR003 peut concerner des RIPH de catégorie 3 dans le cadre de la loi Jardé, mais aussi des études non interventionnelles hors loi Jardé.

**Ce changement nous a amené à réévaluer le cadre de l'étude : rentre-t-elle bien dans le cadre de la loi Jardé ou est-elle hors loi Jardé ?**

Pour trancher nous avons demandé des avis consultatifs au CHU auprès d'ARC et auprès de la DRCI.

Selon eux, l'étude HEFESTOS ne rentre pas dans le cadre de la loi Jardé car :

- même si les données sont recueillies de façon systématique et prospective, ces données sont habituellement nécessaires à la pratique de soins, et collectées avec des outils habituellement utilisés dans le cadre des pratiques de soins. Dans ce contexte, cette étude peut être requalifiée en « travaux évaluant les procédures de soins ».

- nous ne sollicitons pas le patient directement. En effet, le questionnaire est rempli par le médecin qui recontacte, si besoin, lui-même le patient un mois après son inclusion pour connaître son devenir. L'investigateur n'a aucun contact avec le patient.

L'étude HEFESTOS est une recherche prospective.

Pour cette étude, il s'agit de données recueillies en routine ne modifiant pas la prise en charge des patients. Ce sont des données de santé qui seraient de toute façon recueillies indépendamment de l'étude donc pour laquelle la personne humaine n'est pas impliquée par le recueil de données spécifiques pour la finalité de l'étude. L'étude est de ce fait assimilable à une étude rétrospective (car il suffirait d'attendre pour collecter les données pour qu'elle le soit). Il s'agit donc d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH).

**Nous concluons que l'étude HEFESTOS ne rentre pas dans le cadre de la loi Jardé car elle fait partie des 4 exceptions pour lesquelles il n'est pas nécessaire de soumettre un dossier au CPP par tirage au sort :**

- les recherches qui se limitent au recueil de données rétrospectives issues de dossiers médicaux ou d'autres base de données
- les recherches mobilisant les méthodes des sciences humaines et sociales
- les recherches portant sur l'évaluation de pratiques n'impliquant pas le patient mais uniquement des professionnels à savoir les recherches portant sur les pratiques professionnelles, les recherches descriptives rendant compte du fonctionnement de structures et services existant ; les recherches reposant sur des questionnaires et entretiens auprès des professionnels de santé ; les recherches portant sur les pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.
- les travaux évaluant les procédures de soins.

Nous rectifions donc les démarches nécessaires pour mettre en place l'étude en France, et cette fois **dans le cadre d'une étude non interventionnelle prospective hors loi Jardé.**

### **3.1.2.2. Démarche éthique de l'étude HEFESTOS**

La démarche éthique est simplifiée par rapport aux études RIPH 3 appartenant au champ de la loi Jardé.

En Auvergne, il nous a suffi de remplir la fiche intitulée « **Résumé du projet d'étude soumis à évaluation éthique du CPP Sud Est VI (projet ne relevant pas d'une soumission CPP au titre des « recherches impliquant la personne humaine »)** ».

Nous avons récupéré ce fichier auprès de la DRCI du CHU de Clermont-Ferrand.

Notre demande complétée est présentée en annexe 6.

Pour un dossier complet, nous avons joint à cette fiche le protocole de l'étude (annexe 1 et 2), ainsi que la lettre d'information au patient (annexe 3).

Il est à envoyer à Véronique VIGERIE du CPP Sud-Est VI localisée au CHU, au courriel suivant : [cpp-sudest6@chu-clermontferrand.fr](mailto:cpp-sudest6@chu-clermontferrand.fr) (téléphone : 04 73 75 10 73 et fax : 04 73 75 10 69).

Nous avons soumis l'étude au comité éthique du CPP Sud-Est VI au mois de mars 2018 et nous avons reçu l'accord du comité éthique le 25 mai 2018.

## **3.2. Autorisation de la CNIL**

L'engagement de conformité MR003 concerne une non-opposition du patient pour participer à la recherche.

Avant d'inclure un patient dans l'étude, et après avoir vérifié les critères d'inclusion et d'exclusion, on se doit d'informer le patient ou son représentant légal sur la possibilité de participer à l'étude. Il lui est expliqué tous les détails de l'étude et l'on s'assure que le patient a bien compris que même si il ne souhaite pas s'engager dans la procédure, il recevra les

meilleurs soins possibles, et sa relation avec son médecin n'en sera en aucun cas endommagée.

L'information individuelle des patients est obligatoire, c'est pourquoi nous avons écrit une lettre d'information avec un formulaire de non-opposition à dater et faire signer, qui sont remis à chaque patient (annexe 3). Ce dernier devra conserver ce formulaire et le médecin doit le noter dans le dossier médical.

En ce qui concerne l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), notre interlocutrice principale au sein de l'UCA est Sandra DEPLANCHE, elle est la Correspondante Informatique et Libertés (CIL) pour l'UCA.

Sandra DEPLANCHE nous a fourni les documents nécessaires et à remplir pour la méthodologie de référence MR003 (recueil de la non-opposition du patient) :

- Le document MR003 qui regroupe: les responsables de traitement concernés, les objectifs poursuivis par le traitement, les données personnelles concernées, la durée de conservation des données, les destinataires des données, une partie concerne l'information des personnes, le respect des droits « informatique et libertés », la sécurité et la confidentialité. Dans le cadre de la partie sur la sécurité des données, une grille d'étude des risques doit être réalisée. (annexe 7)
- La fiche du registre CIL de l'UCA, qui est un tableau reprenant les principaux points du protocole. (annexe 8)

Nous avons rencontré Mme DEPLANCHE à plusieurs reprises pour remplir ces documents. En effet, elle effectuait pour la première fois cette méthodologie de référence MR003.

Elle s'est intéressée au parcours de données de l'étude pour la branche française de l'étude HEFESTOS. L'accès aux données intervient en application de dispositions légales ou réglementaires spécifiques.

Seul le médecin généraliste peut conserver le lien entre l'identité codée des personnes se prêtant à la recherche et leur(s) nom(s) et prénom(s).

Le médecin généraliste doit remplir le questionnaire avec les données du patient qui sont issues de son dossier médical et de la consultation pour décompensation cardiaque, tout en respectant la pseudonymisation des données, à savoir : les 2 premières lettres du pays soit FR, l'initiale du nom du médecin, l'année de naissance du patient, et les 2 premières lettres du nom du patient. C'est le médecin généraliste qui pseudonymise les données.

Ces données sont ensuite directement transmises au Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL, responsable du traitement des données en France, au DMG de Clermont-Ferrand, appartenant à l'UCA.

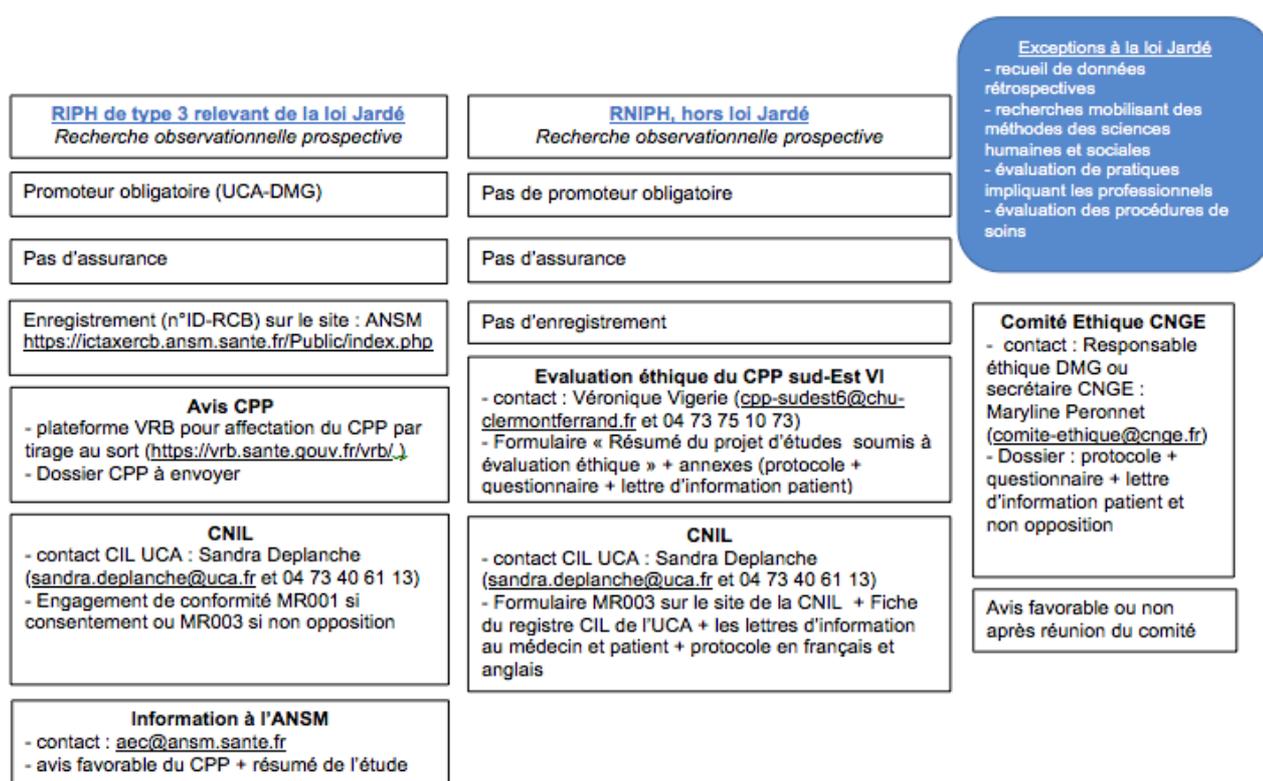
Les personnes accédant aux données sont soumises au secret professionnel. Elles relèvent du responsable de traitement en France (Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL), et des centres participants à la recherche : les données pseudonymisées sont rentrées et centralisées sur la plateforme informatique spécifique par le Dr VAILLANT-ROUSSEL puis traitées en Espagne à l'Institut de Recherches en Soins Primaires de Barcelone, par le Dr Miguel-Angel MUNOZ, promoteur de la recherche européenne.

Ainsi, nous avons pu envoyer à Sandra DEPLANCHE le dossier CNIL complet qui comprenait :

- le protocole en anglais
- le protocole en français (annexe 1)
- le document MR003 (annexe 7)
- la fiche du registre CIL de l'UCA (annexe 8)
- la lettre d'information au patient (annexe 3)
- la lettre d'information au médecin (annexe 9)

A partir de là, elle s'est occupée de finaliser le dossier et d'envoyer un récépissé d'avis favorable dans un délai de deux mois.

### 3.3. Diagramme : Etapes du parcours éthique nécessaire aux études observationnelles prospectives dans le champ et hors du champ de la loi Jardé en médecine générale à Clermont-Ferrand avant le 2 juillet 2018



Etapes du parcours éthique nécessaire aux études observationnelles prospectives dans le champ et hors du champ de la loi Jardé en médecine générale à Clermont-Ferrand

**Légende :** RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine ; RNIPH : Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine ; UCA : Université Clermont Auvergne ; DMG : Département de Médecine Générale ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ; CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés ; CIL : Correspondant Informatique et Libertés ; CPP : Comité de Protection des Personnes ; CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

### **3.4. Recrutement des médecins et inclusion des patients dans le cadre de l'étude HEFESTOS**

Sur les 266 MSU inscrits au DMG de l'UCA, 158 médecins recevant un interne ont été contactés par mail. Ils ont ensuite été contactés par téléphone, ce qui a permis d'augmenter le nombre de médecins recrutés. Au total, 61 MSU (soit 38,6%) ont accepté de participer à l'étude tandis que 34 ont refusé (soit 21,5%). Les médecins qui refusaient étaient le plus souvent surchargés. 63 médecins (soit 39,9% des MSU) n'ont pas répondu malgré les relances.

Parmi les médecins ayant accepté de participer, jusqu'ici 15 médecins ont inclus au total 25 patients. Le taux de recrutement par médecin se situe entre 1 et 5 patients avec une moyenne de 1,6 patients par médecin. 66,6% des médecins ont inclus 1 patient, 20% ont inclus 2 patients et un médecin a inclus au maximum 5 patients.

Au cours des relances par mail des médecins et par téléphone des internes, la principale cause de non inclusion de patient était l'absence de diagnostic de décompensation cardiaque au cours de ce semestre d'été.

Aussi, nous nous sommes chargées de stimuler les inclusions de patients auprès des internes et de récupérer les résultats à trente jours pour les patients inclus, ce deuxième envoi avec la partie résultats complétée était en effet souvent omis.

## **4. DISCUSSION**

### **4.1. Résultats principaux**

L'étude HEFESTOS est à notre connaissance, la première étude européenne en médecine générale tentant d'établir un modèle prédictif de mortalité ou d'hospitalisation à court terme chez des patients de plus de 45 ans qui consultent pour décompensation cardiaque, en se basant sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires.

Par rapport à la participation des médecins, 158 médecins ont été contactés par mail et parmi eux, 61 médecins ont accepté de participer à l'étude. Près de 40% des MSU n'ont pas répondu et près de 22% ont refusé de participer à l'étude, constituant un biais de non-réponse malgré l'information initiale des médecins et le fait que les données soient en partie recueillies par l'interne. Au total, 15 médecins ont inclus 25 patients.

Nous avons soumis l'étude au comité éthique du CPP Sud-Est VI au mois de mars 2018 et nous avons reçu l'accord du comité éthique le 25 mai 2018.

Les difficultés rencontrées sur le plan éthique nous ont permis d'élaborer un diagramme décrivant les différentes étapes nécessaires à la mise en place d'une étude observationnelle prospective en médecine générale à Clermont-Ferrand, avec les interlocuteurs correspondants à contacter.

### **4.2. Difficultés éthiques liées au contexte français**

Nous avons débuté la mise en place de l'étude HEFESTOS en France au mois de mai 2017, dans un contexte de changements législatifs importants et brutaux. En effet, la loi Jardé a été modifiée en **mai 2017**, elle a redéterminé la terminologie des recherches.

Initialement la recherche clinique était séparée en deux catégories : les recherches interventionnelles (comprenant les « recherches biomédicales » et les « recherches en soins

courants) et les recherches non interventionnelles. Il faut maintenant parler de « recherches impliquant la personne humaine » (comprenant les recherches interventionnelles mais aussi des recherches non interventionnelles) et de « recherches non impliquant la personne humaine » (uniquement non interventionnelles). Ainsi, les recherches non interventionnelles rentrent dans le champ d'application des CPP.

Les CPP ne sont plus sélectionnés dans l'inter-région de l'investigateur principal de l'étude comme c'était le cas avant, mais tirés au sort. Ce tirage au sort a pour but de mieux répartir les demandes sur le territoire français, et de traiter les demandes de façon impartiale par les CPP. Il était réalisé jusqu'à présent via le site internet du fichier VRB, et le dossier de soumission devait être envoyé au CPP désigné sans délai.

Le numéro ID-RCB qui était auparavant utilisé pour les demandes d'autorisation portant sur les recherches biomédicales doit à présent être demandé pour toutes les recherches portant sur la personne humaine qu'elle soit interventionnelle ou non, puisque ce numéro est nécessaire pour le tirage au sort du CPP (52). Celui-ci a 10 jours maximum pour vérifier la bonne constitution du dossier. Il a ensuite 45 jours maximum pour étudier le dossier du promoteur et lui rendre son avis.

Depuis le 2 juillet 2018, un Système d'Information des Recherches Impliquant la Personne Humaine (SI RIPH) (53) dédié au secrétariat de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) doit simplifier la procédure. Le numéro d'enregistrement de l'étude doit être attribué par ce système d'information qui fera aussi le tirage au sort. Ce système devient alors l'unique interface d'échange avec les CPP (54). En effet, les missions de la CNRIPH sont les suivantes : coordonner et harmoniser le fonctionnement des CPP au moyen de recommandations ; réunir les CPP au moins une fois par an ; donner son avis sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive des CPP ; diffuser à l'ensemble des CPP pour information les avis favorables et les analyser en vue d'élaborer des recommandations ; élaborer le référentiel

d'évaluation des CPP et organiser leur évaluation ; élaborer un programme de formation des membres des CPP (52).

Alors que la définition des recherches rentrant dans le cadre des RIPH de catégorie 1 et de catégorie 2 est plus explicite, il apparaît une confusion majeure dans la définition des RIPH de catégorie 3 et des RNIPH qui sont difficiles à distinguer. Comment faire la différence entre une RIPH de type 3 (recherche non interventionnelle dans laquelle tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance) et l'étude HEFESTOS, qualifiée en RNIPH, car elle fait partie de l'une des exceptions de la loi Jardé. Cette exception stipule que les recherches qui se limitent au recueil de données rétrospectives issues de dossiers médicaux ou d'autres bases de données ne nécessitent pas d'avis d'un CPP. Mais elle stipule aussi que pour les données recueillies de façon systématique et de façon prospective, il n'est pas recommandé de saisir un CPP dès lors que les données recueillies sont les données habituellement nécessaires à la pratique des soins et qu'elles sont collectées avec des outils habituellement utilisés dans le cadre des pratiques de soins. Dans ce contexte, il est attendu que les recherches correspondantes soient requalifiées en travaux évaluant les procédures de soins, lesquels ne nécessitent pas d'avis d'un CPP.

Un mail de la Direction Générale de Santé (DGS) aux CPP en date du **10 janvier 2017** (54) lève un peu cette contradiction en affirmant que les recherches qui ne portent que sur des données qu'elles soient rétrospectives ou prospectives, sans retour vers les patients, ne relèvent que du comité d'éthique local, avec une spécificité pour certaines études rétrospectives qui nécessitent également un avis du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES).

Par la suite, l'arrêté du **12 avril 2018** précise les critères de définition des recherches relevant de la catégorie 3 étant donné la confusion qui persistait dans la classification des études observationnelles prospectives... Cet arrêté stipule que désormais tout recueil prospectif non invasif de paramètres comme l'oxymétrie ou des mesures anthropométriques

doit être classé en RIPH de catégorie 3 rentrant dans le cadre de la loi Jardé. Or, l'étude HEFESTOS recueille ces paramètres. Nous avons soumis le dossier au comité d'éthique du CPP local au mois de mars 2018 donc avant la publication de cet arrêté. Si nous avons soumis le dossier après la publication de l'arrêté, l'étude HEFESTOS aurait nécessité un avis du CPP dans le cadre de la loi Jardé. Cela montre la complexité et la confusion du contexte éthique propre à HEFESTOS. De plus, les différentes instances que nous avons sollicitées (DMG, CHU, DRCI, CNGE) ont également eu des difficultés pour définir le type d'étude car l'interprétation de la loi et des textes réglementaires faisait encore l'objet de quelques incertitudes.

#### **4.3. Difficultés éthiques liées à l'adaptation du protocole espagnol**

L'étude HEFESTOS porte sur des données personnelles. La CNIL est l'autorité administrative indépendante chargée de veiller à la protection des données à caractère personnel et au respect de la loi. Respecter les obligations légales de la CNIL suit un parcours indépendant de la sollicitation du CPP. Elle définit une méthodologie de référence MR-001 pour les études interventionnelles nécessitant un consentement du patient ou MR-003 pour les études non interventionnelles nécessitant une non opposition du patient. Ces méthodologies de référence sont un engagement garantissant la qualité du recueil et la conservation des informations. Dans le protocole espagnol de l'étude HEFESTOS, il était prévu un consentement du patient, ce qui nous a perdu dans la définition du type d'étude. En appliquant la législation française, nous n'avons pas de raison de conserver un consentement du patient.

De plus nous avons eu des difficultés à reproduire le parcours des données de cette étude européenne en France avec des données de patients qui sortent du territoire français, alors que le flux de données est demandé dans le dossier de la CNIL.

Il a fallu adapter le protocole à la législation française en échangeant avec le promoteur espagnol quant à la durée de conservation des données en Espagne, à l'organisation du parcours des données sur le territoire français en sachant que l'investigateur ne doit pas avoir de contact avec le patient, à la rédaction d'une lettre d'information et d'un formulaire de non opposition du patient à la place du consentement du patient. Ces éléments n'étaient pas prévus dans le protocole espagnol.

Aussi, un problème majeur concernant l'adaptation de cette étude espagnole en France réside dans la pseudonymisation des données demandées par la CIL, Madame Sandra DEPLANCHE. En effet, pour être conforme à la réglementation française, seule l'année de naissance des patients peut apparaître dans le code d'identification du patient. Or, il est demandé dans le protocole espagnol la date de naissance complète du patient nécessaire à la rentrée des données sur la plateforme informatique espagnole. Ceci montre la difficulté de mettre en place une étude européenne sur le territoire français.

La CIL de l'UCA nous a aidé pour monter le dossier MR-003. L'étude HEFESTOS étant conforme à la MR-003, l'évaluation de la CIL suffit à émettre un avis favorable. En cas d'avis favorable, elle envoie un récépissé d'inscription à la CNIL dans un délai de deux mois. N'ayant pas cette seule fonction de CIL et étant la seule interlocutrice de la CNIL au sein de l'UCA pour un grand nombre de dossiers à traiter, le délai pour recevoir le récépissé est allongé de plus de deux mois. S'inquiétant de ne pas recevoir d'avis, nous l'avons contacté par téléphone et il nous a été confirmé que l'étude HEFESTOS bénéficiait d'un avis favorable et que nous allions recevoir le récépissé plus tard.

Depuis **mai 2018**, la Réglementation européenne Générale de Protection des Données personnelles (RGPD) s'applique. Il s'agit d'un renforcement des méthodologies de référence déjà mises en place par la CNIL dans l'Union Européenne. Le délégué de la protection des données (DPO) nommé dans chaque établissement dont l'UCA est le représentant de la RGPD. Il a un rôle d'information, de conseil et de contrôle en interne et à présent, les

porteurs de projet ont un rôle prépondérant pour monter leur dossier afin d'être conforme aux règles de protection des données personnelle. Pour HEFESTOS qui est une étude européenne, nous avons entamé les démarches relatives à la protection des données personnelles avant la mise en place de la RGPD. Puisque nous collectons des données pour le compte d'une autre entité dans l'Union Européenne, nous aurions alors des obligations spécifiques pour garantir la protection des données qui nous sont confiées (55). Cette nouvelle loi récente vise à uniformiser les règles de protection des données personnelles en Europe, dans le but de faciliter la mise en place des études européennes et le flux de données entre pays européens.

#### **4.4. Avis consultatif d'autres comités éthiques**

Il est important de différencier les obligations réglementaires découlant de la Loi Jardé et propres à la France, des impératifs éditoriaux des revues scientifiques, notamment anglo-saxonnes. En effet, la plupart des revues exigent l'avis d'un comité d'éthique (CE), y compris pour les travaux ne nécessitant pas d'avis d'un CPP d'un point de vue réglementaire français.

Un certain nombre de CE pour la recherche peuvent exister au niveau local (centres hospitaliers, universités. . .), des sociétés savantes (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français...) ou des organisations de recherche (Inserm, Centre National de la Recherche scientifique...). Ces CE n'ont aucune existence légale. Leur avis n'est que consultatif et n'est en aucun cas une autorisation à réaliser la recherche qui peut être débutée voire terminée avant obtention de l'avis. L'avis du CE doit porter sur le fait que la recherche est bien en dehors du champ de la loi Jardé et que par ailleurs la recherche ne pose pas de problème éthique. Afin d'augmenter leur légitimité au niveau des éditeurs des revues internationales, la plupart de ces CE a demandé un numéro de référencement IRB (Institutional Review Board) sur le site américain

officiel des IRB. C'est le cas du CE ainsi créé au sein du CNGE **en 2016**, dont le numéro IRB est IRB00010804.

Le CE du CNGE se saisit des demandes émanant des responsables "Ethique" des DMG, qui sont les interlocuteurs locaux de ce CE dans les DMG. Cette fonction est en cours de mise en place dans les DMG, la fonction est souvent assurée par le responsable "recherche" du DMG.

Pour demander un avis au CNGE, les sollicitations doivent être adressées à "comite-ethique@cnge.fr". C'est actuellement Madame Marylin Peronnet, la secrétaire du CNGE, qui reçoit les demandes d'avis. Les sollicitations doivent être adressées par le référent recherche ou responsable de la recherche du DMG et non par les internes ou chercheurs eux-mêmes, dans un mail comprenant au minimum le titre du projet, l'identité de la personne et ses coordonnées. Les dossiers doivent être envoyés à "comite-ethique@cnge.fr" et doivent comprendre : le projet à examiner ou le protocole, le questionnaire ou guide d'entretien, ainsi que les documents relatifs à l'information et à la non opposition du patient. Les dossiers doivent être adressés après relecture par le responsable « recherche » local. Les dossiers sont ensuite traités lors d'une procédure nationale. Le CE du CNGE se réunit tous les 2 mois, et donne un avis auquel on peut faire référence. En cas de doute quant à l'appartenance ou non de l'étude au champ de la loi Jardé, le CE du CNGE sollicite la DGS qui tranche sur la catégorisation de l'étude. Ceci aurait pu être une option dans le cas de l'étude HEFESTOS. En effet, l'avis du CE du CNGE aurait été une alternative à l'avis du CE du CPP local pour la publication de l'étude. De plus, il aurait pu solliciter la DGS pour définir le cadre éthique d'HEFESTOS.

#### **4.5. Gestion éthique des projets de recherche du DMG**

Certes il y a le projet d'un référent éthique au sein des DMG mais il semble peut-être inopportun ou compliqué d'ajouter une mission supplémentaire aux référents recherche du DMG. Il se pose la question d'un temps partiel d'ARC dédié au DMG. L'ARC pourrait ainsi gérer les demandes éthiques des études portées par le DMG en se tenant à jour des avancées législatives. Outre le fait d'être référent éthique sur les différents projets, un ARC serait une aide incontestable dans la réalisation et la faisabilité des projets.

En attendant, pour tenter de simplifier ces démarches au sein du DMG de Clermont-Ferrand, et de faciliter les études non interventionnelles en soins primaires des internes, nous avons réalisé un diagramme décrivant les étapes du parcours éthique nécessaire aux études non interventionnelles prospectives dans le champ et hors du champ de la loi Jardé.

A noter qu'il existe un parcours éthique spécifique hors du champ de la loi Jardé concernant les études observationnelles rétrospectives.

En effet, la loi du **26 janvier 2016** de modernisation de notre système de santé (56) prévoit, dans son article 193, la création du Système National des Données de Santé (SNDS) qui rassemble différentes bases médico-administratives. Toute personne publique ou privée peut, depuis **avril 2017**, accéder aux données du SNDS sur autorisation de la CNIL (57). Ces données qui sont nominatives, « ouvertes » ou permettent par croisement un démasquage de l'identité des patients, ne sont pas éligibles à une méthodologie de référence MR-003 ; elles sont donc classées en hors méthodologie de référence et doivent faire l'objet d'une autorisation de la CNIL. Pour cela il faut soumettre le projet auprès de l'Institut National des Données de Santé (INDS) crée en **avril 2017**, qui transmet au CEREES pour évaluation et avis. En cas d'avis favorable par le CEREES, l'INDS dépose alors l'avis à la CNIL pour autorisation. Une demande de soumission à un comité d'éthique local est également demandé par l'INDS.

Dans les autres cas d'études observationnelles rétrospectives pour lesquelles les données recueillies ne permettent pas un retour vers l'identité du patient, ces données sont éligibles à une méthodologie de référence via un engagement de conformité MR-003 confirmé par le CIL. L'étude doit être soumise au comité d'éthique local et peut être soumise au CE du CNGE.

#### **4.6. Difficultés d'inclusions**

Les tergiversations sur la définition du type d'étude concernant HEFESTOS nous a fait perdre un temps considérable (5 mois) et a de ce fait retardé le début des inclusions des patients et le recrutement des médecins.

Nous pouvons expliquer le faible nombre d'inclusions par les éléments suivants : lancement de l'étude repoussé au printemps 2018 concordant avec le semestre d'été 2018 des internes de médecine générale, congés annuels des MSU et des internes en cette période, et moindres facteurs de risque de décompensation cardiaque notamment infectieux. En effet, la fréquence de la mortalité et des hospitalisations suivent des variations saisonnières avec une augmentation l'hiver (58). Une étude du journal *Circulation* (59) a montré que la fréquence des décès pour insuffisance cardiaque chronique en France et des hospitalisations suivent une périodicité saisonnière avec un pic en hiver (décembre-janvier) dans toutes les populations de patients, avec respectivement une différence entre le pic en hiver et le nadir en août de 35% pour les décès et 30% pour les hospitalisations. Les auteurs expliquent ces résultats par plusieurs hypothèses : les variations saisonnières de l'hypertension artérielle (HTA), des maladies coronariennes et des facteurs déclenchants (fibrillation atriale et infections pulmonaires), l'augmentation du tonus sympathique l'hiver responsable d'une augmentation de la post-charge, la baisse de la déperdition d'eau et de sel (transpiration) l'hiver, les variations saisonnières des fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes (durée du jour), l'augmentation de calorie et de sel en hiver, la pollution... Ces résultats concordaient avec ceux d'une étude italienne plus récente (60). En écoutant le

décal d'inclusion des patients à la période de mai à octobre, nous entraînent un biais de sélection. Il aurait fallu pouvoir inclure sur un an, soit sur deux semestres d'internes de médecine générale en stages chez les MSU.

La participation de l'interne à l'inclusion des patients avait pour objectif de limiter les biais de sélection des patients par le médecin traitant et augmenter le nombre d'inclusions en donnant une mission de recrutement à l'interne. Cette stratégie était à la fois une force dans la limitation des biais de sélection des patients mais également une faiblesse du fait de la non représentativité des médecins généralistes MSU recrutés par rapport à l'ensemble des médecins généralistes (61,62).

De plus, un autre biais de sélection réside dans le fait que la mise en place de la branche française de l'étude HEFESTOS est restreinte à l'Auvergne.

## **5. CONCLUSION**

La mise en place de la loi Jardé a été une véritable avancée pour encadrer les démarches réglementaires et éthiques, mais aussi une contrainte pour les thèses et les travaux de recherche. L'évolution des textes législatifs entraîne une redéfinition des missions et des acteurs de la recherche. Malgré les informations disponibles, l'interprétation de la loi n'est pas aisée et les démarches peuvent être longues et fastidieuses. Des freins ont été rencontrés sur le plan éthique pour mettre en place en France l'étude européenne HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) portée par l'Espagne. Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, prospective, multicentrique, approuvée par le comité d'éthique espagnol. Elle est menée en France par le Département de Médecine Générale (DMG) de Clermont-Ferrand. Notre travail a permis de mettre en place un diagramme expliquant les étapes du parcours éthique nécessaire à la réalisation d'études observationnelles dans le champ et hors du champ de la loi Jardé en médecine générale à Clermont-Ferrand, afin de faciliter le travail des recherches ultérieures. En effet, au regard de la nouvelle législation, de nombreux travaux de médecine générale devraient pouvoir être

classés hors loi Jardé, allégeant la charge des Comités de Protection des Personnes. Les DMG doivent s'approprier la nouvelle réglementation éthique. Il se pose la question d'un temps d'attaché de recherche clinique dédié au DMG pour faciliter ces procédures et la mise en place d'études quelques soient leurs cadres éthiques (interventionnelles ou non). Pour les études observationnelles hors Loi Jardé, une alternative pourrait être un avis du comité d'éthique du Collège des généralistes enseignants.

**Pierre CLAVELOU**  
*Doyen-Directeur*



## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev.* 2013;1:123-7.
2. Perel C, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Alla F, Juillere Y, de Peretti C. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002–2008, France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012 Nov 6;41:466-70.
3. Galinier M, Berry M. L'insuffisance cardiaque en France en 2013. *Concours Médical* 2013;135(6):443-7.
4. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrè Y, Alla F, Allemand H, Bauters C, Drici MD, Hagège A, Jourdain P, Leizorovicz A, Paccaud F. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 Mar;107(3):158-68.
5. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, Barreto-Filho JA, Kim N, Bernheim SM, Suter LG, Drye EE, Krumholz HM. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 2013 Jan 23;309(4):355-63.
6. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med* 2007 Jul 23;167(14):1493-502.
7. Laurin A. L'insuffisance cardiaque au centre hospitalier de Vienne. Étude descriptive et recherche de facteurs de réhospitalisation [thèse de Doctorat D'Université]. Lyon : Université Claude-Bernard Lyon 1 Faculté de médecine Lyon Est; 2012. p. 96.
8. Haute Autorité de santé. Organisation des parcours. Comment réduire le risque de réhospitalisations évitables des personnes âgées ? Points clés et solutions. HAS; [en

ligne]. Avril 2013. (page consultée le 29/09/18) Disponibilité sur Internet : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche parours rehospitalisations evitables vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_rehospitalisations_evitables_vf.pdf)

9. Van Walraven C, Jennings A, Taljaard M, Dhalla I, English S, Mulpuru S, Blecker S, Forster AJ. Incidence of potentially avoidable urgent readmission and their relation to all-cause urgent readmissions. *CMAJ* 2011 Oct 4;183(14):E1067-72.
10. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013. 15:808-17.
11. Pousset F, Isnard R, Komajda M. L'insuffisance cardiaque : problème de santé publique. *Rev Med Interne* 2005;26(11):843-4.
12. Loi no 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Objectif 73. [en ligne].(page consultée le 29/09/2018). Disponibilité sur internet : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>
13. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández- Villaverde JM, del Alamo-Alonso A, Nieto-Pol E, de Santiago-Boullón M, López- Rodríguez I, Cardona-Vidal JM, Varela-Román A, González-Juanatey JR. Morbidity and mortality among heart failure patients in Galicia, N.W. Spain: the GALICAP Study. *Int J Cardiol.* 2009; 136 (1):56-63.
14. Postmus D, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Luttik ML, Lassus J, Mebazaa A, Nieminen MS, Harjola VP, Lewsey J, Buskens E, Hillege HL. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:169-175
15. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, Gill TM. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 12;61:635- 42.

16. Rodríguez-Pascual C, Vilches-Moraga A, Paredes-Galán E, Ferrero-Marinez AI, Torrente-Carballido M, Rodríguez-Artalejo F. Comprehensive geriatric assessment and hospital mortality among older adults with decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2012;164:756-62.
17. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart.* 1998; 80:437-41.
18. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114:625-30.
19. Storrow AB, Lindsell CJ, Collins SP, Diercks DB, Filippatos GS, Hiestand BC, Hollander JE, Kirk JD, Levy PD, Miller CD, Naftilan AJ, Nowak RM, Pang PS, Peacock WF, Gheorghiade M, Cleland JGF. Standardized reporting criteria for studies evaluating suspected acute heart failure syndromes in the emergency department. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Août 28;60 (9):822-32.
20. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, Gheorghiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary? The role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2013 Jan 15;61:121-6.
21. Butler J, Hanumanthu S, Chomsky D, Wilson JR. Frequency of low-risk hospital admissions for heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81:41-44.
22. Roll SN, Sperling MI, Maron DJ, Naftilan AJ, McPherson JA, Weintraub NL, Sawyer DB, Storrow AB. Risk stratification in acute heart failure: rationale and design of the STRATIFY and DECIDE studies. *Am Heart J.* 2012 ;164:825-34.
23. Hebert K, Dias A, Franco E, et al. Open access to an outpatient intravenous diuresis program in a systolic heart failure disease management program. *Congest Heart Fail* 2011;17(6):309-13.
24. Lazkani M, Ota KS. The role of outpatient intravenous diuretic therapy in a transitional care program for patients with heart failure: A case series. *J Clin Med Res* 2012 Dec;4:434-8.

25. American Medical Association, World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
26. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique Elaboration de recommandations de bonnes pratiques Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » [en ligne]. (page consultée le 29/09/18) Décembre 2010, mise à jour mars 2016. Disponibilité sur internet :[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_recommandations\\_pour\\_la\\_pratique\\_clinique.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf)
27. Commission Nationale Informatique et Libertés. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet : <https://www.cnil.fr/fr/statut-et-organisation-de-la-cnil>
28. Legifrance. Décret n°83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000687778>
29. Legifrance. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicale. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831>
30. Sénat. Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: [https://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267\\_mono.html](https://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267_mono.html).
31. Legifrance. Loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (1). [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441676&categorieLien=id>

32. Legifrance. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&categorieLien=id>
33. Agence de la biomédecine. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/abm-agence-de-la-biomedecine>
34. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1). [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&categorieLien=id>
35. Journal officiel des Communautés Européennes. DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [en ligne]. (page consultée le 29/09/18). Disponibilité sur internet: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:FR:PDF>
36. Autume C, Roussille B, Aballea P. La transformation des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP) en application de la loi du 9 août 2004. Inspection générale des affaires sociales. [en ligne]. (page consultée le 29/09/18). Disponibilité sur internet: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000623/index.shtml>
37. Legifrance. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>
38. Legifrance. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches

biomédicales (dispositions réglementaires). [en ligne]. (page consultée le 29/08/18).  
Disponibilité sur internet :  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000458901&dateTexte=&categorieLien=id>

39. Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture. Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme. 2015 oct 19. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet : [http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

40. Legifrance. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587&categorieLien=id>

41. Legifrance. Code de la Santé Publique. Article L1121-1 . [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685827&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080129>

42. Legifrance. Code de la Santé Publique. Article L5311-1 . [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690344&dateTexte=&categorieLien=cid>

43. Legifrance. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032719520&categorieLien=id>

44. Journal Officiel de la République Française. Décret no 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine . 2016 nov 16. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: [http://www.dm-experts.fr/wp-content/uploads/2016/11/2016-11-17\\_Decret\\_application\\_loi\\_Jarde.pdf](http://www.dm-experts.fr/wp-content/uploads/2016/11/2016-11-17_Decret_application_loi_Jarde.pdf)

45. Journal Officiel Européen. Règlement européen. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE . [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>)
46. Legifrance. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/9/AFSP1706303D/jo/texte>
47. INSERM. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-sur-personnes/soumission-projets-impliquant-personne-humaine>
48. Légifrance. Code de la Santé Publique. Article L1123-6 . [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685877&dateTexte=&categorieLien=cid>
49. Morteo Lair P. Les différentes procédures réglementaires à respecter dans le domaine de la recherche en Santé en Haute Normandie : élaboration d'un outil d'aide informatique. [Thèse de doctorat en médecine]. Rouen : U.F.R. de Médecine et Pharmacie ; 2017.
50. CNIL. Méthodologie de référence MR-001. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>
51. CNIL. Méthodologie de référence MR-003. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement>
52. Rat C, Tudrej B, Kinouani S, Guineberteau C, Bertrand P, Renard V, Saint-Lary O et le Comité Ethique du Collège national des généralistes enseignants. Encadrement réglementaire des recherches en médecine générale. Exercer 2017 ; 135 :327-34.

53. Ministère des Solidarités et de la Santé. Recherches impliquant la personne humaine. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/>
54. Bazin JE. Recherche clinique en anesthésie réanimation : la loi Jardé en pratique. *Anesth Reanim*. 2018 Sep 7. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2018.08.001>
55. CNIL.RGPD : de quoi parle-t-on ? . [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: [www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on](http://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on)
56. Legifrance. Loi no 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé; 2016. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/AFSX1418355L/jo/texte>
57. SNDS. Processus d'accès aux données. [en ligne]. (page consultée le 29/08/18). Disponibilité sur internet: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Processus-d-acces-aux-donnees>
58. Gibelin P., Météo et saison influencent-elles notre cœur ? *Presse Med*. 2015; 44: 821–827
59. Hirai M, Kato M, Kinugasa Y, Sugihara S, Yanagihara Kyamada K, et al. Clinical scenario 1 is associated with winter onset of acute heart failure. *Circ J* 2015;79:129–35
60. Gallerani M, Boari B, Manfredini F, Manfredini R. Seasonal variation in heart failure hospitalization. *Clin Cardiol* 2011;34:389–94
61. Bouton C, Leroy O, Huez JF, Ramond-Roquin A. Représentativité des médecins généralistes maîtres de stage universitaires. *Santé Publique* 2015;doi:10.3917/spub.151.0059.
62. Letrilliart L, Rigault-Fossier P, Fossier B et al. Comparison of French training and non-training general practices: a crosssectional study. *BMC Med Educ* 2016;16:126.

## **7. ANNEXES**

### **7.1. ANNEXE 1 : Traduction française du protocole espagnol de l'étude HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS)**

#### ***ETUDE HEFESTOS :***

##### **Résumé :**

Contexte : L'insuffisance cardiaque (IC) est dans bien des cas le stade terminal des maladies coronariennes. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, elle est la principale cause d'hospitalisation. Plusieurs études ont analysé les causes de décompensation cardiaque et les causes possibles de ré hospitalisation, mais la plupart des données proviennent du milieu hospitalier. Un grand nombre de ces patients est habituellement traité par leur médecin généraliste en soins primaires, sans être adressé à l'hôpital. Les critères déterminant une hospitalisation chez les patients présentant une décompensation d'insuffisance cardiaque au préalable stable, sont encore flous.

Objectif : Développer et valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires dans le but de prédire l'hospitalisation ou la mortalité à court terme dans une cohorte de patients présentant une décompensation de leur insuffisance cardiaque en soins primaires.

Méthodes : Une cohorte de patients présentant une insuffisance cardiaque connue, sera suivie en soins primaires lors de consultations prévues ou réalisées en urgence, au cabinet, en visite ou dans le cadre des maisons médicales de garde, dans les suites d'une décompensation cardiaque. Pour développer le modèle prédictif, des variables connues pour être impliquées dans le risque d'hospitalisation ou de mortalité chez des patients insuffisants cardiaques, ainsi que d'autres variables pertinentes et qui n'ont jamais encore été étudiées, ont été sélectionnées. Ces variables devaient être facilement évaluables en soins primaires. Le modèle prédictif obtenu à partir de la cohorte de dérivation espagnole sera validé par une cohorte de validation externe provenant de plusieurs pays européens. C'est l'objet du projet présenté ici.

Intérêt : Cette étude aidera les médecins généralistes à identifier les patients souffrant d'insuffisance cardiaque présentant un risque élevé d'hospitalisation ou de mortalité et à les prendre en charge en soins primaires de façon adaptée, selon une règle pronostique précise.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, décompensation, soins primaires, pronostic

## **Introduction historique/mythologie :**

*Hefestos (Ἥφαιστος Hêphaistos) était le dieu grec des forgerons, des artisans, des sculpteurs, des métaux, de la métallurgie, du feu et des volcans. Il était un fort et habile Dieu, capable de créer presque tout à partir des métaux.* De manière similaire, notre étude sera difficile à réaliser, notre chemin sera semé d'embûches, mais nous nous attendons à ce que les résultats finaux soient aussi puissants que le travail du métal par Hefestos.

## **Groupe de projet:**

Cette étude sera intégrée dans le cadre du Réseau Européen de la recherche en médecine générale (European General Practice Research Network EGPRN) et du Réseau européen de recherche sur les heures de travail (Euroohnet).

## **L'équipe de recherche:**

Espagne : (Institut de Recherche en Soins Primaires IDIAP-Jordi Gol. Institut Català de la Salut).

Miguel-Angel Muñoz (investigateur principal de cette étude, à l'échelle européenne)

José Maria Verdú (investigateur principal à l'échelle espagnole)

José Luis del Val

Mar Domingo

Xavier Mundet

Ernest Vinyoles

Teresa Rodríguez

Jordi Real

Rosa Abellana

France : Helene Vaillant-Roussel. (Coordinatrice française, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand)

Armelle Gilard

Chloé Guérin

Allemagne :

Heidrun Linger (Coordinateur allemand. Medical School of Hanover).

Cornelia Decker

Josef Wuebkenberg  
Guido Schmiemann

Irlande:

Lyam Glynn (College of Medicine, Nursing and Health Sciences,  
National University of Ireland Galway)

Italie :

Jacopo Demurtas (Coordinateur italien)  
Alberto Vaona

Slovenie:

Zalika Klemenc-Ketis (Coordinateur slovène. Medical School Maribor)  
Lea Gril

Hongrie :

Peter Torsza. (Coordinateur hongrois, Semmelweis University)

Bulgarie :

Radost Asenova

**Collaborateurs :**

Tous les participants médecins généralistes seront considérés comme des collaborateurs. Une liste complète contenant leurs noms sera fournie aux revues scientifiques lorsque les documents leur seront soumis.

**Financement :**

Ce projet a été subventionné par le ministère espagnol de la Santé et le général européen Réseau de recherche pratique.

## INTRODUCTION

### Problématique

L'insuffisance cardiaque (IC) est la phase terminale de la plupart des maladies cardiaques, dont la prévalence augmente en raison du vieillissement progressif de la population et des progrès dans le traitement des cardiopathies ischémiques et hypertensives (1). L'IC affecte plus de 10% des personnes de plus de 70 ans, elle représente la troisième cause de décès et la principale cause d'hospitalisation chez les patients de plus de 65 ans (2). D'autre part, une grande partie des dépenses de santé est impliquée dans la prise en charge de cette maladie (3). Certaines données indiquent un changement dans les caractéristiques des patients avec une insuffisance cardiaque, qui sont plus âgés, et dans de nombreux cas, ont une fonction systolique préservée (4). Bien que ces dernières années, il existe une amélioration du pronostic de la maladie (5), la mortalité au cours des trois premières années suivant le diagnostic reste proche de 25% (6). En outre, près de la moitié des patients doivent être hospitalisés durant la première année qui suit le diagnostic (5-7). Certaines études ont montré des facteurs associés à une probabilité accrue d'hospitalisation: âge supérieur à 65 ans, fraction éjection inférieure à 45%, diabète de type 2, stade fonctionnel NYHA III / IV (7). Chez les patients plus âgés, la dépendance, les troubles de la marche, la diminution de la filtration glomérulaire et la dépression, ont également été décrits comme des facteurs de risque d'hospitalisation pour une IC (8, 9). Michalsen et al. ont constaté que plus de 85% de ces patients peuvent avoir un facteur précipitant, le plus fréquent étant la non observance aux recommandations thérapeutiques (10). Cette étude a révélé que plus des deux tiers des hospitalisations étaient évitables par une approche préventive appropriée. Des études plus récentes telles que Schiff et al, ont constaté que les causes les plus fréquentes de décompensation étaient concomitantes aux infections, en particulier celles du système respiratoire, et aux écarts du régime alimentaire (11). Cependant, les preuves scientifiques sur la stratification, le traitement et la surveillance des épisodes de décompensation cardiaque sont rares. Dans une tentative de standardiser les études dans cet objectif, l'American Heart Association a recommandé des critères d'évaluation des patients présentant une suspicion de décompensation cardiaque (12). Il a été constaté que de nombreux patients avec une décompensation cardiaque nécessiteraient simplement un traitement symptomatique et une optimisation du régime diurétique (13). Un traitement efficace débuté rapidement pourrait éviter un certain nombre d'hospitalisations. Collins et al ont proposé que les patients présentant un risque élevé d'hospitalisation soient ceux qui présentent les facteurs précipitants suivants : une ischémie, une arythmie, une hypertension artérielle incontrôlée, une hypoxie, des comorbidités sévères telles que la BPCO, le diabète

de type 2, l'hyponatrémie ou l'altération de la fonction rénale (13). Jusqu'à 50% des patients hospitalisés sont à faible risque et peuvent être traités en ambulatoire (14).

Les patients qui, malgré un traitement pour une décompensation, n'améliorent pas leurs symptômes devraient également être classés comme étant à haut risque. Ces patients devraient être évalués et traités dans les urgences des hôpitaux, alors que les patients à faible risque ou risque intermédiaire pourraient bénéficier d'hospitalisation de courte durée avec une coordination avec les différents intervenants du réseau de soins. Il existe actuellement deux études visant à développer des modèles prédictifs de stratification du risque d'hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque basés sur des signes et des symptômes, le temps d'amélioration de la dyspnée, leur responsabilisation et les résultats biologiques (15-16). A ce jour, toutes les études ont été réalisées dans les établissements hospitaliers. Puisque la gravité d'un épisode de décompensation cardiaque peut varier d'une simple prise de poids facilement traitée en ajustant les doses de diurétique à un œdème pulmonaire aigu nécessitant une hospitalisation, de nombreux patients sont généralement pris en charge en soins primaires sans nécessiter d'être transférés à l'hôpital. Il semble qu'aucune donnée ne soit disponible au sujet des patients traités exclusivement en soins primaires pour une décompensation cardiaque, que ce soit sur ses causes, ses facteurs pronostiques et son temps d'évolution. Par conséquent, il est nécessaire de connaître les principaux facteurs précipitants de décompensation cardiaque de patients traités en soins primaires, aussi bien que leur caractéristiques cliniques, leurs comorbidités, le test diagnostique utilisé et leur réponse à un traitement oral optimal. Notre étude a l'intention d'aider les médecins généralistes à identifier les patients insuffisants cardiaques à risque élevé d'hospitalisation ou de mortalité selon une règle pronostique précise.

Comme notre intention est de valider le modèle pour l'ensemble des médecins généralistes d'Europe, les variables prédictives proposées incluront essentiellement des variables faciles à mesurer et seront évaluées dans le cadre des soins primaires, lesquelles pourront être utiles indépendamment de l'accessibilité aux technologies et aux ressources. Le but de ce projet est donc de développer et de valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires pour prédire à court terme l'hospitalisation ou le décès, dans une cohorte de patients suivis en soins primaires pour une décompensation cardiaque.

## **OBJECTIFS / QUESTIONS DE RECHERCHE**

### **Objectif principal**

1. Développer et valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en médecine générale pour prédire l'hospitalisation ou la mortalité à court terme dans une cohorte de patients âgés de plus de 45 ans suivis en soins primaires pour une décompensation cardiaque.

### **2. Objectifs secondaires**

1. Identifier les facteurs précipitants les plus courants de décompensation cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en soins primaires.
2. Déterminer les caractéristiques cliniques associées à l'hospitalisation ou à la mortalité à court terme (30 jours) chez les patients suivis pour une décompensation cardiaque en soins primaires.
3. Déterminer l'incidence cumulée à court terme (30 jours) d'hospitalisation ou de mortalité après un épisode de décompensation cardiaque suivi en soins primaires.

### **PERTINENCE:**

#### **Faisabilité du modèle et implications cliniques**

Des instructions seront données aux médecins sur la façon d'utiliser le modèle pronostic, comme la façon de déterminer un score ou un groupe à risque et de le lier aux probabilités de survie. Les résultats de notre étude aideront les médecins généralistes à décider quels patients devraient être adressés aux urgences hospitalières et quel sera le score pronostic de mortalité des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Nous voulons démontrer que cette décision pourrait être basée sur des variables cliniques facilement disponibles en soins primaires.

De plus, des explications aux patients sur l'interprétation de leur score seront également incluses. Notre intention est de valider ce score dans plusieurs pays européens avec différents systèmes de santé, afin de fournir une validité externe suffisante à ce score en Europe. Ce sera la première fois que des équipes en soins primaires, de différents pays d'Europe, vont collaborer à un projet comme celui-là.

## **Coût-efficacité**

Nous pensons également, qu'en raison de l'utilisation de ce score, les patients seront mieux orientés et cela permettra d'éviter des transferts inutiles aux urgences des hôpitaux. Réduire les transferts inutiles aux urgences et gérer correctement les patients en soins primaires, pourraient permettre de diminuer les coûts et améliorer la qualité de vie des patients insuffisants cardiaques.

## **PROPOSITION D'ÉTUDE**

Nous prévoyons d'effectuer une étude de cohorte prospective dans laquelle des patients en décompensation cardiaque seront suivis en soins primaires. Aucune intervention différente des soins habituels fournis à ces patients ne sera effectuée.

## **METHODES**

### **Type d'étude:**

Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective, multicentrique, dans laquelle des patients présentant des signes cliniques de décompensation cardiaque seront suivis pendant 30 jours en soins primaires afin d'évaluer l'hospitalisation ou la mortalité à court terme.

1. La cohorte de dérivation sera constituée de patients insuffisants cardiaques recrutés par plus de 20 médecins généralistes installés dans la ville de Barcelone.
2. Cohorte de validation interne: la population recrutée proviendra de la même zone géographique que la cohorte de dérivation.
3. La population de validation externe proviendra des autres pays européens participants.

Étant donné que les systèmes de santé pourraient être différents dans les pays participants, nous considérerons comme soins primaires toutes les consultations réalisées par les médecins généralistes (y compris dans les maisons médicales de garde) hors d'un établissement hospitalier. Les versions précédentes de ce protocole ont été présentées à deux réseaux européens: Euroohnet (European research network in out of hours) et EGPRN (European General Practice Research Network).

Afin de pouvoir généraliser les résultats au territoire européen, tous les pays européens seront invités à participer. Pour ces données, l'Espagne, la France, la Slovénie, l'Irlande, l'Italie, la Hongrie, la Bulgarie et l'Allemagne ont accepté de participer.

## **Recrutement**

Les participants seront recrutés consécutivement à partir de septembre 2014 (pour la validation européenne, le commencement sera en avril 2017) jusqu'en septembre 2018, parmi les patients pour lesquels une insuffisance cardiaque a été diagnostiquée antérieurement, qui nécessitent d'être pris en charge en soins primaire devant la présence de signes cliniques de décompensation cardiaque.

Le protocole de l'étude sera préalablement présenté à tous les médecins généralistes participants, une copie papier leur sera distribuée, et les consentements éclairés seront signés par les patients qui acceptent d'être inclus. Les médecins généralistes doivent être d'accord avec le protocole de l'étude, consentir à participer et à fournir les données nécessaires de leurs patients.

Comme il s'agit d'une étude observationnelle, aucune randomisation ne sera nécessaire. Le recrutement se terminera lorsque la taille de l'échantillon sera suffisant.

## **Population de l'étude**

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque inclus dans l'étude proviendront d'un établissement de soins primaires. Nous considérons comme soins primaires, les consultations réalisées en ambulatoire par un médecin généraliste ou dans les maisons médicales de garde pendant la permanence de soins.

Critères d'inclusion: Patients âgés de 45 ans ou plus avec un diagnostic connu d'insuffisance cardiaque dans leur dossier médical et une décompensation cardiaque traitée / suivie dans les établissements de soins primaires au moment de l'inclusion.

La décompensation est définie par la présence d'au moins un des symptômes cliniques suivants (12):

- Une aggravation de la dyspnée selon les critères de la New York Heart Association (NYHA).
- Une prise de poids de plus d'un kilogramme sur une période de 24 heures ou supérieure à deux kilogrammes sur une période maximum de 72 heures.

- Une augmentation des œdèmes des membres inférieurs (signalée par le patient, l'aidant ou le médecin)

#### Critères d'exclusions:

1. Les patients atteints d'une maladie psychiatrique sévère ou d'une déficience cognitive sévère, incapables de donner leur accord au protocole d'étude.
2. le refus de participer à l'étude.
3. Les patients adressés directement à l'hôpital, et hospitalisés au cours des 30 jours précédents.

Chaque patient sera suivi 30 jours après l'épisode de décompensation. Pour la partie espagnole, il a été prévu d'inclure dans l'étude les patients pendant une période de deux ans, de décembre 2014 à décembre 2016, et jusqu'en septembre 2018 pour les autres pays d'europe.

#### COLLECTE DES DONNEES : Procédures, et instruments de mesure

##### **Sources d'information :**

Les données seront obtenues par :

- le dossier médical du médecin généraliste
- le courrier de l'hôpital si il y a eu hospitalisation

Nous allons élaborer un questionnaire spécialement conçu pour l'étude où il sera demandé des informations sur l'histoire de la maladie du patient, et sur l'examen clinique au moment de la consultation. Ces données seront complétées par des informations venant du dossier médical informatique du patient, en soins primaires.

Une fois que le patient a donné son consentement oral, et écrit, en signant la fiche de consentement éclairé, nous procéderons à l'obtention des données et mesures pour l'étude.

En France, il ne s'agira pas d'un consentement écrit, mais plus simplement du recueil de la non opposition du patient selon la méthode de référence MR003 utilisée pour les recherches non interventionnelle et réglementée par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). De ce fait, le médecin informera individuellement chaque patient de la réalisation de cette étude, et devra consigner dans le dossier médical par écrit la non opposition du patient. Une lettre d'information complète sera donnée au patient.

Dans la base de données finale, chaque patient sera identifié uniquement par un numéro d'identification. Cette identification doit être facilement associée aux données du patient concerné, mais uniquement par leur médecin généraliste. Les autres chercheurs ne seront pas autorisés à utiliser l'identification de ces patients. Chaque médecin généraliste participant à l'étude aura une liste de ses patients inclus dans l'étude.

L'identification se fera comme ceci :

Pays : FR (France), SP (Espagne), ...

L'initiale du nom du médecin traitant du patient

Année de naissance du patient

Les deux premières lettres du nom du patient

Par exemple, le premier patient répertorié par Dr Miguel Munoz en Espagne est écrit comme il suit :

SPM1936SA

SP : Spain ;

M : Munoz ;

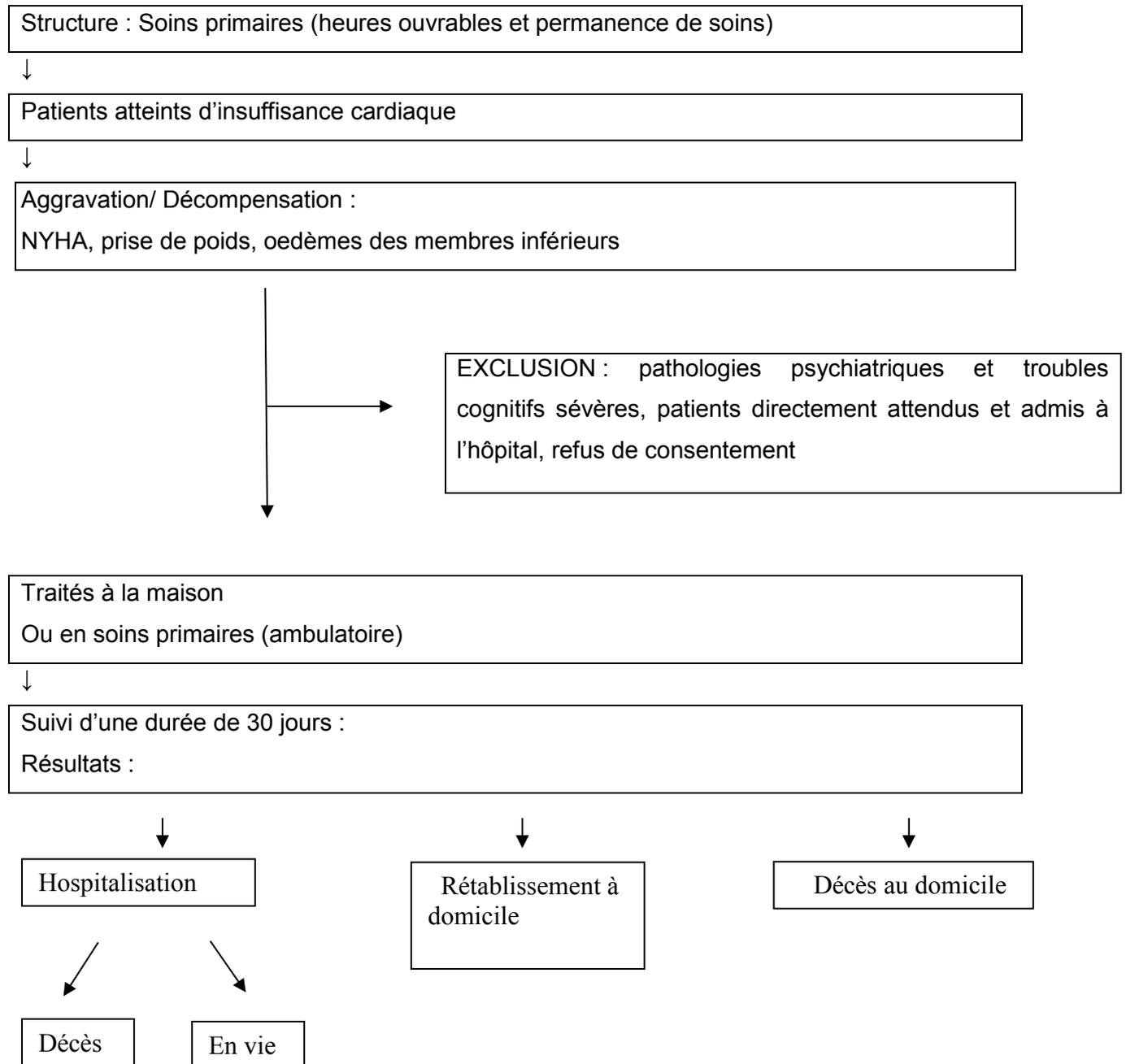
1936 : Année de naissance du patient

SA : les deux premières lettres du nom de famille du patient, SANCHEZ

Le centre de coordination (Institut Catala de la Salut, IDIAP-Jordi Gol, Espagne) conçoit un questionnaire en ligne (<https://es.surveymonkey.com/>) et envoie un e-mail contenant le mot de passe à chaque médecin généraliste participant pour qu'ils accèdent à ce questionnaire.

Les données seront envoyées au centre de coordination (IDIAP- Jordi Gol- Espagne) par le lien fourni.

## FLOW CHART



## VARIABLES :

### **Critères principaux d'évaluation :**

- L'admission à l'hôpital dans les trente jours du suivi, suite à l'épisode de décompensation cardiaque. (On considèrera comme une admission à l'hôpital, toute hospitalisation de plus de 24 heures)
- Le décès dans les trente jours de suivi suite à l'épisode de décompensation cardiaque, au domicile ou en hospitalisation.

**Variables considérées comme de potentiels facteurs prédictifs d'hospitalisation et/ou de décès** (la plupart peuvent être utilisés pour déterminer à la fois les causes de décompensation et le pronostic)

Les potentiels facteurs prédictifs ont été sélectionnés sur la base d'études réalisées antérieurement :

(cf Table 1)

1. Âge (en années)
2. Genre
3. Antécédents médicaux (informations obtenues de part le dossier médical et l'interrogatoire), et notamment :
  - a. diabète de type 1 et 2 (OUI/NON)
  - b. antécédent de pathologie cardiovasculaire : AVC ou IDM. (OUI/NON)
  - c. Insuffisance rénale chronique (OUI/NON)
  - d. Tabagisme actif (OUI/NON)
  - e. BPCO (OUI/NON)
  - f. Hospitalisation pour décompensation cardiaque l'année précédente (OUI/NON)
4. Examen clinique lors de l'épisode de décompensation cardiaque :
  - a. stade NYHA (III-IV vs I-II) (OUI/NON)
  - b. crépitants des bases à l'auscultation pulmonaire (OUI/NON)
  - c. fréquence cardiaque en battements par minute
  - d. fréquence respiratoire
  - e. IMC et poids (kg/m<sup>2</sup>)
  - f. Température (°C)
  - g. Oedèmes des membres inférieurs, bilatéraux, prenant le godet (OUI/NON)
  - h. ECG : normal, ACFA, bloc de branche, signe d'ischémie aigue, autres arythmies

- i. Tension artérielle systolique en mmHg
- j. Tension artérielle diastolique en mmHg
- k. Traitement par furosémide avant la visite : en mg par jour :  
Non / de 1 à 40 mg / de 40 à 80 mg / > ou = à 80 mg

**Autres causes possibles de décompensation :**

- 1. Apport sodé excessif : ajout de sel dans les aliments (OUI/NON)
- 2. Observance thérapeutique (OUI/NON)
- 3. Apports hydriques excessifs : > 2,5l par jour
- 4. Infection respiratoire (OUI/NON)
- 5. Autres infections (OUI/NON)
- 6. Anémie connue (OUI/NON)

**Autres** (à l'interrogatoire, perçu par le patient) :

- 7. Durée écoulée depuis les premiers symptômes : en heures
- 8. Dyspnée paroxystique (OUI/NON)
- 9. Gain de poids durant la semaine précédente (signalé par le patient) (OUI/NON)
- 10. Date du diagnostic d'insuffisance cardiaque, dans le dossier médical.
- 11. Type de soins : aux heures ouvrables chez le médecin généraliste, en dehors des heures ouvrables (permanence de soins en soins primaires), ou soins à domicile.

Les informations sur les médicaments pris habituellement seront ajoutées.

**TAILLE DE L'ECHANTILLON :**

**Cohorte de dérivation :** La cohorte de dérivation va être constituée à partir de patients venant de 20 cabinets médicaux différents en Espagne. En moyenne, ces 20 cabinets médicaux regroupent 25 000 patients.

Une étude précédente réalisée par l'équipe, a montré que le taux d'hospitalisation à trois ans des patients présentant une insuffisance cardiaque connue et suivie dans nos cabinets de médecine générale, était de 8%. (18)

Etant donné la grande consommation de soins médicaux primaires en Espagne, il est estimé que près de 80% des patients qui présentent un épisode de décompensation cardiaque, seront traités par leur médecin traitant.

Cela assure la faisabilité de la période de recrutement de l'étude sur 2 ans, pour compléter la taille de l'échantillon à la fois de la cohorte de dérivation et la cohorte de validation interne, partie espagnole du projet.

Selon un précédent modèle, il est requis au moins 10 évènements pour chacune des variables prédictives possibles, soit un total de 360 évènements qui seront nécessaires pour les résultats combinés (hospitalisation ou décès).

Après la phase pilote, 273 patients et 90 évènements ont été analysés et les variables prédictives ont été sélectionnées en se basant sur plusieurs tests statistiques. En conséquence, les variables finalement incluses dans le modèle sont de 27 et donc la taille de l'échantillon (nombre d'évènements) de 270.

**Cohorte de validation :** Une fois que le modèle prédictif sera fait, la taille nécessaire de l'échantillon de la cohorte, pour une validation interne et externe, sera de 100 évènements au minimum.

*(Vergouwe Y et al. Substantial sample sizes Effective Were required for external validation studies of predictive logistic regression models. J Clin Epidemiol 2005; 58: 475-83).*

La validation interne et externe n'aura pas besoin d'être réalisée après que la cohorte de dérivation soit établie, puisque le nombre de variables ne sera pas réduit significativement.

La validation interne va être conduite en Espagne.

La validation externe sera conduite par tous les autres pays participants. Il doit être obtenu, nécessairement, au moins 15 évènements par pays.

## **ANALYSES STATISTIQUES :**

Des analyses descriptives seront effectuées pour décrire la population étudiée.

Des différences dans la distribution des différentes variables ayant une répercussion sur les résultats seront évaluées par le test du CHI2 ou de Fisher pour les variables catégorielles, et le test de Student pour les variables continues.

Des modèles de régression logistique seront réalisés en utilisant la méthode inversée pour sélectionner des facteurs indépendants ( $p < 0,05$ ) et le taux de mortalité hospitalier à court terme.

La méthode de « l'imputation multiple » sera utilisée pour estimer les valeurs des variables dont le pourcentage de données manquantes est supérieur à 5%. Les facteurs prédictifs significatifs dans le modèle, en considérant les résultats de l'AIC et le niveau de significativité de 5%, seront sélectionnés. La linéarité des variables continues sera vérifiée à l'aide de

polynômes fractionnés. L'étalonnage sera évalué en comparant les taux d'hospitalisation et de mortalité prévus à ceux observés (selon les déciles du risque.) La discrimination du modèle sera estimée par l'aire sous la courbe ROC et la qualité statistique de l'ajustement pour différents groupes de risques.

Un indice pronostique avec les variables sélectionnées dans les coefficients de valeurs pondérés du modèle final sera développé. Les groupes de risque sont construits à partir de cet indice pronostique. La validation externe se fera par l'étude d'une cohorte internationale comprenant des patients de France, Italie, Irlande, Slovénie, Allemagne, Hongrie et Bulgarie. Le modèle pronostique spécifié dans la cohorte de dérivation (à la fois les variables et coefficients sélectionnés) est utilisé pour prévoir les résultats de la cohorte de validation, puis, comparer ces prévisions avec les résultats finalement observés. L'étalonnage et le pouvoir discriminatif du modèle seront évalués dans la cohorte de validation. Seront comparés entre cohorte de dérivation et de validation : la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN), le pourcentage de classement correct, et l'aire sous la courbe ROC, pour prévoir l'hospitalisation et la mortalité à court terme pour différents seuils dans le modèle prédictif. La mesure de la variabilité est exprimée avec un intervalle de confiance de 95%. En ce qui concerne l'objectif secondaire, à savoir d'identifier les possibles facteurs de décompensation, il faut effectuer une régression logistique.

Les analyses seront effectuées en utilisant Stata/SE v. 12.1 sur Windows.

## **ETHIQUE**

L'étude sera effectuée en suivant les principes éthiques inscrits dans la Déclaration d'Helsinki et ses révisions subséquentes, ainsi que les Recommandations des bonnes pratiques cliniques.

Le protocole des cohortes de dérivation et validation a été approuvé par le Comité d'Ethique de l'Institut de Recherche en Soins Primaires de Jordi Gol (Barcelone, Espagne), et il est en train d'être soumis aux Comités d'Ethique respectifs de chaque pays participant.

Avant d'inclure un patient dans l'étude, et après avoir vérifié les critères d'inclusion et d'exclusion, on se doit d'informer le patient ou son représentant légal sur la possibilité de participer à l'étude. Il lui sera expliqué tous les détails de l'étude et l'on s'assurera que le patient a bien compris que même si il ne souhaite pas s'engager dans la procédure, il recevra les meilleurs soins possibles, et sa relation avec son médecin traitant n'en sera en aucun cas endommagée.

Il sera fourni au patient ou à son représentant légal une copie de la lettre d'information aux patients, ainsi qu'une copie du modèle de consentement écrit.

Le patient, ou son représentant, doit lire cette lettre avec attention, et ce sans être influencé par l'investigateur de l'étude. L'investigateur doit aussi signer ce document.

Au moment de l'inclusion du patient, il lui sera attribué un code d'identification.

A la fois l'investigateur et les auditeurs doivent être capables de revoir le dossier, en maintenant toujours la confidentialité des données.

Le patient sera informé à propos du traitement de ses données (selon la loi sur la protection des données personnelles). Les patients sont autorisés à consulter, modifier ou supprimer des éléments de leur dossier personnel.

En France, il ne s'agira pas d'un consentement écrit, mais plus simplement du recueil de la non opposition du patient selon la méthode de référence MR003 utilisée pour les recherches non interventionnelle et réglementée par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). De ce fait, le médecin informera individuellement chaque patient de la réalisation de cette étude, et devra consigner dans le dossier médical par écrit la non opposition du patient. Une lettre d'information complète sera donnée au patient.

De plus, cette étude, observationnelle et prospective, n'est pas concernée par la loi Jardé en France car les patients ne sont pas sollicités par l'investigateur. C'est en effet le médecin qui recueille les données de l'examen clinique, du dossier médical et du devenir du patient.

L'investigateur recueille ces données uniquement par l'intermédiaire du questionnaire rempli par le médecin.

## **CALENDRIER :**

Une fois que le patient a confirmé sa non opposition, et que les critères d'inclusion sont vérifiés, il ou elle sera inclus(e) dans l'étude.

Chaque médecin généraliste traitera chaque patient en suivant les recommandations cliniques de leur pays respectif.

Comme expliqué précédemment dans le flow chart, les patients pourront retourner au domicile, ou bien être adressés dans un service médical d'urgences.

## **Suivi de 30 jours suite à la 1<sup>ère</sup> consultation :**

1. Le patient est-il en vie ?
2. Le patient est-il allé dans un service d'urgences devant l'épisode de décompensation cardiaque ?
  - a. Si oui : a-t-il été adressé par un médecin généraliste ?

- b. Si oui : le patient a-t-il été admis à l'hôpital plus de 24 heures ?
- c. Si oui : quel a été le diagnostic de l'admission à l'hôpital ?

### **LIMITES DE L'ETUDE :**

Il existe un risque de perdre des patients de vue durant le suivi. Pour minimiser cet effet de perdus de vue, et notamment ses conséquences sur les résultats, nous augmentons l'échantillon de 10%.

Nous ne pouvons pas savoir si les patients qui vont directement aux urgences, sans passer par le médecin généraliste, ont un profil différent des autres, ou bien d'autres maladies graves. Néanmoins, puisque beaucoup d'entre eux consulteront, après coup, leur médecin généraliste, nous essayons de récupérer autant d'informations que possibles. Quoi qu'il en soit, ce n'est pas le sujet de notre étude.

Il peut exister des variations dans la prise en charge de la décompensation cardiaque entre les différents pays participants. Nous assumons, cependant, peu importe le pays, que le médecin généraliste suivra les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie dont est issu les recommandations de son pays.

### **FAISABILITE et DEFIS :**

Nous sommes conscients de la difficulté de l'étude, et notamment pour le recrutement des patients. Afin d'obtenir la cohorte de dérivation, l'équipe espagnole est composée de chercheurs bien formés à la gestion des patients en décompensation cardiaque. En outre, les caractéristiques des centres de soins primaires en Espagne et nos précédentes collaborations avec les hôpitaux couvrant la zone géographique de l'étude, nous permettent d'atteindre correctement la taille de l'échantillon.

En ce qui concerne le reste des chercheurs européens, certains d'entre eux sont expérimentés dans la recherche sur l'insuffisance cardiaque et d'autres ont une vaste expérience dans la recherche en soins primaires.

C'est un défi pour les soins primaires en Europe de mener une étude de cette ampleur avec un budget très faible. Nous devrions pouvoir profiter des structures et des institutions (instituts de recherche, universités, réseaux de recherche, collèges professionnels de médecins généralistes, acteurs de la santé ...) et leur demander de l'aide pour développer l'étude.

## **EXPERTISE, ACTIVITÉS ET TRAVAUX ANTERIEURS**

### **Equipe espagnole: (coordination générale de l'étude)**

La plupart des membres de l'équipe espagnole appartiennent au groupe GREC-AP (groupe de recherche sur les maladies cardiovasculaires en soins primaires), reconnu par l'Institut de recherche universitaire en soins primaires de la Catalogne (Espagne) et l'Agence catalane des subventions en universités et recherche (AGAUR). Nous avons plusieurs publications ensemble concernant la décompensation cardiaque, et beaucoup d'autres avec d'autres groupes, toujours dans le domaine de la recherche cardiovasculaire.

Certains membres du groupe ont également travaillé dans la mise en œuvre de directives cliniques électroniques sur les décompensations cardiaques, qui ont été incorporées au système de dossiers médicaux électroniques.

**Le protocole de cette étude est confidentiel et ne doit pas être utilisé sans consultation préalable avec le coordinateur (Miguel-Angel Muñoz).**

### **Financement**

L'étude a été financée, pour l'analyse de la cohorte de dérivation, par le ministère espagnol de la Santé.

Nous avons demandé un financement au niveau international (EGPRN et autres) afin de réunir physiquement les différents coordonnateurs des pays européens.

Aucun financement n'a été prévu pour payer les médecins généralistes participant à l'étude ni les patients ni les coordonnateurs de chaque pays. Il est demandé à chaque médecin d'inclure 1 ou 2 patients pour limiter la charge de travail. Un certificat de participation sera délivré à tous les médecins généralistes participants, et ils seront nommés sur une liste complète des médecins investigateurs dans la publication qui découlera de ce travail. Nous sommes conscients que ce travail va demander du temps aux médecins généralistes et malgré l'absence de rémunération, nous croyons à ce projet qui apportera des éléments pratiques dans notre quotidien de médecin généraliste.

### **REFERENCES :**

1. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. Curr Cardiol Rev. 2013;1:123-7.

2. Ayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol.* 2013 ;66:649-56.
3. Anguita M. Programas de intervención en la insuficiencia cardíaca: análisis crítico. *Rev Esp Cardiol.* 2007;7(supl.F):45-56.
4. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Alamo-Alonso A, Nieto-Pol E, de Santiago-Boullón M, López-Rodríguez I, Cardona-Vidal JM, Varela-Román A, González-Juanatey JR. Morbidity and mortality among heart failure patients in Galicia, N.W. Spain: the GALICAP Study. *Int J Cardiol.* 2009; 136 (1):56-63.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013. 15:808-17.
6. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, Gonzalez-Juanatey JR, Cubero JM, Pastor L, Ordonez-Llanos J, Cinca J, deLuna AB; The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009 ;30(9):1088-96
7. Postmus D, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Luttik ML, Lassus J, Mebazaa A, Nieminen MS, Harjola VP, Lewsey J, Buskens E, Hillege HL. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:169-175
8. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, Gill TM. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 12;61:635- 42.
9. Rodríguez-Pascual C, Vilches-Moraga A, Paredes-Galán E, Ferrero-Marinez AI, Torrente-Carballido M, Rodríguez-Artalejo F. Comprehensive geriatric assessment and hospital mortality among older adults with decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2012;164:756-62.

10. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. 1998; 80:437-41.
11. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*. 2003;114:625-30.
12. Storrow AB, Lindsell CJ, Collins SP, et al. Standardized reporting criteria for studies evaluating suspected acute heart failure syndromes in the emergency department. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:822-32.
13. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, et al. Is hospital admission for heart failure really necessary? The role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:121-6.
14. Butler J, Hanumanthu S, Chomsky D, et al. Frequency of low-risk hospital admissions for heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81:41-4. Roll SN, Sperling MI, Maron DJ, Naftilan AJ, McPherson JA, Weintraub NL, Sawyer DB, Storrow AB. Risk stratification in acute heart failure: rationale and design of the STRATIFY and DECIDE studies. *Am Heart J*. 2012 ;164:825-34.
15. Hebert K, Dias A, Franco E, et al. Open access to an outpatient intravenous diuresis program in a systolic heart failure disease management program. *Congest Heart Fail* 2011;17(6):309-13.
16. Lazkani M, Ota KS. The role of outpatient intravenous diuretic therapy in a transitional care program for patients with heart failure: A case series. *J Clin Med Res* 2012;4:434-8. Available on line at :[http://www10.gencat.cat/sac/AppJava/organisme\\_fitxa.jsp?codi=18676](http://www10.gencat.cat/sac/AppJava/organisme_fitxa.jsp?codi=18676). (accessed on 17 Juny 2013)
17. Harrell FE Jr, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep*. 1985 Oct;69(10):1071-7
18. Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Miralles J, Gich-Saladich I, Wensing M, Verdú- Rotellar JM. Trends and predictors of hospitalization, readmissions and length of stay in ambulatory patients with heart failure. *Rev Clin Esp*. 2013 ;213(1):1-7

19. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009;338:b606.
20. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009 May 28;338:b605.
21. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b604.
22. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009 Feb 23;338:b375.

## **7.2. ANNEXE 2 : Questionnaire (à remplir par le médecin) pour la collecte des données de l'étude HEFESTOS**

### **QUESTIONNAIRE**

#### **1. DONNEES D'IDENTIFICATION :**

##### **1. Identification du patient**

L'identifiant sera le suivant:

- Pays: FR (France),
- Initial du nom de famille du médecin généraliste.
- Date de naissance du patient: JJMMAAAA.
- Deux premières lettres du premier nom de famille du patient

Par exemple, le premier patient nommé SANCHEZ répertorié par Dr Hélène Vaillant-Roussel en France est écrit comme il suit :

FRVR13061936SA

FR: France;

VR : Dr Vaillant-Roussel

13061936: Date de naissance du patient (13/06/1936)

SA : SA sont les deux premières lettres du premier nom de famille du patient [SANCHEZ]

##### **2.Nom du médecin investigateur**

.....  
.....  
.....

##### **3.Type de consultation**

- Programmée
- En urgence

##### **4.Lieu de la consultation**

- Au cabinet libéral de médecine générale ou à la maison médicale de garde
- Au domicile du patient

##### **5. Date de la consultation**

Date : JJ /MM/AAAA:.....

##### **6. Age (années) : .....**

## 7. Genre

- Homme  
 Femme

## 8. Antécédents médicaux (avant l'épisode de décompensation)

	OUI	NON
Diabète de type 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopathie ischémique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACFA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre arythmie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagisme actif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BPCO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 9. Critères d'inclusion (tous les critères doivent être présents)

	OUI	NON
Insuffisance cardiaque connue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient âgé d'au moins 45 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décompensation vue en soins primaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Formulaire d'information patient et de non opposition remis et consigné par écrit dans le dossier médical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 10. Une décompensation est définie comme : (au moins un critère est requis)

	OUI	NON
Aggravation d'une dyspnée selon les stades NYHA *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise de poids > 1kg en 24h ou > 2 kg en 72 heures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apparition ou aggravation d'oedèmes des membres inférieurs constatée par un professionnel de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* stades NYHA :

Stade I : patients n'ayant pas de limitation des activités ordinaires

Stade II : limitation modérée de l'activité, symptômes pour effort important

Stade III : réduction marquée de l'activité, patient à l'aise qu'au repos et symptômes à l'effort

Stade IV : limitation sévère de l'activité, les symptômes surviennent même au repos

## 11. Critères d'exclusion

	OUI (les patients seront exclus)	NON
Hospitalisation au cours du dernier mois pour une insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie psychiatrique ou troubles cognitifs sévères	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refus de participer à l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2. EXAMEN CLINIQUE :

### 12. Crépitants à l'auscultation pulmonaire :

OUI  NON

13. Fréquence cardiaque (/min) :.....

14. Fréquence respiratoire (/min) :.....

15. Poids (kg) avant la décompensation cardiaque (un poids donné par le patient sera accepté) :.....

16. Taille (cm) avant la décompensation cardiaque (une taille donnée par le patient sera acceptée) : .....

17. IMC :.....

18. Température (T°C) :.....

### 19. Œdèmes bilatéraux des membres inférieurs :

OUI  NON

20. Tension artérielle systolique (mmHg) :.....

21. Tension artérielle diastolique (mmHg) :.....

### 22. Orthopnée :

OUI  NON

**23. Dyspnée paroxystique nocturne :**

OUI  NON

**24. Stade NYHA**

NYHA I  NYHA II  NYHA III  NYHA IV

**25. Prise de poids depuis une semaine**

OUI  NON

26. Si oui, combien ? (kg) :.....

27. Nombre de jours écoulés depuis l'apparition des premiers symptômes (si c'est moins d'un jour, inscrire 1 jour) :.....

3. FACTEURS PRECIPITANTS :

**28. Possibles causes de décompensation :**

	OUI	NON
Augmentation de l'apport sodé la semaine précédente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non observance du traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilisation d'AINS, corticoïdes, antidépresseurs tricycliques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apports hydriques depuis une semaine (> 2,5l/j)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection respiratoire au cours de la dernière semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres infections au cours de la dernière semaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACFA (à l'heure actuelle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre arythmie (à l'heure actuelle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ischémie cardiaque (à l'heure actuelle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre (selon le jugement du médecin) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....		
.....		

4. HOSPITALISATIONS ANTERIEURES ET AUTRES EXPLORATIONS :

4.1. Hospitalisations antérieures

**29. Hospitalisation depuis un an pour une insuffisance cardiaque**

OUI  NON

30. **Date de la dernière hospitalisation pour une insuffisance cardiaque** (si le jour est inconnu, écrire 15)

JJ/MM/AAAA : .....

4.2. Autres explorations au cours des trois derniers mois, y compris le moment de la décompensation :

**31. ECG :**

- Normal
- FA
- Ischémie cardiaque
- Anormal
- Absent

**32. Oxymétrie de pouls (%) :**

**Saturation en oxygène :** .....

5. TRAITEMENT AVANT L'EPISODE DE DECOMPENSATION :

**33. Traitement par FUROSEMIDE**

- OUI                                       NON

34. **Dose de FUROSEMIDE (mg/jour) :** .....

**35. Traitement par TORASEMIDE**

- OUI                                       NON

36. **Dose de TORASEMIDE par jour (mg/jour) :** .....

6. AUTRES VARIABLES :

**37. Année du premier diagnostic d'insuffisance cardiaque (AAAA)**

.....

**38. Traitement prescrit avant l'épisode**

	OUI	NON
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion / sartans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beta bloquants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diurétiques antagonistes de l'aldostérone (ex : spironolactone)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digoxine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diurétiques thiazidiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. RESULTATS (durant les 30 jours ayant suivis cet épisode) :

Si le patient est hospitalisé et qu'il décède, les 2 événements doivent être enregistrés

**39. Hospitalisation durant les 30 jours suivant cet épisode** (plus de 24 heures à l'hôpital)

- OUI (enregistrer la date)  NON

**40. Si oui, Date d'hospitalisation**

JJ/MM/AAAA :.....

**41. Motif d'hospitalisation**

- Insuffisance cardiaque  
 Autre (préciser) :.....

**42. Décès durant les 30 premiers jours suivant l'épisode de décompensation cardiaque**

- OUI (enregistrer la date)  NON

**43. Si oui, Date du décès**

JJ/MM/AAAA :.....

**44. Cause du décès**

- Insuffisance cardiaque  
 Autre (préciser) :.....

### **7.3. ANNEXE 3 : Formulaire d'information du patient de l'étude HEFESTOS et formulaire de non opposition**

<b>FORMULAIRE D'INFORMATION DU PATIENT Et FORMULAIRE DE NON OPPOSITION</b>
--

**Titre de l'étude :**

**HEFESTOS STUDY : (HEart Failure European STRatification and OutcomeS)**

**Elaboration d'un modèle prédictif d'hospitalisation ou de mortalité à court terme suite à une décompensation cardiaque chez des patients de plus de 45 ans, en soins primaires.**

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a diagnostiqué une maladie cardiaque appelée insuffisance cardiaque chronique. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque peuvent ressentir de la fatigue, un essoufflement, des chevilles gonflées, et des limitations à mener leur vie quotidienne. Parfois, l'état de santé de ces patients se détériore jusqu'à ce qu'il soit nécessaire d'aller aux urgences ou d'être hospitalisé.

Des études ont été réalisées dans les hôpitaux pour comprendre pourquoi les patients viennent aux urgences mais les causes qui poussent un patient à consulter son médecin généraliste lorsqu'il présente une aggravation de son insuffisance cardiaque restent inconnues.

Il est également important de connaître les facteurs qui peuvent faire évoluer défavorablement un patient par rapport à un autre.

C'est le but de cette étude européenne HEFESTOS à laquelle participe votre médecin traitant. Il s'agit d'une étude non interventionnelle, menée par l'Espagne par le Dr MUNOZ Miguel-Angel, médecin de l'Institut de recherche de Barcelone, et réalisée simultanément dans 8 pays d'Europe : Espagne, France, Allemagne, Irlande, Italie, Slovénie, Hongrie et Bulgarie. En France, l'étude est menée par le Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand, rattaché à l'Université Clermont Auvergne.

Nous croyons que cette étude est essentielle pour améliorer, dans le futur, la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque ainsi que leur évolution.

**Objectif de l'étude**

Cette étude observationnelle (donc non interventionnelle) a pour but de connaître les caractéristiques cliniques qui prédisent l'évolution à court terme des patients présentant une aggravation de leur insuffisance cardiaque, en médecine générale.

**Méthode utilisée**

Cette étude n'implique pas une prise en charge différente de celle que vous recevriez dans la même situation (aggravation de l'insuffisance cardiaque).

Avant d'être inclus dans cette étude, votre médecin vous informera individuellement de la possibilité de participer, et vous serez inclus uniquement si vous acceptez de participer en signant un formulaire de non opposition.

Un mois plus tard, votre médecin traitant ou le médecin généraliste qui vous aura vu lors de la consultation précédente vous contactera par téléphone pour vous demander des informations sur votre état santé et consultera votre dossier médical.

Si vous l'acceptez, votre médecin collectera certains renseignements de votre dossier médical et les transmettra via une enquête informatisée, anonymisée et sécurisée.

Les données récupérées pour l'étude sont les suivantes :

- Votre âge, votre sexe et votre poids
- Des données concernant vos antécédents médicaux (diabète, hypertension, arythmie, ...)
- Des données concernant l'examen clinique lors de la consultation pour décompensation cardiaque chez votre médecin traitant (fréquence cardiaque, tension artérielle, auscultation pulmonaire,...)
- Des données concernant votre suivi à 1 mois ( prise en charge au domicile, hospitalisation, ...)

**L'ensemble des données collectées sera anonymisé, en aucun cas, votre nom, votre prénom, vos initiales ou votre numéro de sécurité sociale ne seront recueillis.**

### **Bénéfices attendus**

Il n'y a aucun bénéfice attendu directement.

### **Risques**

Votre participation à l'étude n'implique pas de risque supplémentaire ou différent par rapport au risque inhérent à vos problèmes de santé.

### **Accès et Utilisation des données :**

Dans le cadre de cette recherche observationnelle à laquelle votre médecin vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. . . cette fin, les données médicales vous concernant seront identifiées par un numéro d'anonymat constitué de : la première lettre du pays soit « F », l'initiale du nom de votre médecin traitant, votre année de naissance, et enfin les deux premières lettres de votre nom.

Ces données pourront aussi, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers, et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification sur ces données.

Vous disposez aussi d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel et susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche.

Conformément à la loi Informatique et Libertés, l'existence du fichier des données de cette étude observationnelle et son traitement ont fait l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Vous pourrez également être informé des résultats globaux de cette étude en contactant le Dr Hélène Vaillant-Roussel (Email : [helene.vaillant\\_roussel@uca.fr](mailto:helene.vaillant_roussel@uca.fr))

Si vous ne vous opposez pas à participer à cette étude après avoir lu toutes ces informations et discuté de tous les aspects avec le médecin, vous devrez dater et signer le formulaire de non-opposition.

### **Information complémentaire**

Nous vous rappelons que votre participation à cette étude observationnelle est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez refuser d'y participer ou vous en retirer à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans aucun préjudice pour la suite des soins que votre médecin continuera à vous apporter.

Si vous avez des doutes au sujet d'un aspect de l'étude ou si vous souhaitez discuter de tout aspect de cette information, merci de vous référer à l'enquêteur principal de votre pays (Hélène Vaillant-Roussel, Email : [helene.vaillant\\_roussel@uca.fr](mailto:helene.vaillant_roussel@uca.fr)).

Cette étude a été approuvée par plusieurs comités d'éthique européens et a été fondée par des institutions gouvernementales et des organisations scientifiques.

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI a émis un avis favorable à sa réalisation le 17 mai 2018.

Nous vous remercions par avance de votre aide dans la réalisation de cette étude.

-----  
Je certifie ne pas être opposé(e) à la réalisation de cette étude.

Le ..../..../....

Signature :  
-----

## **7.4. ANNEXE 4 : Résumé du protocole de l'étude HEFESTOS en français**

### ***ETUDE HEFESTOS :***

**Protocole officiel (en anglais): Date 19 mai 2015**

**Numéro version : HP/2015.036**

**Traduction française du protocole : date 28 juin 2017**

**Numéro version : HP/2017.001**

#### **Résumé :**

Contexte : L'insuffisance cardiaque (IC) est dans bien des cas le stade terminal des maladies coronariennes. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, elle est la principale cause d'hospitalisation. Plusieurs études ont analysé les causes de décompensation cardiaque et les causes possibles de ré hospitalisation, mais la plupart des données proviennent du milieu hospitalier. Un grand nombre de ces patients est habituellement traité par leur médecin généraliste en soins primaires, sans être adressé à l'hôpital. Les critères déterminant une hospitalisation chez les patients présentant une décompensation d'insuffisance cardiaque au préalable stable, sont encore flous.

Objectif : Développer et valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires dans le but de prédire l'hospitalisation ou la mortalité à court terme dans une cohorte de patients présentant une décompensation de leur insuffisance cardiaque en soins primaires.

Méthodes : Une cohorte de patients présentant une insuffisance cardiaque connue, sera suivie en soins primaires lors de consultations prévues ou réalisées en urgence, au cabinet, en visite ou dans le cadre des maisons médicales de garde, dans les suites d'une décompensation cardiaque. Pour développer le modèle prédictif, des variables connues pour être impliquées dans le risque d'hospitalisation ou de mortalité chez des patients insuffisants cardiaques, ainsi que d'autres variables pertinentes et qui n'ont jamais encore été étudiées, ont été sélectionnées. Ces variables devaient être facilement évaluables en soins primaires. Le modèle prédictif obtenu à partir de la cohorte de dérivation espagnole sera validé par une cohorte de validation externe provenant de plusieurs pays européens. C'est l'objet du projet présenté ici.

Intérêt : Cette étude aidera les médecins généralistes à identifier les patients souffrant d'insuffisance cardiaque présentant un risque élevé d'hospitalisation ou de mortalité et à les prendre en charge en soins primaires de façon adaptée, selon une règle pronostique précise.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, décompensation, soins primaires, pronostic

## **7.5. ANNEXE 5 : Formulaire de demande d'avis destiné au CPP** **pour tirage au sort, pour l'étude HEFESTOS**

### **FORMULAIRE DE DEMANDE D'AVIS AU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES POUR UNE RECHERCHE MENTIONNÉE AU 3° DE L'ARTICLE L. 1121-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE\***

#### **Promoteur:**

Nom, raison sociale, sigle: Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand  
Nom du responsable: Dr Philippe VORILHON  
Adresse complète: 2<sup>ème</sup> étage R1, 28 place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand  
Cedex 1  
Téléphone: 04 73 17 79 35  
Mél: philippe.vorilhon@uca.fr

#### **Investigateur coordonnateur:**

Nom, Prénom : VAILLANT-ROUSSEL Hélène  
Qualité: Médecin généraliste, Maître de Conférence Universitaire, Département de Médecine  
Générale de Clermont-Ferrand  
Adresse complète: 2<sup>ème</sup> étage R1, 28 place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand  
Cedex 1  
Téléphone:  
Mél: helene.vaillant\_roussel@uca.fr

#### **Recherche:**

Intitulé de la recherche:  
HEFESTOS (HEart Failure European STRatification and OutcomeS):  
Elaboration d'un modèle prédictif d'hospitalisation ou de mortalité à court terme suite à une  
décompensation cardiaque en soins primaires, chez des patients de plus de 45 ans.

Numéro d'enregistrement: 2018-A00233-52

Nombre de personnes susceptibles d'être incluses dans la recherche: 50

La recherche fait-elle appel :

- à l'exploitation de données existantes (SNIR-AM, SNDS, dossiers,...) ?  OUI
- au recueil d'échantillons biologiques ?  NON

Design de la recherche :

- transversale  NON
- cohorte  OUI
- étude cas – témoin  NON

Date : 24/01/18

Pour le DMG

Le Directeur du DMG de l'Université  
Clermont-Auvergne  
P.VORILHON

*\*conforme à l'arrêté du 23 février 2017 modifiant l'arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique.*

**7.6. ANNEXE 6 : Résumé du projet d'étude HEFESTOS soumis à évaluation éthique du CPP Sud Est VI (projet ne relevant pas d'une soumission CPP au titre des « recherches impliquant la personne humaine »)**

Résumé du projet d'étude soumis à évaluation éthique du CPP Sud Est VI  
(projet ne relevant pas d'une soumission CPP au titre des  
« recherches impliquant la personne humaine »)

**Elaboration d'un modèle prédictif d'hospitalisation ou de mortalité à court terme suite à une décompensation cardiaque en soins primaires, chez des patients de plus de 45 ans.**

**HEFESTOS (HEArt Failure European STRatification and OutcomeS)**

1. Porteur du projet

**Promoteur:**

Nom du responsable: Miguel-Angel Muñoz, Directeur de l'Unité de Recherches en Soins Primaires de Barcelone

Adresse : Institut de Recherche en Soins Primaires, Institut de la Santé de Catalogne ; IDIAP-Jordi Gol, Ecole de médecine, Université de Barcelone, C/Sardenva 375, Entlo, 08025 Barcelona-Spain.

Téléphone: 043 388 2319

Courriel : mamunoz.bcn.ics@gencat.cat

**Investigateur coordonnateur:**

Nom, Prénom : Dr VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Adresse :

Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand

2ème étage R1, 28 place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

Téléphone:

E-mail: helene.vaillant\_rousseau@uca.fr

**Personne en charge du dossier (Interne, ARC, ...) :**

Nom, Prénom : Dr Sylvaine GIBOT – BŒUF

Adresse :

Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand

2ème étage R1, 28 place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

Téléphone: 04 73 17 79 35

Courriel : sylvaine.gibot@uca.fr

Internes de médecine générale :

Actuellement :

Chloé GUERIN

## 2. Liste et qualité des intervenants

Les médecins généralistes de la région Auvergne, sollicités par l'intermédiaire du département de médecine générale, seront les médecins investigateurs qui recueilleront les données à partir des dossiers médicaux.

## 3. Rationnel

**Type d'étude :**     prospective                     rétrospective

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, prospective, et multicentrique menée par l'Espagne (et pour laquelle 8 pays européens participent) dans laquelle les données des patients présentant des signes cliniques de décompensation cardiaque en consultation de médecine générale seront recueillies au moment de la décompensation et 30 jours après.

## 4. Objectifs

### 4.1. Objectif principal

Développer et valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en médecine générale pour prédire l'hospitalisation ou la mortalité à court terme dans une cohorte de patients âgés de plus de 45 ans suivis en soins primaires ayant eu une décompensation cardiaque.

### 4.2. Objectifs Secondaires

1. Identifier les facteurs précipitants les plus courants de décompensation cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en soins primaires.
2. Déterminer les caractéristiques cliniques associées à l'hospitalisation ou à la mortalité à court terme (30 jours) chez les patients suivis pour une décompensation cardiaque en soins primaires.
3. Déterminer l'incidence cumulée à court terme (30 jours) d'hospitalisation ou de mortalité après un épisode de décompensation cardiaque suivi en soins primaires.

## 5. Critères de sélection des patients

### 5.1. Inclusion

Patients âgés de 45 ans ou plus avec un diagnostic connu d'insuffisance cardiaque dans leur dossier médical et une décompensation cardiaque traitée / suivie dans les établissements de soins primaires au moment de l'inclusion.

La décompensation est définie par la présence d'au moins un des symptômes cliniques suivants :

- Une aggravation de la dyspnée selon les critères de la New York Heart Association (NYHA).
- Une prise de poids de plus d'un kilogramme sur une période de 24 heures ou supérieure à deux kilogrammes sur une période maximum de 72 heures.
- Une augmentation des œdèmes des membres inférieurs (signalée par le patient, l'aidant ou le médecin)

### 5.2. Non-inclusion

1. Les patients atteints d'une maladie psychiatrique sévère ou d'une déficience cognitive sévère, incapables de donner leur accord au protocole d'étude.

2. l'opposition des patients de participer à l'étude.

3. Les patients vus directement à l'hôpital (sans consultation au cabinet de médecine générale), et hospitalisés au cours des 30 jours précédents.

## 6. Nature et déroulement de l'étude

Il s'agit là d'une étude observationnelle, prospective. La prise en charge du patient n'est en rien modifiée par la recherche.

Les données seront obtenues par :

- le dossier médical du médecin généraliste
- le courrier de l'hôpital si il y eu hospitalisation.

Un questionnaire à destinée du médecin (en annexe) est spécialement conçu pour l'étude afin de recueillir les données à partir du dossier médical sur l'histoire de la maladie du patient, et sur l'examen clinique au moment de la consultation. Ces données seront complétées par des informations venant du dossier médical informatique du patient, en soins primaires. La dernière question du questionnaire concerne le devenir du patient à 30 jours.

Le patient doit donner son accord après une information individuelle éclairée de la recherche et des droits du patient. Le recueil de la non opposition du patient sera tracée dans le dossier du patient. Nous procéderons alors à l'obtention des données et mesures pour l'étude.

Ainsi, nous recueillons la non opposition du patient selon la méthode de référence MR003 utilisée pour les recherches non interventionnelle et réglementée par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). De ce fait, le médecin informera individuellement chaque patient de la réalisation de cette étude, et devra consigner dans le dossier médical par écrit la non opposition du patient. Une lettre d'information complète sera donnée en plus au patient.

## 7. Ethique et réglementaire

Les données cliniques seront saisies de manière anonyme. Tous les patients éligibles sont prévenus de l'éventuelle utilisation anonyme de leurs données à des fins de recherche par information individuelle et la remise d'une lettre d'information.

L'enregistrement des données fera l'objet d'une déclaration simplifiée à la CNIL selon la méthodologie de référence MR003 par l'intermédiaire du correspondant informatique et libertés de l'établissement.

Etude acceptée par le comité d'éthique espagnol.

## 8. Considérations statistiques

Anonymisation des données. La validation interne va être conduite en Espagne. La validation externe sera conduite en France et dans d'autres pays européens. Il doit être obtenu, nécessairement, au moins 15 évènements par pays. Des analyses descriptives seront effectuées pour décrire la population étudiée. Des différences dans la distribution des différentes variables ayant une répercussion sur les résultats seront évaluées par le test du CHI2 ou de Fisher pour les variables catégorielles, et le test de Student pour les variables continues. Des modèles de régression logistique seront réalisés en utilisant la méthode inversée pour sélectionner des facteurs indépendants ( $p < 0,05$ ) et le taux de mortalité hospitalier à court terme. La méthode de « l'imputation multiple » sera utilisée pour estimer les valeurs des variables dont le pourcentage de données manquantes est supérieur à 5%. Les analyses seront effectuées en utilisant Stata/SE v. 12.1 sur Windows.

## **7.7. ANNEXE 7 : Document pour la méthodologie de référence MR003, complété pour l'étude HEFESTOS (dossier CNIL)**

### **DOCUMENT MR003**

## **Responsables de traitement concernés**

### **Le promoteur de la recherche :**

Nom du responsable: Dr Miguel-Angel Muñoz, Directeur de l'Unité de Recherches en Soins Primaires de Barcelone

Adresse : Institut de Recherche en Soins Primaires, Institut de la Santé de Catalogne ; IDIAP-Jordi Gol, Ecole de médecine, Université de Barcelone, C/Sardenva 375, Entlo, 08025 Barcelona-Spain.

Téléphone: 043 388 2319

Courriel : [mamunoz.bcn.ics@gencat.cat](mailto:mamunoz.bcn.ics@gencat.cat)

### **L'investigateur coordonnateur en France :**

Nom: Dr VAILLANT-ROUSSEL Hélène, Maître de Conférence Universitaire, médecin généraliste et membre du Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand

Adresse :

Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand

2ème étage R1, 28 place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

Téléphone:

E-mail: [helene.vaillant\\_roussel@uca.fr](mailto:helene.vaillant_roussel@uca.fr)

## **Objectif(s) poursuivi(s) par le traitement (finalités)**

Les traitements de données à caractère personnel visés par la méthodologie de référence MR-003 ont pour objet :

- des recherches non interventionnelles :

Etude HEFESTOS : (HEart Failure European STRatification and OutcomeS) : Développer et valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires dans le but de prédire l'hospitalisation ou la mortalité à court terme dans une cohorte de patients de plus de 45 ans présentant une décompensation de leur insuffisance

cardiaque en soins primaires.

**La réutilisation des données dans le cadre de nouveaux projets de recherche doit faire l'objet :**

- de nouvelles formalités préalables** auprès de la CNIL (déclaration normale, demande d'autorisation ou engagement de conformité à une méthodologie de référence)
- d'une information spécifique auprès des personnes concernées.**

## Données personnelles concernées

Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. La liste des catégories de données pouvant être traitées dans le cadre de la MR-003, est limitative et énumérée ci-dessous :

**Concernant les patients :** Le protocole de recherche doit justifier scientifiquement le recours aux données concernant les patients :

- identification** : initiale du nom du médecin traitant, année de naissance du patient, deux premières lettres du premier nom du patient
- santé** : poids, taille, IMC, antécédents médicaux (diabète de type 2, cardiopathie ischémique, ACFA, autre arythmie, AVC, insuffisance rénale chronique, tabagisme actif, BPCO), insuffisance cardiaque diagnostiquée, décompensation cardiaque suivie en soins primaires, aggravation d'une dyspnée, prise de poids, apparition ou aggravation d'oedèmes des membres inférieurs constatée par le professionnel de santé, examen clinique (crépitants à l'auscultation, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température, oedèmes bilatéraux des membres inférieurs, tension artérielle systolique et diastolique, orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, stade NYHA), prise de poids la semaine précédente, nombre de jours écoulés depuis l'apparition des premiers symptômes, facteurs précipitants (infection respiratoire ou autre infection la semaine précédente, ACFA, autre arythmie, ischémie cardiaque, anémie, autre selon jugement du médecin), hospitalisation l'année précédente pour une insuffisance cardiaque, date de la dernière hospitalisation pour une insuffisance cardiaque, autres explorations au cours des 3 derniers mois, y compris au moment de la décompensation), ECG (normal, FA, ischémie cardiaque, anormal, absent), saturation en oxygène si possible, traitement par furosemide ou pas avec dose en furosemide, traitement par torasemide ou pas avec dose, année du premier diagnostic d'insuffisance cardiaque, traitement prescrit avant l'épisode (IEC/sartans, bêtabloquants, diurétiques antagonistes de l'aldostérone, digoxine, autres diurétiques (autres que les diurétiques de l'anse), hospitalisation plus de 24 heures durant les 30 jours suivant cet épisode avec date d'hospitalisation à noter,

motif d'hospitalisation, décès durant les 30 premiers jours suivant l'épisode de décompensation cardiaque avec date et cause du décès à noter).

- informations signalétiques** : âge, année de naissance, genre
- dates relatives à la conduite de la recherche** : date d'inclusion, date de consultation, date d'hospitalisation pour une décompensation cardiaque, année du diagnostic d'insuffisance cardiaque, date de décès
- participation à d'autres recherches ou études : non
- consommation de tabac
- habitudes de vie et comportements : régime et comportement alimentaire (apports hydriques et sodés)

**Concernant les professionnels de santé intervenant dans la recherche :**

- identité : nom et prénom du médecin participant, sexe, adresse, adresse électronique et téléphone.
- Accord des médecins pour participer à l'étude (par mail)

## Durée de conservation des données

Les données des patients peuvent être conservées jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à la publication des résultats de la recherche.

Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support informatique dans une base de donnée sécurisée (à Barcelone), pour une durée conforme à la réglementation en vigueur soit 15 ans.

## Destinataires des données

L'accès aux données intervient en application de dispositions légales ou réglementaires spécifiques.

Seul le médecin généraliste peut conserver le lien entre l'identité codée des personnes se prêtant à la recherche et leur(s) nom(s) et prénom(s). Le médecin généraliste doit remplir le questionnaire avec les données du patient qui sont issues de son dossier médical et de la consultation pour décompensation cardiaque, tout en respectant la pseudonymisation des données à savoir : les 2 premières lettres du pays soit FR, l'initiale du nom du médecin, l'année de naissance du patient, et les 2 premières lettres du nom du patient. C'est le médecin généraliste qui pseudonymise les données.

Ces données sont ensuite directement transmises au Dr VAILLANT-ROUSSEL Hélène, responsable du traitement des données en France, au Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand, appartenant à l'Université de Clermont Auvergne.

Les personnes accédant aux données sont soumises au secret professionnel. Elles relèvent du responsable de traitement en France (Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL), et des centres participants à la recherche : les données pseudonymisées sont rentrées et centralisées sur la plateforme informatique spécifique par le DR VAILLANT-ROUSSEL puis traitées en Espagne à l'Institut de Recherches en Soins Primaires de Barcelone, par le Dr Miguel-Angel MUNOZ, promoteur de la recherche européenne.

**Peuvent accéder aux données des patients :**

- le responsable de traitement, et les personnes agissant pour son compte : le président de l'Université Clermont Auvergne (UCA).
- le responsable scientifique de la recherche (l'investigateur coordonnateur) : Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL.
- les professionnels de santé intervenant dans la recherche, et les personnels agissant sous leur responsabilité : Dr Miguel-Angel MUNOZ, Dr Sylvaine GIBOT-BŒUF, Armelle GILARD et Chloé GUERIN (internes en médecine générale en charge de l'étude), les médecins généralistes.
- les personnes, au sein des centres participant à la recherche, responsables de l'assurance de qualité, c'est-à-dire chargées de contrôler et d'évaluer la qualité et l'authenticité des données collectées, et notamment par la comparaison des données enregistrées avec le contenu des documents sources (personnes chargées du contrôle qualité)
- les personnes chargées des affaires réglementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes : Dr Sylvaine GIBOT-BŒUF, Sandra DEPLANCHE (représentante de la CNIL pour l'UCA).
- les personnels d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilités, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication : Sandra DEPLANCHE (représentante de la CNIL pour l'UCA)
- les personnes chargées des analyses statistiques : les données sont centralisées et traitées en Espagne, pas de statisticien français. Accès aux données par l'intermédiaire du Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL.
- les personnels habilités agissant sous la responsabilité de l'organisme d'assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur : l'Université Clermont d'Auvergne
- La MR-003 détaille des règles en matière de confidentialité dans le cadre du contrôle qualité et de l'accès des attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'étude clinique (TEC) aux dossiers médicaux des patients.
- les données peuvent être transmises au responsable de traitement et à ses partenaires contractuels, **sous une forme qui ne doit pas permettre l'identification directe ou indirecte des personnes** se prêtant à la recherche.
- la présentation des résultats du traitement de données ne peut en aucun cas

permettre l'identification directe ou indirecte des personnes se prêtant à la recherche.

### **Peuvent accéder aux données des professionnels de santé intervenant dans la recherche :**

- le responsable de traitement, et les personnes agissant pour son compte : le président de l'Université Clermont Auvergne (UCA).
- le responsable scientifique de la recherche (l'investigateur coordonnateur) : Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL.
- les professionnels de santé intervenant dans la recherche, et les personnels agissant sous leur responsabilité : Dr Sylvaine GIBOT-BŒUF, Armelle GILARD et Chloé GUERIN (internes en médecine générale en charge de l'étude), les médecins généralistes.

## **Information des personnes et respect des droits « informatique et libertés »**

### **Concernant les patients :**

- Une information individuelle du patient** inclus dans les recherches. Elle doit être réalisée pour chaque projet auquel le patient est invité à participer. Ainsi, pour chaque recherche, l'information du patient doit porter sur :
  - les informations prévues par l'article [L.1122-1](#) du code de la santé publique ;
  - la nature des informations qui seront utilisées dans la recherche ;
  - la finalité du traitement de données (présentation du projet de recherche) : Etude HEFESTOS : Elaboration d'un modèle prédictif d'hospitalisation ou de mortalité à court terme suite à une décompensation cardiaque en soins primaires, chez des patients de plus de 45 ans.
    - les destinataires des données (organismes de recherche, chercheurs, prestataires, sous-traitants, financeur du projet ayant demandé un accès aux données, etc.) : Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Dr Miguel-Angel MUNOZ.
    - les droits d'accès et de rectification aux données (articles 39 et 40 de la loi Informatique et Libertés) ;
    - le droit d'opposition institué à l'article 56 de la loi Informatique et Libertés (le patient est libre de refuser de participer et de retirer son consentement à tout moment et par tout moyen) ;
    - les modalités et le service ou la personne auprès duquel ces droits peuvent

être exercés (décrites à l'article 2.4.2 de la MR-003) : le médecin généraliste et /ou le Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL.

- le caractère facultatif de leur participation.

### **Concernant les professionnels de santé intervenant dans la recherche :**

L'information est délivrée par une mention figurant sur des documents remis aux personnes concernées. Cette information reprend les mentions prévues à l'article 32-I de la loi Informatique et Libertés, notamment les modalités d'exercice des droits d'accès, de rectification et d'opposition. Les droits d'accès, de rectification et d'opposition s'exercent à tout moment auprès du responsable de traitement.

## **Sécurité et confidentialité**

La mise en œuvre de traitements de données à caractère personnel intervenant dans le cadre de la recherche s'effectue chez le responsable de traitement et/ou chez des tiers agissant pour son compte. Le responsable de traitement prend toutes les précautions utiles pour préserver la sécurité des données traitées, en particulier leur confidentialité, leur intégrité et leur disponibilité. Pour ce faire, il définit, met en œuvre et contrôle l'application d'une politique de sécurité et de confidentialité. Celle-ci est déterminée au regard des risques identifiés à la suite d'une étude des risques présentés par le traitement, qui doit couvrir en particulier les risques sur les libertés et la vie privée des personnes concernées. Sans préjuger des résultats de la démarche, les particularités du traitement appellent l'attention sur la nécessité de certaines mesures de sécurité, qui sont détaillées dans la délibération de la Commission.

[Une grille d'étude des risques est proposée à la suite de ce document.](#)

## **Transferts des données hors de l'Union Européenne**

Pas de transfert des données hors de l'Union Européenne.

**7.8. ANNEXE 8 : Fiche du registre CIL de l'UCA, remplie pour l'étude HEFESTOS pour la méthodologie de référence MR003 (dossier CNIL)**



Fiche du registre CIL de l'UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE	
Traitement 2018- <del>xxx</del>	<b>Etude</b> Elaboration d'un modele predictif d'hospitalisation ou de mortalite a court terme suite à une décompensation cardiaque en soins primaires, chez des patients de plus de 45 ans. <b>HEFESTOS (HEart Failure European Stratification and OutcomeS)</b>
Date de mise en oeuvre :	
Finalité principale du traitement :	<b>Objectif principal</b> : Développer et valider un modèle prédictif basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en médecine générale pour prédire l'hospitalisation ou la mortalité à court terme dans une cohorte de patients âgés de plus de 45 ans suivis en soins primaires pour une décompensation cardiaque.
Détail des finalités du traitement	<b>Objectifs secondaires</b> : 1. Identifier les facteurs précipitants les plus courants de décompensation cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en soins primaires. 2. Déterminer les caractéristiques cliniques associées à l'hospitalisation ou à la mortalité à
Service chargé de la mise en oeuvre	Département de Médecine Générale de Clermont-Ferrand, UCA
Fonction de la personne ou du service auprès duquel s'exerce le droit d'accès	Professeur Philippe VORILHON (Directeur du Département de Médecine générale) Dr VAILLANT-ROUSSEL Hélène (investigateur coordonnateur de l'étude et MCU du département de médecine générale)
Catégories de personnes concernées par le traitement	Patients âgés de 45 ans ou plus avec un diagnostic connu d'insuffisance cardiaque dans leur dossier médical et une décompensation cardiaque traitée / suivie dans les établissements

	Catégories de données traitées	Détails des données traitées
Données traitées	A - Données d'identification	deux premières lettres du nom du patient, année de naissance initiale du nom du médecin, âge, genre
	B - NIR, N° de Sécurité Sociale ou consultation du RNIPP	non
	C - Situation familiale	non
	D - Situation militaire	non
	E - Formation - Diplômes - Distinctions	non
	F - Adresse, caractéristiques du logement	non
	G - Vie Professionnelle	non
	H - Situation économique et financière	non
	I - Moyens de déplacements des personnes	non
	J - Utilisation des médias et moyens de communications	non
	K - Données SENSIBLES à caractère personnel faisant apparaître les origines raciales ou ethniques, les opinions politiques, philosophiques, religieuses ou les appartenances syndicales des personnes	non

	L - Données biométriques	poids, taille, IMC
	M - Santé, données génétiques, vie sexuelle (données SENSIBLES)	antécédents médicaux (diabète de type 2, cardiopathie ischémique, ACFA, autre arythmie, AVC, insuffisance
	N - habitudes de vie et comportement	augmentation de l'apport sodé la semaine précédent la décompensation cardiaque, non observance du
	O - Informations en rapport avec la police	non
	P - Informations relatives aux infractions, condamnations ou mesures de sûreté	non
	Q - Autres	type de consultation (programmée ou en urgence) et lieu de consultation (au cabinet libéral ou au domicile du patient), date de la consultation

	Catégories de destinataires	Données concernées
Destinataires	Département de médecine générale (Pr Philippe Vorilhon, Dr Hélène Vaillant-Roussel, Dr Sylvaine Gibot-Bœuf, internes de médecine générale, ARC), institut de recherche en Soins Primaires IDIAP-Jordi Institut Catala de la salut avec Miguel-Angel Munoz (investigateur principal à l'échelle espagnol), José Maria Verdu, José Luis del Var, Mar Domingo, Xavier Mundet, Ernest Vinvles, Teresa Rodriguez, Jordi Real, Rosa Abellana, staticien de l'équipe espagnole.	données patients, du questionnaire
Durée de conservation des données	données des patients conservées jusqu'à la publication des résultats de la recherche et pendant 15 ans.	
Mise à jour (date et objet)		
Pièces jointes :	protocole en français et en anglais	

## **7.9. ANNEXE 9 : Lettre d'information au médecin de la réalisation de étude HEFESTOS**

Chers Maîtres de stage,

La médecine générale est un modèle dans l'[enseignement](#) qu'elle délivre notamment grâce à l'accueil des étudiants que vous faites, sur des lieux de stage pertinents en cabinet.

Nous sommes à la traîne, par contre, dans le domaine de la [recherche](#) en médecine générale, et pour l'instant les données que nous engendrons dans nos cabinets ne sont pas utilisées pour cette recherche. Pour une simple et bonne raison, nous n'avons pas le temps...

L'idée, comme dans les autres spécialités, est de faire participer les [internes](#) qui sont dans vos cabinets à cette recherche. Il suffirait de les détacher des consultations quelques heures sur l'ensemble des 6 mois où ils seront en stage chez vous afin qu'ils saisissent des données anonymes contenues dans vos dossiers médicaux.

Le recueil des données durant leurs stages permettra de proposer des sujets de thèses à plusieurs internes et de faire des études pour améliorer nos pratiques.

Une [équipe européenne](#) de recherche en médecine générale nous a proposé de participer à un projet, Hefestos (HEart Failure European STRatification and OutcomeS), sur les facteurs de risques de décès ou d'hospitalisation des [patients insuffisants cardiaques](#). L'idée de cette étude est d'avoir ensuite des facteurs cliniques faciles à identifier en consultation afin de repérer les patients les plus à risque. Il y aura des facteurs évidents, comme la prise de poids, mais aussi d'autres facteurs qui le sont moins. Cette étude est originale car elle repose sur les données de la vraie vie, en cabinet, et elle a un objectif pour notre pratique de tous les jours.

Les données seront protégées par un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et Libertés (CNIL) ainsi que par un accord de Comité de Protection des Personnes.

Si vous vous engagez dans ce projet, c'est donc l'interne qui recueillera les données. Votre rôle sera de repérer les patients concernés, de libérer un peu de temps à votre interne, et de vérifier si le recueil a bien été effectué.

Si vous acceptez de participer à ce projet, merci de répondre à l'adresse suivante :

[\\_\\_\\_\\_\\_](#)

Bien Cordialement,

Pour Hefestos et le Département de Médecine Générale de Clermont Ferrand  
Sylvaine Bœuf-Gibot  
Hélène Vaillant-Roussel

## **8. SERMENT D'HIPPOCRATE**

- (Conseil national de l'ordre des médecins) SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

- SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MA.TRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

4<sup>ème</sup> de couverture :

## RESUME DE LA THESE

**Contexte :** L'objectif de l'étude HEFESTOS est de développer et valider un modèle prédictif, basé sur des variables cliniques faciles à mesurer en soins primaires, pour prédire à court terme l'hospitalisation ou le décès dans une cohorte de patients insuffisants cardiaques de plus de 45 ans suivie en soins primaires pour une décompensation cardiaque. Il s'agit d'une étude européenne portée par l'Espagne. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique espagnol et devait être soumis au comité d'éthique de chaque pays. L'objectif de notre thèse était de lancer l'étude pour la France. D'une part, faire les demandes d'autorisations notamment éthiques afin d'être conforme à la réglementation française. D'autre part, participer au recrutement des médecins.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude non interventionnelle, prospective, multicentrique dans laquelle les patients sont suivis pendant 30 jours. Les critères d'inclusion sont : être âgé de plus de 45 ans, avoir une insuffisance cardiaque connue et un diagnostic de décompensation cardiaque. La taille de l'échantillon nécessaire pour valider le modèle était de 50 patients par pays. Un consentement était demandé dans le protocole espagnol et l'étude en France avait été classée dans le cadre de la loi Jardé. Les médecins généralistes maîtres de stage des universités (MSU) recevant des internes sur le semestre de mai à octobre 2018 ont été contactés pour participer à l'étude. Les internes devaient aider les MSU à inclure et suivre les patients.

**Résultats :** L'étude a été initialement définie comme une recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine de catégorie 3 (RIPH 3), nécessitant un avis du comité de protection des personnes (CPP), une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) et une information à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Finalement, l'étude ne rentrait pas dans le cadre de la loi Jardé. Elle impliquait seulement une évaluation éthique du CPP local, une autorisation de la CNIL avec un formulaire de non opposition. La procédure éthique a été longue et difficile : la loi Jardé venait juste d'être modifiée, ce qui rendait le parcours complexe y compris pour les référents des différentes entités (Département de Médecine Générale, CPP, CNIL...) qui n'ont pas toujours pu guider ce parcours du fait de la nouveauté de celui-ci. Un diagramme a été établi afin de guider les chercheurs dans le cadre des études non interventionnelles. Dans le cadre de l'étude, 158 médecins auvergnats ont été contactés et 61 médecins ont accepté de participer. Les inclusions sont en cours.

**Conclusion :** Notre travail a mis en évidence les difficultés éthiques pour mettre en place une étude non interventionnelle en soins primaires en France dans le contexte du changement de la Loi Jardé. Notre travail a permis de clarifier la procédure et les interlocuteurs pour les recherches non interventionnelles en soins primaires à Clermont-Ferrand.

**Mots-clefs :** décompensation cardiaque, soins primaires, éthique