



HAL
open science

Évaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé (CHHO)

Marion Sérot Gresser

► To cite this version:

Marion Sérot Gresser. Évaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé (CHHO). Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01770821

HAL Id: hal-01770821

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770821>

Submitted on 21 Nov 2023

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Marion SEROT GRESSER

Le 22 septembre 2015

**Évaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension
orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la
contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé (CHHO).**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Jean Marc BOIVIN, Président du Jury

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Monsieur le Professeur Patrick ROSSIGNOL

Monsieur le Professeur Paolo Di PATRIZIO



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE

Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A Notre Président et Juge,

Monsieur le **Professeur Jean Marc BOIVIN**,

Professeur des Universités de Médecine Générale,

Vous me faites le grand honneur de porter de l'intérêt à ce travail et de présider ce jury de thèse.

Vous portez un regard à la fois intéressé et bienveillant sur mon travail.

Veillez accepter l'expression de ma sincère gratitude.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le **Professeur Athanase BENETOS**,

Professeur de Médecine Interne : Gériatrie et Biologie du Vieillissement,

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma profonde estime et vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

A Notre Maître et Juge

Monsieur le **Professeur Patrick ROSSIGNOL**,

Professeur de Thérapeutique,

Je suis sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de porter un jugement sur mon travail et vous en remercie.

A Notre Directeur et Juge,

Monsieur le **Professeur Paolo DI PATRIZIO**,

Professeur Associé de Médecine Générale

C'est à vos côtés que j'ai appris la pratique quotidienne de la Médecine Générale.

Vous avez accepté d'être mon directeur de thèse, veuillez trouver ici en retour l'expression de mon plus profond respect.

A tout le personnel hospitalier, médical et paramédical, du service de Gériatrie de Brabois et de la maison hospitalière Saint Charles : Docteur Noël-Ruef, Docteur Martellina, Docteur Masri, Docteur Ruffini, Docteur Lebrun et Docteur Kearney-Schwartz, Docteur Joly, Docteur Braikia ainsi que leurs équipes. Merci pour votre implication auprès des patients pour le bon déroulement de cette thèse.

A Nathalie, notre chef de projet et également ma marraine, tu m'as initiée à la recherche médicale et m'as permis de réaliser un protocole de recherche dans les règles de l'art.

A Monsieur Renaud Fay du CIC-P INSERM, les statistiques et l'informatique n'ont aucun secret pour vous. Merci pour votre aide précieuse dans la conception de ce projet.

A Asma, je te remercie pour ton travail d'attaché de recherche clinique.

Et merci à toutes les autres personnes qui ont participé à la réalisation de ce projet.

A mes co-internes et aux différents services qui m'ont accueillie pour mes stages d'externat et d'internat. Vous m'avez supportée pendant plusieurs mois, nos chemins se sont croisés et se recroiseront pour certains encore beaucoup.

A Monsieur le Professeur Wahl, je vous remercie de m'avoir permis d'accéder à la formation en Médecine Vasculaire.

A Monsieur le Docteur Khalife, je vous remercie pour les connaissances acquises en cardiologie et échographie vasculaire pendant un an et demi au sein de votre service.

A mes parents, pour votre amour, votre éducation sans faille, votre présence et votre disponibilité tout au long de ses années d'étude. Je suis heureuse d'être VOTRE fille... !

A mes sœurs, Juliette, Charlotte et Perrine, grandir avec vous n'a pas toujours été de tout repos. En tant qu'ainée, je vous ai regardé évoluer et je suis fière de ce que vous êtes devenues. Je serai toujours là pour vous. En attendant des beaux frères « officiels »... !!

A mes grands-parents, à tout particulièrement Minne, de là-haut, j'espère que tu es fière de moi.

A tous mes cousins, pour les nombreuses fêtes de famille passées ensemble et les weekends dans le jardin de Chantal... quelle couleur ?!

A mon mari, Mathieu, aucun mot ne me permettra de te dire tout ce que tu représentes pour moi et je ne saurai jamais assez te remercier pour tout ce que tu m'apportes. Tu me rends heureuse et me combles. Je t'aime.

A ma belle-famille, vous m'avez accueillie à bras ouverts. Merci pour les weekends vosgiens, et même les semaines vosgiennes lors de stages. Vous êtes ma deuxième famille. Et Louise, oui, tu auras (un jour) des petits cousins...

A la meilleure bande d'amis qui puissent exister: Apolline, Delphine, Laura, Laurianne, Marine, Marjorie, Mélanie, Séverine, Tara et Arnaud, Basile, Bertrand, Clément, Marc, Nicolas, Paul, Pierre D., Pierre G. Pour toutes ces années d'étude passées à vos côtés, nos vacances, été comme hiver, passées tous ensemble, ma vie étudiante a été mémorable grâce à vous. Je sais maintenant dans quel sens va la Garonne... ! (pour n'en citer qu'une !)

A mes amis, Camille (ma partenaire de sport, quand les confidences ne prennent pas le dessus sur le sport.. !), Mathilde (mon amie d'enfance et de toujours), Charlotte, Charline, Céline, Marie, Romain, Eléonore, Adrien, Christelle, Célia, Fabien, Laure, Léo, Laurence, Marthe, Aline...et tout ceux que j'ai oublié.

SERMENT

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	19
1. Définition de l'hypotension orthostatique.....	19
2. Etiologies de l'hypotension orthostatique.....	19
3. Traitement de l'hypotension orthostatique.....	20
4. Objectifs.....	21
5. Etude de faisabilité.....	21
II. METHODES.....	22
1. Type d'étude.....	22
2. Population.....	22
3. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	22
4. Randomisation.....	23
5. Recueil des données.....	23
6. Critères de jugement.....	24
7. Analyse statistique.....	26
8. Aspects éthiques et réglementaires.....	26
III. RESULTATS.....	28
1. Caractéristiques de la population.....	28
2. Test d'hypotension orthostatique à J0, sans mesure préventive.....	29
3. Test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse.....	30
4. Test d'hypotension orthostatique avec hydratation.....	32
5. Comparaison des tests d'hypotension orthostatique avec contention et hydratation.....	33
IV. DISCUSSION.....	34
1. Principaux résultats.....	34
2. Limites.....	34
3. Conclusion.....	36

V. BIBLIOGRAPHIE.....37

VI. ANNEXES.....39

Annexe 1 : Feuille Logistique.....39

Annexe 2 : Cahier d’Observation.....45

Annexe 3 : Protocole de Recherche Clinique.....67

Annexe 4 : Accord du Comité de Protection des Personnes.....102

Annexe 5 : Autorisation de l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.....104

Annexe 6 : Document d’Information et Consentement106

Annexe 7 : Enregistrement Clinical Trials.....112

ABREVIATIONS

CHHO	:	Contention versus Hydratation dans l'Hypotension Orthostatique
CIC – P	:	Centre d'Investigation Clinique Plurithématique
INSERM	:	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
DRI	:	Direction de la Recherche et de l'Innovation
CPP	:	Comité de Protection des Personnes
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
IPS	:	Index de Pression Systolique
CRF	:	Case Report Forum, Cahier d'Observation
PAs	:	Pression Artérielle systolique
CNIL	:	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
Q1	:	Premier quartile
Q3	:	Troisième quartile

I. INTRODUCTION

1. Définition de l'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est une pathologie fréquente chez le sujet âgé. Elle est définie, depuis la réunion de consensus de 1996, par une chute de la pression artérielle systolique ≥ 20 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique ≥ 10 mmHg, à 1 et/ou 3 minutes après l'orthostatisme [1].

L'hypotension orthostatique augmente avec l'âge et concernerait jusque 30% de personnes âgées de plus de 75 ans [2][3][4]. Sa prévalence serait de 5 à 10 % dans la population générale, de 30 % ou plus dans une population de sujets âgés polypathologiques et de plus de 30 % chez les sujets vivant en institution gériatrique.

La physiopathologie de l'hypotension orthostatique est complexe [5]. L'hypotension orthostatique renvoie à un ensemble de situations au cours desquelles les conditions volémiques sont altérées en position couchée, et/ou le déficit de l'activité sympathique efférente est durable lors du passage en orthostatisme. La vasoconstriction systémique étant insuffisante, la pression artérielle passe sous le seuil d'autorégulation du débit sanguin cérébral dont la réduction globale conduit à l'apparition des symptômes pouvant aboutir à une perte de connaissance et à une résolution du tonus postural.

Elle met en jeu des modifications du système nerveux et de la paroi artérielle, directement en lien avec le vieillissement ou en rapport avec des pathologies qui se cumulent chez la personne âgée.

2. Etiologies de l'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique est multifactorielle.

L'étiologie principale de l'hypotension orthostatique est la iatrogénie [6], principalement imputable aux traitements suivants :

- Antihypertenseurs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, alpha- et bêtabloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques, dérivés nitrés
- Psychotropes : neuroleptiques, hypnotiques, phénothiazine, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de monoamine oxydase, antiparkinsoniens

Mais certains traitements peuvent difficilement être stoppés en raison des multiples pathologies présentées par les patients.

Deux autres étiologies, retrouvées essentiellement chez la personne âgée, sont l'insuffisance veineuse et la déshydratation [7].

Concernant l'insuffisance veineuse, sa prévalence est de l'ordre de 24 à 57 % chez les femmes et de 12 à 26 % chez les hommes ; elle augmente avec l'âge [8]. Les données de la littérature prouvent l'efficacité du port de contention veineuse dans l'hypotension orthostatique [9][10]. C'est une des mesures préventives de choix, après la correction de la iatrogénie (quand cela est possible). Mais les contentions veineuses sont souvent mal portées, mal tolérées par les personnes âgées ou difficiles à enfiler malgré les appareils facilitant la mise des contentions. Concernant la déshydratation, on estime que 25% des personnes âgées hospitalisées sont déshydratées. L'hydratation améliore les symptômes de l'hypotension orthostatique chez les patients jeunes présentant des formes dysautonomiques [11][12]. Mais qu'en est-il chez la personne âgée? Traiter la déshydratation nous paraît essentiel pour une amélioration de l'hypotension orthostatique avec une hydratation d'au moins 1 litre par jour [1][13].

Les autres étiologies sont, entre autres, les endocrinopathies, la cardiomyopathie obstructive, le rétrécissement aortique, le jeûne, un alitement prolongé, une hypokaliémie, un syndrome carcinoïde, une gastrectomie, certaines pathologies systémiques et les pathologies neurologiques. L'hypotension orthostatique est dite idiopathique si aucune étiologie n'a été retrouvée.

3. Traitement de l'hypotension orthostatique

Le premier traitement repose sur la prise en charge des facteurs étiologiques.

Ensuite, de nombreuses mesures non médicamenteuses peuvent être mises en place comme la lutte contre l'hypovolémie en restaurant un apport hydrique et sodé, les contentions veineuses pour lutter contre la gravité, le fractionnement des repas, l'apprentissage du lever progressif, la surélévation de la tête du lit. Toutes ces mesures non médicamenteuses n'ont fait l'objet d'aucune étude randomisée, le niveau de preuve est donc très faible.

Il existe bien des traitements médicamenteux qui sont proposés dans les formes sévères d'hypotension orthostatique, après échec des mesures non médicamenteuses, comme la fludrocortisone, la midodrine, mais ils présentent des effets secondaires importants [14].

Il est possible d'utiliser également des traitements comme le métoclopramide, la caféine, la yohimbine pour les hypotensions orthostatiques peu sévères.

Il n'existe pas dans la littérature d'études comparant les deux mesures non médicamenteuses : la contention veineuse et l'hydratation.

4. Objectifs

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer l'effet de l'hydratation sur la baisse de la Pression Artérielle systolique lors du passage de la position assise à la position debout à 1 et 3 minutes chez le sujet âgé présentant une hypotension orthostatique.

L'objectif secondaire a été d'évaluer la baisse de la Pression Artérielle systolique avec l'hydratation en comparaison à la contention veineuse lors du passage en position debout chez le sujet âgé présentant une hypotension orthostatique.

5. Etude de faisabilité

Notre étude présente essentiellement le travail de conception d'un protocole. Elle est toujours en cours, le nombre de sujets nécessaire n'étant pas encore atteint.

Un protocole de recherche clinique a en effet été rédigé dans le cadre de notre thèse d'exercice. Il a été possible grâce à la collaboration avec la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) et le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Nancy (CIC-P INSERM) qui nous ont permis d'obtenir l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Ce travail présente essentiellement les différentes étapes de rédaction et de mise en place d'un protocole de recherche au sein d'un établissement de santé.

Les résultats présentés correspondent donc à une tendance et ne sont pas définitifs.

Ce travail intermédiaire constitue une étude de faisabilité qui permet de montrer qu'un protocole d'essai clinique est applicable sans modification.

II. METHODES

1. Type d'étude

Une étude interventionnelle contrôlée, prospective, ouverte, bicentrique a été entreprise. Elle a comparé l'efficacité de deux mesures préventives de l'hypotension orthostatique, l'hydratation et la contention veineuse, par un essai croisé randomisé.

2. Population

Les patients ont été recrutés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy dans le service de Gériatrie des Hôpitaux de Brabois et dans la Maison Hospitalière Saint Charles à Nancy au sein des services suivants : Unité de Soins de Longue Durée, Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes, Soins de Suite et de Réadaptation, Médecine. Ils ont été recrutés au cours d'une consultation pendant leur hospitalisation/séjour dans le cadre de leur suivi habituel. Le recrutement des patients s'est effectué sur les données du dossier médical, qui attestaient que le patient présentait bien une hypotension orthostatique. L'inclusion des patients a débuté le 2 juillet 2014, elle est toujours en cours.

3. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion étaient : les patients âgés de 75 ans et plus, présentant une hypotension orthostatique avérée à 1 et/ou 3 minutes, ayant donné leur consentement écrit ou celui de la personne de confiance, une hospitalisation ou séjour prévu(e) de trois jours minimum, l'affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale.

Les critères de non inclusion étaient : le patient grabataire ou sans possibilité de verticalisation, les contre-indications au lever (embolie pulmonaire de risque élevé), le refus du patient de participer à l'étude, le patient faisant l'objet d'une protection légale, un état ou condition risquant d'affecter la stabilité tensionnelle durant l'étude (hyperthermie, modification des traitements hypotenseurs de moins de 48h...), une pathologie empêchant l'hydratation (l'insuffisance cardiaque avec restriction hydrique inférieure à 1 litre, les troubles de la déglutition empêchant l'hydratation per os ou l'impossibilité de nutrition et

d'hydratation per os), une hydratation intraveineuse ou sous cutanée (n'incluant pas les traitements intraveineux ou sous cutané), les contre-indications à la contention veineuse (la phlébite bleue, la thrombose septique, l'artérite des membres inférieurs avec IPS < 0,6, les plaies variqueuses en cours de traitement).

4. Randomisation

Les patients ont été randomisés en deux groupes. La randomisation a été effectuée par la méthode des enveloppes. Le groupe 1 correspondait à l'hydratation le premier jour et la contention veineuse le deuxième jour. Le groupe 2 correspondait inversement à la contention veineuse le premier jour et l'hydratation le deuxième jour. Tous les patients inclus ont reçu ainsi les deux mesures préventives de façon aléatoire.

5. Recueil des données

La visite d'inclusion (J0) s'est effectuée lors d'une consultation pendant une hospitalisation dans le service de Gériatrie de Brabois ou à la Maison Hospitalière Saint Charles à Nancy. Après information et recueil du consentement écrit du patient par un médecin thésé, les critères d'inclusion et de non inclusion ont été validés. Un examen clinique cardiopulmonaire a été réalisé préalablement à la recherche. Un interrogatoire médical et le recueil des antécédents et traitements médicamenteux ont été effectués. Un test d'hypotension orthostatique a été réalisé sans mesure préventive (ni contention veineuse, ni hydratation) lors de cette visite à J0.

Le test d'hypotension orthostatique a consisté à mesurer la pression artérielle de chaque patient inclus en position assise puis debout à 1 et 3 minutes, soit trois mesures. La position couchée n'a pas été prise en compte pour être au mieux représentatif de la réalité (pas de passage rapide de la position couchée à debout sans passage préalable par une position assise pendant plusieurs secondes voire minutes). Pour une meilleure uniformité, nous avons choisi d'effectuer ce test uniquement l'après-midi, avant la prise médicamenteuse du soir.

Si l'hypotension orthostatique n'a pas été confirmée, la participation du patient a pris fin. Si l'hypotension orthostatique a été confirmée, le patient a été par la suite randomisé dans l'un des deux groupes.

Dans le groupe 1, nous avons réalisé à J1 le test d'hypotension orthostatique après une hydratation préalable matin, midi et après-midi par trois grands verres de liquide clair (eau, soupe/bouillon, jus de fruit, café, thé) (33 cl), soit 1 litre sur 24h, ce qui correspond à l'hydratation recommandée pour la personne âgée. Il n'y avait pas de contention veineuse. A J2, nous avons réalisé le test d'hypotension orthostatique avec mise de contention veineuse le matin au lever, à garder toute la journée jusqu'à la réalisation du test. Les contentions veineuses sont des bandes de contention, disponibles dans les services, elles sont mises par un personnel qualifié, de façon croisée jusqu'aux genoux.

Dans le groupe 2, nous avons réalisé à J1 le test d'hypotension orthostatique après mise de contention veineuse le matin au lever, à garder toute la journée jusqu'à la réalisation du test. A J2, nous avons réalisé le test d'hypotension orthostatique après une hydratation préalable matin, midi et après-midi par trois grands verres de liquide clair. Il n'y avait pas de contention veineuse.

Toutes les mesures ont été reportées dans une feuille logistique utilisée comme document source, conservée dans le dossier du patient (**Annexe 1**). Un cahier d'observation (CRF) a été complété pour chaque patient (**Annexe 2**).

Une fois les trois tests effectués à J0, J1 et J2, la participation du patient a pris fin.

Le personnel médical ou paramédical a été présent pendant toute la durée du test (deux personnes pour éviter le risque de chute pendant le test).

Les mesures de pression artérielle ont été effectuées avec un brassard huméral tensionnel électronique. Le même appareil a été utilisé pour toutes les mesures chez un même patient.

6. Critères de jugement

Le critère d'évaluation primaire était un critère quantitatif basé sur la différence de la différence de Pression Artérielle systolique entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes (Δ PAs), entre la prévention par hydratation et la prévention par contention veineuse, soit la différence entre Δ_c PAs du test d'hypotension orthostatique avec contention et Δ_h PAs du test d'hypotension orthostatique avec hydratation. L'hypothèse était que Δ_h PAs était inférieur à Δ_c PAs.

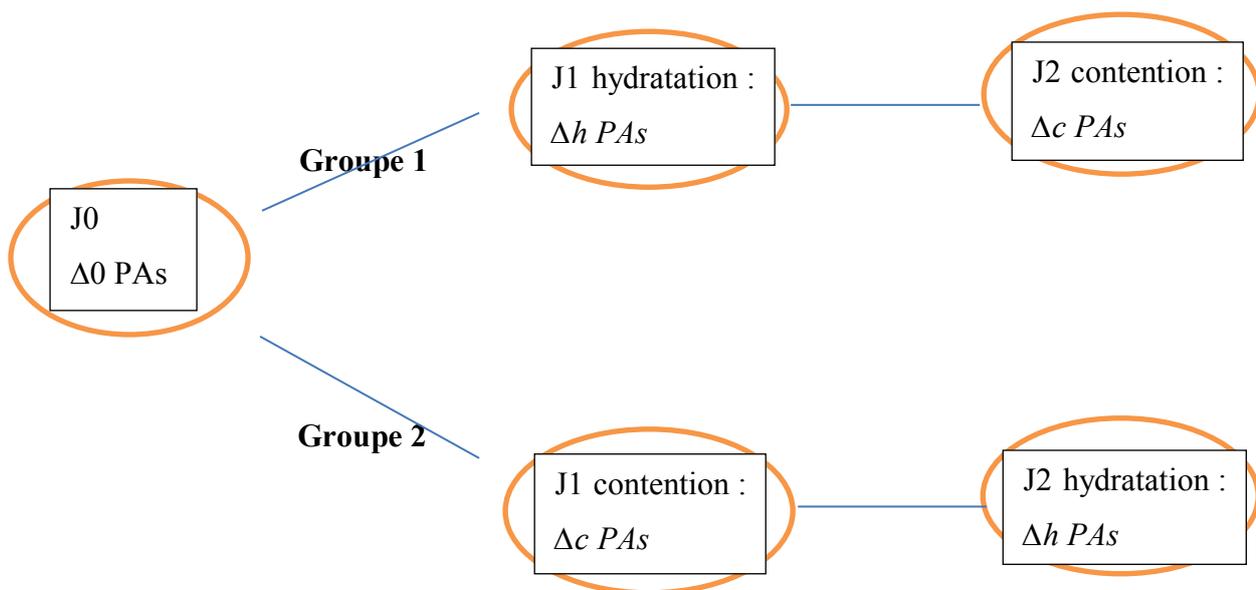
Le critère répondant à l'objectif secondaire était également un critère quantitatif, basé sur la différence de Pression Artérielle systolique (Δ PAs) entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes après une bonne hydratation par rapport à la différence de PAs retrouvée lors du test d'hypotension orthostatique réalisé à J0 sans mesure préventive (ni contention, ni hydratation), soit la différence entre Δh PAs du test d'hypotension orthostatique avec hydratation et $\Delta 0$ PAs du test d'hypotension orthostatique sans prévention. L'hypothèse était que Δh PAs était inférieur à $\Delta 0$ PAs (**Figure 1**).

Figure 1 : Critères de jugement, calcul de différence de Pression Artérielle systolique (PAs)

Δh PAs = PAs assis – PAs debout à 1 et 3 minutes, lors des tests d'hypotension orthostatique avec hydratation

$\Delta 0$ PAs = PAs assis – PAs debout à 1 et 3 minutes, à J0 lors du test sans mesure préventive (ni contention, ni hydratation)

Δc PAs = PAs assis – PAs debout à 1 et 3 minutes, lors du test avec contention veineuse.



7. Analyses statistiques

Les patients ont été affectés à l'une des deux séquences à partir d'une liste de randomisation stratifiée par blocs. L'attribution de la séquence au chevet du malade a été effectuée selon la méthode des enveloppes. Chaque patient a été identifié par son numéro d'enveloppe.

Les informations recueillies dans le cahier d'observation ont été informatisées à l'aide du logiciel Epi Data 3.0. Une analyse descriptive a été réalisée pour l'ensemble des variables recueillies (caractéristiques initiales et efficacité).

La plus faible des deux mesures de PAs effectuées à 1 et 3 minutes pour chaque période a été retenue pour l'analyse.

L'analyse d'efficacité a été effectuée en cross-over.

L'analyse a nécessité des méthodes paramétriques (analyse de variance pour mesures répétées) ou non paramétriques (méthode de Koch) selon que les conditions de validité de la première méthode étaient vérifiées ou non [15].

Avec un effectif de 90 patients et dans l'hypothèse d'une corrélation intra-sujet modérée ($r \geq 0.50$), l'essai a eu une puissance de 80% de mettre en évidence avec un risque d'erreur alpha de 5% une différence significative d'efficacité ($\Delta \text{ PAs} \geq 7.5 \text{ mmHg}$). Cette différence correspondait à environ 1/3 de la chute de PAs définissant l'hypotension orthostatique ($\geq 20 \text{ mmHg}$).

Tous les tests ont été bilatéraux au seuil de 5 %.

Les données ont été analysées avec le logiciel SAS V9.3 ® (SAS Institute, Cary, NC, USA).

8. Aspects éthiques et réglementaires

Un protocole de recherche clinique, hors produit de santé, a été élaboré en collaboration avec la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Nancy (**Annexe 3**). Le promoteur du protocole a été le CHU de Nancy.

Ce protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) concerné, en accord avec la législation en vigueur. Un avis favorable du CPP Est III a été obtenu le 05 juin 2014 (**Annexe 4**).

Nous avons reçu l'autorisation de l'étude par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) le 10 juin 2014, avant le démarrage du projet (**Annexe 5**). Les données recueillies lors de l'essai ont fait l'objet d'un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Une assurance a été souscrite pour toute la durée de l'étude, garantissant la responsabilité civile du promoteur, ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'étude, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

Les patients qui ont participé à cette étude ont donné leur consentement par écrit. Au préalable, ils ont reçu une information orale et écrite de la part du médecin investigateur sur le but de cette étude, la durée de leur participation (3 jours), les procédures qui seront suivies, les bénéfices, les risques prévisibles, la confidentialité des données et la couverture par une assurance. L'ensemble de ces informations a été résumé sur un document d'information remis à chaque patient (**Annexe 6**). Le médecin investigateur et le sujet ont signé en deux exemplaires le formulaire de consentement. Un exemplaire complété et signé du document d'information et du formulaire de consentement a été remis au patient. L'investigateur a conservé le deuxième exemplaire, et ce pour un minimum de 15 ans.

Le protocole a été enregistré dans Clinical Trials (référence NCT02179216) le 1 juillet 2014, avant la date de la première inclusion (**Annexe 7**).

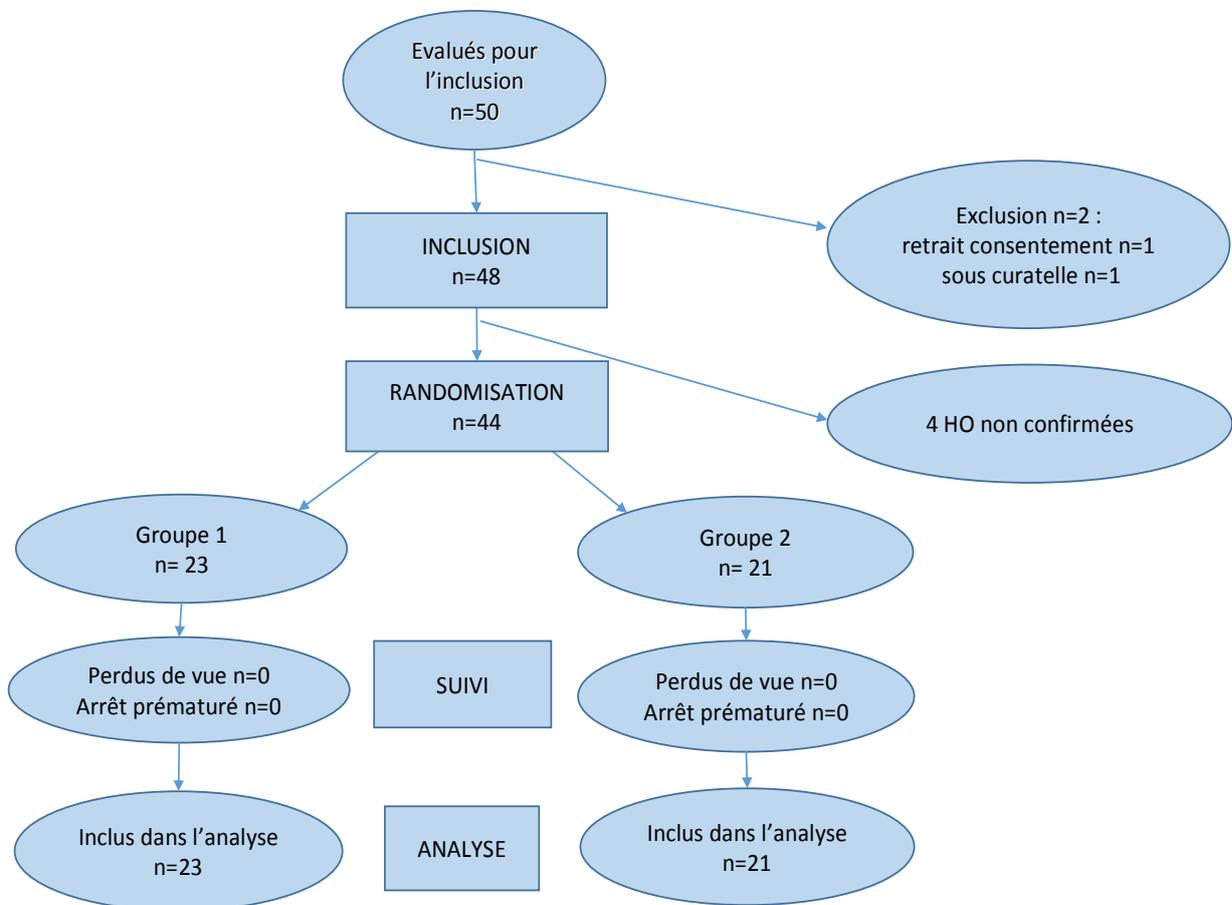
Un attaché de recherche clinique a réalisé des monitorings réguliers. Ils se sont déroulés chaque semestre dans les deux centres pour assurer un contrôle de qualité.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

50 patients ont été inclus dans l'étude au 30 avril 2015. Le nombre de sujets à inclure est de 110 patients pour un objectif de 90 patients statistiquement analysables. Au total, 44 patients sont statistiquement analysables sur les 50 patients inclus. 2 patients ont été exclus, un pour retrait de son consentement et un faisant l'objet d'une protection légale. 4 hypotensions orthostatiques n'ont pas été confirmées à J0. 23 patients ont été ainsi randomisés dans le groupe 1 et 21 patients dans le groupe 2, jusqu'à la fin de la durée de participation (**figure 2**).

Figure 2 : Diagramme de flux



L'âge moyen de la population est de 84 ± 14 ans ; 73% des patients sont des femmes.

Près de 60% des patients ont une hypertension artérielle, plus de la moitié des patients présente des pathologies cardio-vasculaires. 29% des patients ont des antécédents de fractures suite à des chutes.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients prenaient des traitements médicamenteux. La moyenne du nombre de traitements anti hypertenseurs est de $1,2 \pm 1,1$. La moyenne du nombre de traitements psychotropes est de $0,9 \pm 1,2$.

2. Test d'hypotension orthostatique à J0, sans mesure préventive

Le premier test d'hypotension orthostatique réalisé à J0, sans mesure préventive, retrouve une médiane de Pression Artérielle systolique initiale, en position assise, de 139 mmHg (premier quartile Q1 à 121 mmHg, troisième quartile Q3 à 153 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout à 1 minute est de 110 mmHg (Q1 = 97, Q3 = 132 mmHg).

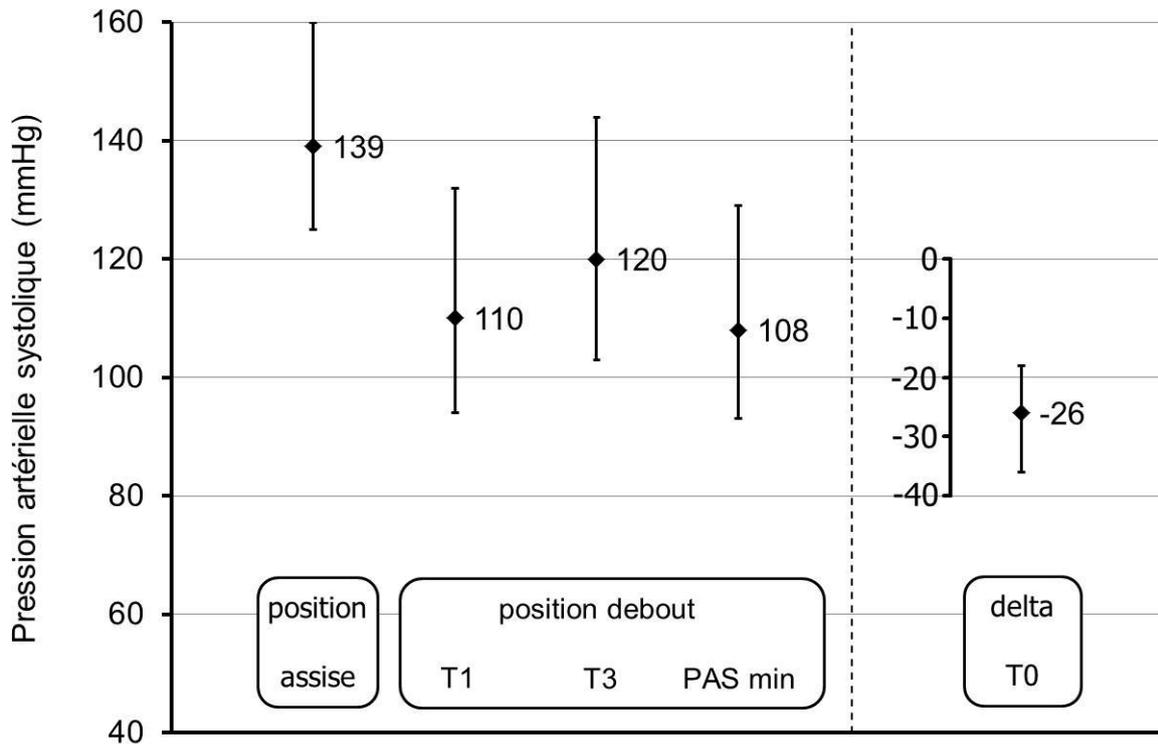
La médiane de Pression Artérielle systolique debout à 3 minutes est de 120 mmHg (Q1 = 106, Q3 = 137 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout avec la plus faible des mesures entre 1 et 3 minutes est de 108 mmHg (Q1 = 93 ; Q3 = 124 mmHg).

La variation tensionnelle est de -26 mmHg (Q1 = -34, Q3 = -21 mmHg) entre la Pression Artérielle systolique assise et la plus faible des Pressions Artérielles systoliques debout à 1 ou 3 minutes (**Figure 3**).

30% des patients ont présenté des signes cliniques d'hypotension orthostatique lors de la réalisation de ce premier test, comme des vertiges, des troubles visuels et des faiblesses des membres inférieurs.

Figure 3 : Pression Artérielle systolique (PAs) lors du test d'hypotension orthostatique sans mesure préventive (ni contention veineuse, ni hydratation)



T1 : PAs à 1 minute

T3 : PAs à 3 minutes

PAS min : PAs minimum entre 1 et 3 minutes

Delta T0 : variation tensionnelle après verticalisation

3. Test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse

Le test d'hypotension orthostatique réalisé avec contention veineuse, à J1 ou à J2 selon le groupe de randomisation, retrouve une médiane de Pression Artérielle systolique initiale à 128 mmHg (Q1 = 114 ; Q3 = 149 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout à 1 minute est de 113 mmHg (Q1 = 97, Q3 = 135 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout à 3 minutes est de 118 mmHg (Q1 = 101, Q3 = 142 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout avec la plus faible des mesures entre 1 et 3 minutes est de 110 mmHg (Q1 = 95 ; Q3 = 131 mmHg).

La variation tensionnelle du test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse est de - 18 mmHg (Q1 = -28 ; Q3 = -10 mmHg) entre la Pression Artérielle systolique assise et la plus faible des Pressions Artérielles systoliques debout à 1 ou 3 minutes.

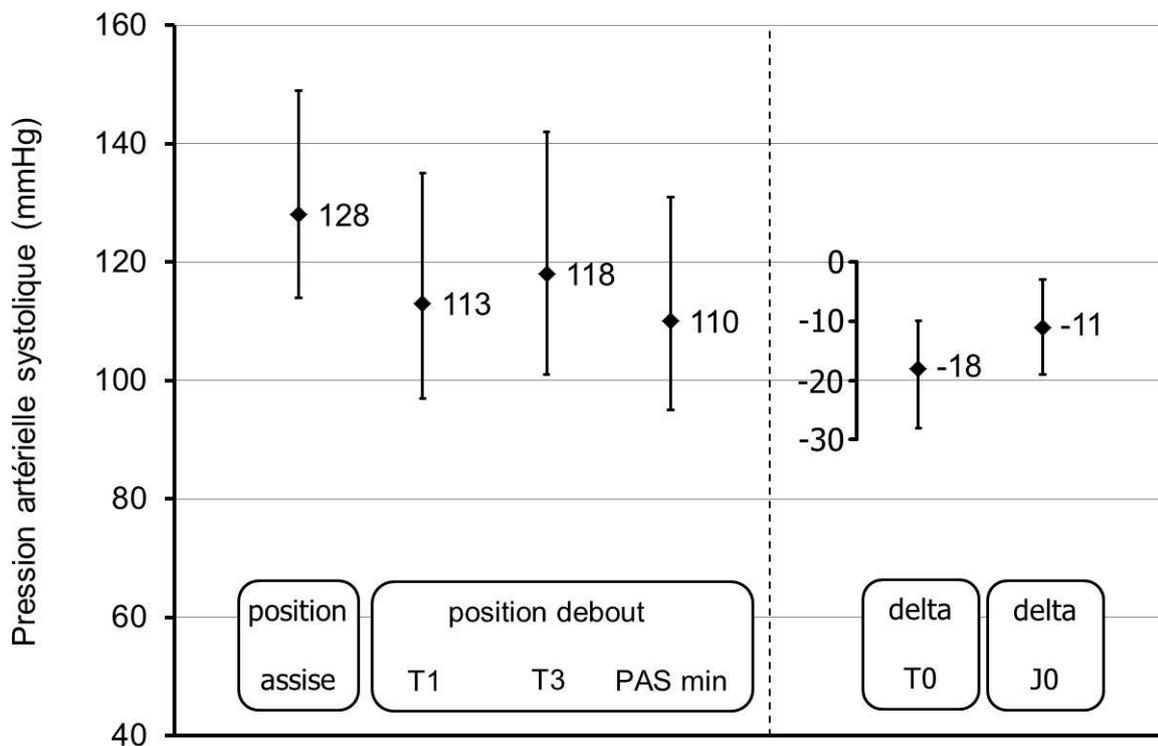
La variation tensionnelle est de - 11 mmHg (Q1 = -19 ; Q3 = -3 mmHg) entre la Pression Artérielle systolique assise du test d'hypotension orthostatique à J0 et la plus faible des Pressions Artérielles systoliques debout à 1 ou 3 minutes du test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse (**Figure 4**).

L'hydratation des patients lors du test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse est d'environ 750 ml.

16% des patients ont signalé des signes cliniques d'hypotension orthostatique lors de la réalisation du test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse.

45% des patients présentaient encore une hypotension orthostatique, soit une chute de Pression Artérielle systolique supérieure à 20 mmHg à 1 et/ou 3 minutes lors de ce test.

Figure 4 : Pression Artérielle systolique (PAS) lors du test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse



T1 : PAs à 1 minute

T3 : PAs à 3 minutes

PAS min : PAs minimum entre 1 et 3 minutes

Delta T0 : variation tensionnelle après verticalisation

Delta J0 : variation tensionnelle par rapport à J0

4. Test d'hypotension orthostatique avec hydratation

Le test d'hypotension orthostatique réalisé avec hydratation, à J1 ou à J2 selon le groupe de randomisation, retrouve une médiane de Pression Artérielle systolique initiale à 133 mmHg (Q1 = 116 ; Q3 = 151 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout à 1 minute est de 115 mmHg (Q1 = 100, Q3 = 143 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout à 3 minutes est de 135 mmHg (Q1 = 109, Q3 = 148 mmHg).

La médiane de Pression Artérielle systolique debout avec la plus faible des mesures entre 1 et 3 minutes est de 110 mmHg (Q1 = 100 ; Q3 = 141 mmHg).

La variation tensionnelle du test d'hypotension orthostatique avec hydratation est de - 14 mmHg (Q1 = - 22 ; Q3 = - 9 mmHg) entre la Pression Artérielle systolique assise et la plus faible des Pressions Artérielles systoliques debout à 1 ou 3 minutes.

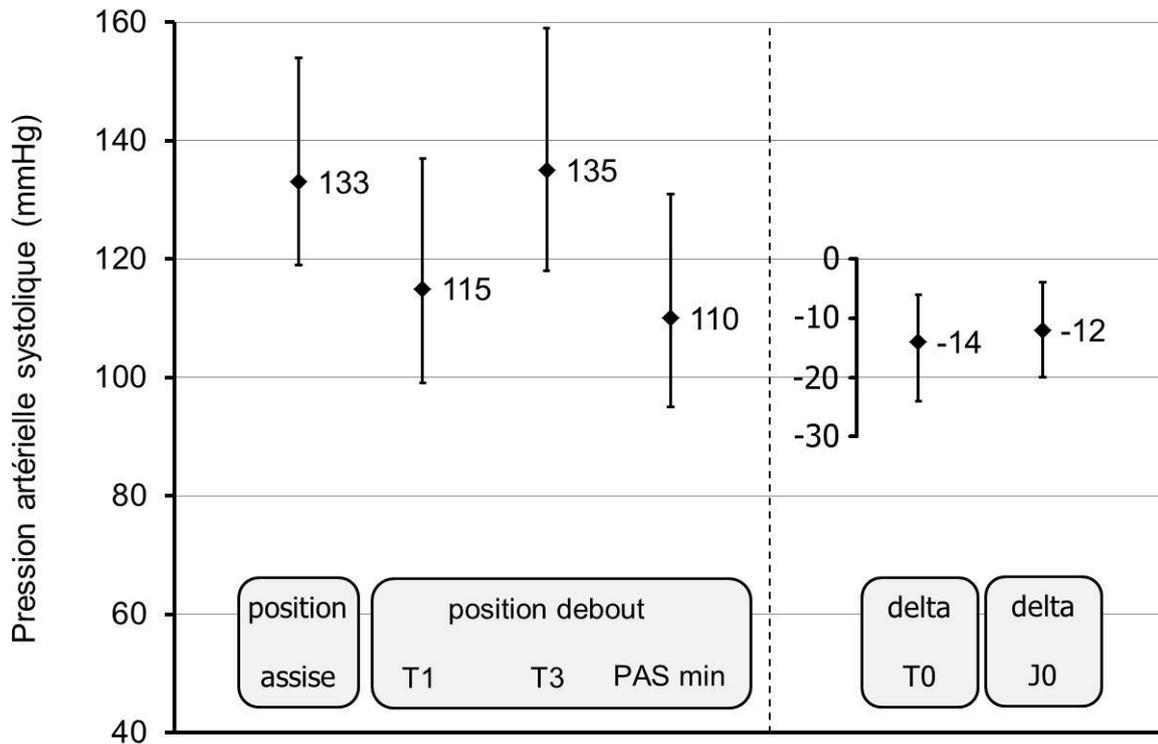
La variation tensionnelle est de - 12 mmHg (Q1 = - 20 ; Q3 = - 3 mmHg) entre la Pression Artérielle systolique assise du test d'hypotension orthostatique à J0 et la plus faible des Pressions Artérielles systoliques debout à 1 ou 3 minutes du test avec hydratation (**Figure 5**).

L'hydratation des patients lors de ce test est d'environ 1000 ml.

18% des patients ont signalé des signes cliniques d'hypotension orthostatique lors de la réalisation du test d'hypotension orthostatique avec hydratation.

34% des patients présentaient encore une hypotension orthostatique, soit une chute de Pression Artérielle systolique supérieure à 20 mmHg à 1 et/ou 3 minutes lors de ce test.

Figure 5 : Pression Artérielle systolique (PAs) lors du test d'hypotension orthostatique avec hydratation



T1 : PAs à 1 minute

T3 : PAs à 3 minutes

PAS min : PAs minimum entre 1 et 3 minutes

Delta T0 : variation tensionnelle après verticalisation

Delta J0 : variation tensionnelle par rapport à J0

5. Comparaison des tests d'hypotension orthostatique avec contention et hydratation

La différence de Pression Artérielle systolique entre le test d'hypotension orthostatique avec hydratation et le test d'hypotension orthostatique avec contention veineuse est de -6 mmHg (Q1 = -12 ; Q3 = 10 mmHg).

IV. DISCUSSION

1. Principaux résultats

La contention veineuse, comme l'hydratation, réduisent l'importance de la chute tensionnelle lors du passage en position debout, chez les personnes âgées présentant une hypotension orthostatique.

La réduction médiane de la chute tensionnelle systolique obtenue avec l'hydratation par rapport à la contention est de 6 mmHg.

La proportion d'hypotension orthostatique chute de 34% avec l'hydratation, contre 45 % avec la contention.

La proportion de patients avec manifestations cliniques d'hypotension orthostatique chute de près de moitié ; de 30% sans mesure préventive à 16% avec contention veineuse et 18% avec hydratation.

Dans notre étude, la Pression Artérielle systolique initiale sans mesure préventive est de 139 ± 25 mmHg, de 115 ± 26 mmHg à 1 minute, et à 122 ± 26 mmHg debout à 3 minutes.

Dans l'étude de Valbusa et al.[16], les patients présentant une hypotension orthostatique ont des valeurs tensionnelles plus élevées. La Pression Artérielle systolique initiale est de 146 ± 23 mmHg, de 121 ± 25 mmHg debout à 1 minute, et de 135 ± 27 debout à 3 minutes.

2. Limites

Le diagnostic même de l'hypotension orthostatique a des limites, du fait de l'absence de parallélisme entre les symptômes et l'importance de la baisse tensionnelle, et du fait de la faible reproductibilité du test d'orthostatisme.

Il existe une variabilité intra-individuelle importante de la Pression Artérielle systolique lors de la même journée et entre chaque jour, malgré les mesures tensionnelles prises majoritairement au même moment de la journée, en fin d'après-midi.

Il existe un biais de sélection à type de biais de recrutement. En effet, les patients ont été inclus uniquement en service hospitalier, en raison de la faisabilité et de la facilité du

recrutement pour l'étude. Les patients hospitalisés ou en institution sont plus déshydratés que les personnes âgées à domicile [17].

Nous avons réalisé un compte hydrique simple. Nous n'avons pas effectué de compte calorique (qui inclus le pourcentage d'eau présent dans les aliments), ni de recueil de la diurèse, ce qui aurait pu mieux quantifier l'hydratation sur 24h des patients.

La médiane et la moyenne de l'hydratation le jour du test d'hypotension orthostatique avec hydratation sont respectivement de 1000 ml et 1100 ml. La moitié des patients a bu moins de 1 litre le jour de l'hydratation. Mais il a été bu en moyenne 250 ml de plus le jour de l'hydratation par rapport au jour avec la contention veineuse.

Les bandes de contention ont été mises par un personnel paramédical formé et qualifié. Mais la pression donnée à la cheville peut être aléatoire en fonction du personnel, différent chaque jour et différent dans chaque centre. Smeenk et al [18] ont montré que la compression incluant l'abdomen est plus efficace que la compression des membres inférieurs seuls par bas-cuisse ou chaussettes. Une récente étude [19] a confirmé le fait que les compressions veineuses, prescrites dans le cadre de la prévention de l'hypotension orthostatique, sont mal tolérées par plus de la moitié des patients, voire ne sont pas portées chez 40% des patients. Mais 90% des médecins continuent à prescrire des contentions veineuses pour lutter contre l'hypotension orthostatique.

Jadoatis et al. [20] n'ont pas trouvé de différence significative entre les traitements médicamenteux (psychotropes, diurétiques) des patients hospitalisés ayant une hypotension orthostatique et ceux des patients n'ayant pas d'hypotension orthostatique. Ce fait suggère l'intérêt des mesures de prévention non médicamenteuses, avant même la correction de la iatrogénie.

L'objectif de 90 patients statistiquement analysables n'est pas encore atteint. Les résultats actuels sont donc une évaluation à mi-parcours. Aucune statistique ne peut être exploitée.

3. Conclusion

L'étude est toujours en cours ; des données exploitables et des résultats significatifs ne seront obtenus qu'une fois l'étude finalisée.

Les premiers résultats donnent un aperçu de l'étude à mi-parcours. Ces derniers sont certes non exploitables, l'objectif de 90 patients statistiquement analysables n'étant pas atteint. Ils sont cependant encourageants et permettent d'observer une tendance, en faveur de l'hydratation de la personne âgée pour lutter contre l'hypotension orthostatique. Cette tendance incite donc à poursuivre le travail pour atteindre l'objectif final, pouvoir exploiter la totalité des données et obtenir des conclusions.

Il en résulte que ce travail est une étude de faisabilité. Grâce à l'implication des professionnels de santé de chaque service, par le recueil du consentement de la part des médecins, la mise des bandes de contention, l'incitation à l'hydratation et le recueil du compte hydrique journalier de la part du personnel paramédical, nous avons prouvé qu'il était possible de réaliser, poursuivre et mener à terme ce projet.

Il existe, d'une part, un bénéfice thérapeutique pour le patient: connaître et mettre en place des mesures préventives pour réduire l'hypotension orthostatique. D'autre part, il existe un bénéfice collectif : optimiser la prise en charge de l'hypotension orthostatique, connaître la mesure préventive la plus efficace entre la contention et l'hydratation et mettre en place les mesures préventives adaptées à la personne âgée.

L'hydratation serait donc une piste pour prévenir l'hypotension orthostatique de la personne âgée, ce qui inciterait à faire boire d'avantage les patients et aurait un impact majeur sur les pratiques actuelles.

V. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Jeffrey B, Lanier MD, Mathew B, Mote DO, Emily C, Clay MD. Evaluation and Management of Orthostatic Hypotension. *American Family Physician*. 2011 Sept; 84(5):527-536
- [2] Rutan Gale H., Hermanson Bonnie, Bild Diane E., Kittner Steven J., Labaw Frances, Tell Grethe S. Orthostatic Hypotension in Older Adults, The Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 1992 Jun; 19(6 Pt 1):508-19
- [3] Monsuez JJ, Beddok R, Mahiou A, Ngaleu A, Belbachir S. Hypotension orthostatique : épidémiologie et mécanismes. *Presse Medicale*. 2012 Nov; 41(11):1092-7
- [4] Pepersack T, Gilles C, Petrovic M, Spinnewine A, Baeyens H, Beyer I, Boland B, Dalleur O, De Lepeleire J, Even-Adin D, Van Nes MC, Samalea-Suarez A, Somers A. Working Group Clinical Pharmacology, Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care; Belgian Society for Gerontology and Geriatrics. Prevalence of orthostatic hypotension and relationship with drug use amongst older patients. *Acta Clinica Belgica*. 2013 Mar-Apr; 68(2):107-12
- [5] Tyberghein M., Philips J-C., Krzesinski J-M, Scheen A.J. L'hypotension orthostatique : Définition, symptomatologie, évaluation et physiopathologie. *Revue Medicale Liège*. 2013; 68(2):65-73
- [6] Fotherby MD, Potter JF. Orthostatic hypotension and anti-hypertensive therapy in the elderly. *Postgraduate Medical Journal*. 1994 Dec; 70(830): 878–881
- [7] Previsdomini M, Perren A, Marone C. Hypotension orthostatique: Mécanismes, causes, traitement. *Forum Med Suisse*. 2006; 6: 913-918
- [8] Allaert FA. La maladie veineuse et l'économiste de la santé. *Médecine thérapeutique*. Novembre 2000 ; Volume 6, Numéro 9, 710-1
- [9] Gorelik O, Almozni-Sarafian D, Litvinov V, Alon I, Shteinshnaider M, Dotan E, Modai D, Cohen N. Seating-induced postural hypotension is common in older patients with decompensated heart failure and may be prevented by lower limb compression bandaging. *Gerontology*. 2009; 55(2):138-44
- [10] Henry R, Rowe J, O'Mahony D. Haemodynamic analysis of efficacy of compression hosiery in elderly fallers with orthostatic hypotension. *Lancet*. 1999; 354(9172):45–6
- [11] Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *American Journal of Medicine*. 2002; 112(5):355–360

- [12] Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*. 2002 Nov; 106: 2806-2811
- [13] Schols JM, De Groot CP, van der Cammen TJ, Olde Rikkert MG. Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009 Feb; 13(2):150-7
- [14] Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart*. 1997; 77(3):294
- [15] Koch G.G. The Use of Non-Parametric Methods in the Statistical Analysis of the Two-Period Change-Over Design. *Biometrics*. 1972; 28: 577-84
- [16] Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A; PARTAGE investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing home: the Partage study. *Journal of Hypertension*. 2012 Jan; 30(1):53-60
- [17] Wolff A, Stuckler D, McKee M. Are patients admitted to hospitals from care homes dehydrated? A retrospective analysis of hypernatraemia and in-hospital mortality. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2015 Jul; 108(7):259-65
- [18] Smeenk HE, Koster MJ, Faaij RA, de Geer DB, Hamaker ME. Compression therapy in patients with orthostatic hypotension: a systematic review. *Netherlands Journal of Medicine*. 2014 Feb; 72(2):80-5
- [19] Quinn C, Deegan B, Cooke J, Carew S, Hannigan A, Dunne C, Lyons D. Therapeutic use of compression stockings for orthostatic hypotension: an assessment of patient and physician perspectives and practices. *Age Ageing*. 2015 Mar; 44(2):339-42
- [20] Jodaitis L, Vaillant F, Snacken M, Boland B, Spinewine A, Dalleur O, Gilles C, Petrovic M, Pepersack T. Orthostatic hypotension and associated conditions in geriatric inpatients. *Acta Clinica Belgica*. 2015 Jul

VI. ANNEXES

ANNEXE 1



FEUILLE LOGISTIQUE

A CONSERVER DANS LE DOSSIER MEDICAL DU PATIENT

Titre du protocole : Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé

Centre N°2 : Maison hospitalière Saint Charles-Nancy

Investigateur principal : Dr. NOEL-RUEF

Consignes de réalisation du test hypotension orthostatique (HO) :

- Test HO = Mesure de la pression artérielle en position assise puis debout à 1 et 3 minutes (= 3 mesures)
- Réalisé à 3 temps : J0 (sans mesure préventive), J1 (avec mesure préventive) et J2 (avec mesure préventive)
 - Test HO avec hydratation : 3 verres de 33 cl (matin, midi et après-midi)
 - Test avec contention : mise de bandes de contention veineuse, personnel qualifié, le matin au lever jusqu'à la réalisation du test
- Uniquement l'après-midi, avant la prise médicamenteuse du soir.
- Présence du personnel médical ou paramédical pendant toute la durée du test (2 personnes) pour éviter le risque de chute pendant le test.
- Avec un brassard huméral tensionnel électronique utilisé en routine dans les services, **le même appareil sera utilisé pour toutes les mesures chez un même patient**
- **A compléter : Feuille-logistique** présente dans chaque service pour permettre la continuité et éviter un oubli de réalisation d'un test d'HO.

Jour 0 : Bilan d'inclusion :

- Information et signature du consentement, examen médical adapté à la recherche, validation des critères d'inclusion et de non-inclusion.
- Faire un test d'hypotension orthostatique avec mesure de la tension artérielle en position assise, à 1min et 3min en position debout (soit 3 prises), sans mesure préventive (ni hydratation, ni contention) pour confirmer l'HO.
- Noter les chiffres tensionnels dans le tableau J0 ainsi que le tensiomètre utilisé.
- Randomisation : Groupe 1 Groupe 2

Jour 1 : J0+1 jour

Groupe 1 :

- Réalisation d'un test d'HO après **une hydratation** préalable le matin, le midi et l'après-midi par trois grands verres d'eau (33cl) pour atteindre 1L/24h.
- Pas de contention veineuse.
- **Noter le compte hydrique.**
- **Noter les chiffres tensionnels dans le tableau J1 ainsi que le tensiomètre utilisé.**

Groupe 2 :

- Réalisation d'un test d'HO après mise de **bandes de contention veineuse** le matin au lever à garder toute la journée jusqu'à la réalisation du test avant la prise médicamenteuse du soir.
- **Noter les chiffres tensionnels dans le tableau J1 ainsi que le tensiomètre utilisé.**

Jour 2 : J1+1jour

Groupe 1 :

- Réalisation d'un test d'HO après mise de **bandes de contention veineuse** le matin au lever à garder toute la journée jusqu'à la réalisation du test avant la prise médicamenteuse du soir.
- **Noter les chiffres tensionnels dans le tableau J2 ainsi que le tensiomètre utilisé.**

Groupe 2 :

- Réalisation d'un test d'HO après **une hydratation** préalable le matin, le midi et l'après-midi par trois grands verres d'eau (33cl) pour atteindre 1L/24h.
- Pas de contention veineuse.
- **Noter le compte hydrique.**
- **Noter les chiffres tensionnels dans le tableau J2 ainsi que le tensiomètre utilisé.**

ANTECEDENTS ET TRAITEMENTS :

Antécédents :

-
-
-
-
-
-
-
-

Traitements :

-
-
-
-
-
-
-
-

GROUPE 1 : HYDRATATION PUIS CONTENTION

J0 : test d'hypotension orthostatique

Date : |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

Tensiomètre utilisé : _____

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Assis		
Debout à 1 minute		
Debout à 3 minutes		

J1 : test d'hypotension orthostatique : avec hydratation préalable

Date : |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

Hydratation : Matin (33cl)
 Midi (33cl)
 Soir (33cl)

Tensiomètre utilisé : _____

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Assis		
Debout à 1 minute		
Debout à 3 minutes		

J2 : test d'hypotension orthostatique : avec contention veineuse

Date : |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

Bandes de contention veineuse : OUI NON

Tensiomètre utilisé : _____

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Assis		
Debout à 1 minute		
Debout à 3 minutes		

COMMENTAIRES

Pensez à noter tous les événements indésirables survenus au cours de cette visite (nature, date d'apparition, intensité, mesure prise, évolution)

GROUPE 2 : CONTENTION PUIS HYDRATATION

J0 : test d'hypotension orthostatique

Date : |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

Tensiomètre utilisé : _____

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Assis		
Debout à 1 minute		
Debout à 3 minutes		

J1 : test d'hypotension orthostatique : avec contention veineuse

Date : |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

Bandes de contention veineuse : OUI NON

Tensiomètre utilisé : _____

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Assis		
Debout à 1 minute		
Debout à 3 minutes		

J2 : test d'hypotension orthostatique : avec hydratation préalable

Date : |_|_| | |_|_| | |_|_| | |_|_|

Hydratation : Matin (33cl)
 Midi (33cl)
 Soir (33cl)

Tensiomètre utilisé : _____

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Assis		
Debout à 1 minute		
Debout à 3 minutes		

COMMENTAIRES

Pensez à noter tous les événements indésirables survenus au cours de cette visite (nature, date d'apparition, intensité, mesure prise, évolution)

ANNEXE 2



CAHIER D'OBSERVATION

TITRE DE LA RECHERCHE :

Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé « CHHO »

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Pr Athanasios BENETOS
Adresse :
Service Gériatrie – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-Lès-NANCY
☎ : 03.83.15.33.22
Email : a.benetos@chu-nancy.fr

PROMOTEUR

CHU de NANCY
29, avenue de Lattre de Tassigny
54 035 Nancy Cedex
Tel : 03.83.15.52.85

DIRECTION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Chef de projet : Nathalie KEIL

☎ : 03.83.15.52.79
Fax : 03.83.15.74.51
Email : n.keil@chu-nancy.fr

ARC : Asma CHERIFI

☎ : 03.83.15.52.78
Fax : 03.83.15.74.51
Email : A.CHERIFI2@chu-nancy.fr

NUMÉRO DU CENTRE / NUMERO DU PATIENT: |_|-|_|_|_|_|
NOM |_| (première lettre)
PRÉNOM |_| (première lettre)
DATE DE NAISSANCE: |_|_|-|_|_|_|_| (mois – année)
SEXE : Masculin Féminin

MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES

➤ Utiliser un stylo à bille de couleur noire ou bleue tout au long du remplissage du cahier d'observation.

➤ Erreur de saisie :

Si une erreur a été inscrite, rayer l'information erronée (elle doit, toutefois, rester lisible), remplacer par l'information correcte, parapher et dater la correction.

Ne pas utiliser de liquide correcteur.

➤ Valeurs ou informations identiques :

Si plusieurs valeurs ou informations sont identiques, ne pas utiliser de guillemets, de traits ou de terminologies mais recopier celles-ci.

Exemple :

Nom du traitement	Indication	Indication	Indication
Tenormine	Hypertension	Hypertension	Hypertension
Atacand	Idem	//	Hypertension
	<i>Incorrect</i>	<i>Incorrect</i>	Correct

➤ Initiales du sujet :

|__| La première lettre du nom |__| La première lettre du prénom

➤ Dates :

Utiliser la nomenclature suivante : JJ / MM / AAAA

➤ Valeurs numériques :

- ✓ Cadrer les résultats numériques à droite
- ✓ Ne pas ajouter de virgules, elles sont précodées si nécessaire
- ✓ Ne pas laisser de cases vides : mettre un zéro

Exemples :

Fréquence cardiaque : |_0_|_9_|_3_| Battements / min.

Poids : |_0_|_9_|_3_|,|_2_| Kg

➤ Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases fermées, cochez la case appropriée.

Exemple : 1 Masculin 2 Féminin

➤ Absence de données :

Ne pas laisser de cases vides : si une réponse ne peut être fournie, inscrire:

NA Si Non Applicable

NF Si Non Fait

DM Si Donnée Manquante

EVENEMENT INDESIRABLE

EVENEMENT INDESIRABLE (EI)

Il s'agit de tout évènement indésirable subi par une personne pendant une recherche biomédicale, qu'il soit considéré ou non comme lié au traitement ou à la stratégie étudiée.

Il doit figurer dans le CRF et sera inclus dans le rapport final de l'essai.

EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG)

Un évènement indésirable grave (EIG) est un évènement indésirable ayant pu contribuer à la survenue :

- d'un décès
- d'une mise en jeu du pronostic vital
- d'une hospitalisation ou de la prolongation d'une hospitalisation
- d'une séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité
- d'une anomalie congénitale
- de tout autre évènement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques ou évènement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur

Il doit figurer dans le CRF, sera inclus dans les rapports annuels de sécurité et le rapport final.

Il doit faire l'objet d'une déclaration au promoteur.

L'investigateur est tenu d'informer **sans délai** le promoteur de la survenue d'un EIG. Il doit remplir la fiche de déclaration d' EIG située à la fin du cahier d'observation et télécopier ce document à :

SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE
Hôpital CENTRAL
03-83-32-33-44

FAIT NOUVEAU (de sécurité)

Un fait nouveau de sécurité est un événement susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, exemples :

- Fréquence accrue d'événements indésirables graves dans un groupe de patients de la recherche, résultats d'analyses intermédiaires pertinents quant à la sécurité des personnes (efficacité insuffisante).
- Observations d'EIG inattendus, susceptibles d'être liés au traitement ou à la stratégie évaluée, survenant au cours d'un autre essai ou provenant de notification spontanée, de publication ou d'une autorité réglementaire.

TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS

Actions	Inclusion (J0)	Visite n°1 (J1)	Visite N°2 (J2)
Information et recueil du consentement écrit	x		
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	x		
Interrogatoire médical et recueil des antécédents et traitements médicamenteux	x		
Examen clinique (cardiopulmonaire)	x		
Test d'hypotension orthostatique	x	x	x
Randomisation (après le 1 ^{er} test HO)	x		
Contention veineuse au lever		X (gpe 2)	X (gpe 1)
Hydratation		X (gpe 1)	X (gpe 2)
Recueil des EI et EIG	x	x	x

Tout patient, même sorti prématurément de l'étude, devrait être suivi selon le schéma initialement prévu pendant toute la durée de l'essai sauf en cas de retrait de consentement.

Lorsqu'un rendez-vous pour une visite de suivi n'a pas été honoré à la date prévue, programmer la visite suivante selon une conduite à tenir commune pour l'ensemble des sujets de l'étude.

CHHO	N° du centre	N° du patient	Identité du patient	VISITE INCLUSION (J0)
	_	_ _	_ - _ Nom Prénom	

Visite d'inclusion (J0)

Date de la visite d'inclusion: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

CONSENTEMENT

Date de signature du consentement: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

ANTECEDENTS

Si le patient a des antécédents médicaux et / ou chirurgicaux autres que la pathologie étudiée, préciser le type d'affection, si c'est en cours ou non :

Antécédent	En cours	
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE INCLUSION (J0)
-------------	--------------------	-------------------------	--	----------------------------------

TRAITEMENTS ASSOCIES

Le patient a-t-il un traitement en cours : Non Oui
Si oui, préciser

Traitement anti hypertenseurs : Non Oui Si oui : nombre |_|

Traitement psychotrope : Non Oui Si oui : nombre |_|

Si oui, reporter la prescription médicamenteuse concernant les traitements antihypertenseurs et psychotropes sur la **Fiche N°2**

VERIFICATION DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Critères d'inclusion

	OUI	NON
Patient âgé de 75 ans et plus présentant une hypotension orthostatique avérée à 1 et/ou 3 minutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient ayant donné son consentement écrit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisation prévue de trois jours minimum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si une case est cochée NON : le patient n'est pas inclus

CHHO	N° du centre	N° du patient	Identité du patient	VISITE INCLUSION (J0)
	_	_ _ _	_ - _ Nom Prénom	

Critères de non inclusion

	OUI	NON
Patient grabataire ou sans possibilité de verticalisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contre-indications au lever (embolie pulmonaire de risque élevé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refus du patient de participer à l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient faisant l'objet d'une protection légale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etat ou condition risquant d'affecter la stabilité tensionnelle durant l'étude (hyperthermie, modification des traitements hypotenseurs...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pathologie empêchant l'hydratation : Insuffisant cardiaque avec restriction hydrique inférieure à 1L, troubles de la déglutition empêchant l'hydratation per os, impossibilité de nutrition et d'hydratation per os	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hydratation intraveineuse ou sous cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contre-indications à la contention veineuse : phlébite bleue, thrombose septique, AOMI avec IPS < 0,6, plaies variqueuses en cours de traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si une case est cochée OUI : le patient n'est pas inclus

Patient inclus : Non Oui

CHHO	N° du centre	N° du patient	Identité du patient	VISITE INCLUSION (J0)
	_	_ _ _	_ - _ Nom Prénom	

TEST D'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE SANS MESURE PREVENTIVE (J0)

Date: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Tensiomètre utilisé		
	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Assis	_ _ _	_ _ _
Debout à 1 minute	_ _ _	_ _ _
Δ0 PAs: PAs assis - PAs debout à 1 minute	_ _ _ +/-	
Debout à 3 minutes	_ _ _	_ _ _
Δ0 PAs: PAs assis - PAs debout à 3 minutes	_ _ _ +/-	

Hypotension orthostatique confirmée : Oui Non

Si non, compléter l'attestation de fin d'étude (page12)

RANDOMISATION

Date de la randomisation: |_|_|_| - |_|_|_| - |_|_|_|_|

- Bras de randomisation :
- Groupe 1 : hydratation puis contention
 - Groupe 2 : contention puis hydratation

Etiquette de Randomisation :

Coller l'étiquette qui indique le groupe auquel le patient est assigné

Agrafer l'enveloppe ouverte avec l'étiquette externe scellant l'enveloppe au CRF

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE INCLUSION (J0)
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	--

EVENEMENTS INDESIRABLES ET TRAITEMENTS ASSOCIES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable au cours de la visite d'inclusion ?

Non Oui Si oui, compléter la **Fiche N°1** « événement indésirable »

Si Oui, les traitements concomitants ont-t-ils été modifiés ?

Non Oui Si oui, compléter la **Fiche N°2** « traitements concomitants »

En cas d'EIG, merci de compléter la **Fiche N°3** « déclaration d'EIG » et de la faxer au service de pharmacovigilance dans les 24h (jours ouvrés) au **03-83-32-33-44**.

Présence de signes cliniques d'hypotension orthostatique : Non Oui

INVESTIGATEUR

Je certifie l'exactitude des données recueillies au cours de cette visite

Date: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Nom:Signature:

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE1 (J1)
-------------	--------------------	-------------------------	--	-----------------------------------

TEST D'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE (J1)

Date: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Remplir le tableau correspondant au bras de randomisation :

Si GROUPE 1: Réalisation du test d'HO après une hydratation

Merci de compléter le tableau ci-dessous

Tensiomètre utilisé		
Hydratation	_ _ _ _ ml	
	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Assis	_ _ _	_ _ _
Debout à 1 minute	_ _ _	_ _ _
Δh PAs: PAs assis - PAs debout à 1 minute	_ _ _ _ +/-	
Debout à 3 minutes	_ _ _	_ _ _
Δh PAs: PAs assis - PAs debout à 3 minutes	_ _ _ _ +/-	

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE1 (J1)
-------------	---------------------------	--------------------------------	---	-----------------------------------

OU

Si GROUPE 2: Réalisation du test d'HO après mise de bande contention

Merci de compléter le tableau ci-dessous

Tensiomètre utilisé		
Bande de contention	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Assis	_ _ _	_ _ _
Debout à 1 minute	_ _ _	_ _ _
Δc PAs: PAs assis - PAs debout à 1 minute	_ _ _ _ +/-	
Debout à 3 minutes	_ _ _	_ _ _
Δc PAs: PAs assis - PAs debout à 3 minutes	_ _ _ _ +/-	

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE1 (J1)
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	-----------------------------------

EVENEMENTS INDESIRABLES ET TRAITEMENTS ASSOCIES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable depuis la visite d'inclusion?

Non Oui Si oui, compléter la **Fiche N°1** « événement indésirable »

En cas d'EIG, merci de compléter la **Fiche N°3** « déclaration d'EIG » et de la faxer au service de pharmacovigilance dans les 24h (jours ouvrés) au **03-83-32-33-44**.

Les traitements concomitants ont-t-ils été modifiés depuis visite d'inclusion ?

Non Oui Si oui, compléter la **Fiche N°2**

Présence de signes cliniques d'hypotension orthostatique : Non Oui

INVESTIGATEUR

Je certifie l'exactitude des données recueillies au cours de cette visite

Date: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Nom :Signature :

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE 2 (J2)
-------------	--------------------	-------------------------	--	-----------------------------

TEST D'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE (J2)

Date: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Remplir le tableau correspondant au bras de randomisation :

Si GROUPE 1: Réalisation du test d'HO après mise de bande contention

Merci de compléter le tableau ci-dessous

Tensiomètre utilisé		
Bande de contention	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Assis	_ _ _	_ _ _
Debout à 1 minute	_ _ _	_ _ _
Δc PAs: PAs assis - PAs debout à 1 minute	_ _ _ _ +/-	
Debout à 3 minutes	_ _ _	_ _ _
Δc PAs: PAs assis - PAs debout à 3 minutes	_ _ _ _ +/-	

OU

Si GROUPE 2: Réalisation du test d'HO après une hydratation

Merci de compléter le tableau ci-dessous

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE 2 (J2)
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	--------------------------------

Tensiomètre utilisé		
Hydratation	_ _ _ _ ml	
	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Assis	_ _ _	_ _ _
Debout à 1 minute	_ _ _	_ _ _
Δh PAs: PAs assis - PAs debout à 1 minute	_ _ _ _ +/-	
Debout à 3 minutes	_ _ _	_ _ _
Δh PAs: PAs assis - PAs debout à 3 minutes	_ _ _ _ +/-	

Pour les 2 groupes :

Différence entre Δh PAs du test d'HO avec hydratation et Δ0 PAs du test d'HO sans prévention :

$$\Delta 0 \text{ PAs} - \Delta h \text{ PAs} = \underset{+/-}{|_|_|_|_|} - \underset{+/-}{|_|_|_|_|} = \underset{+/-}{|_|_|_|_|} \text{ mmHg}$$

Différence entre Δc PAs du test d'HO avec contention et Δh PAs du test d'HO avec hydratation :

$$\Delta c \text{ PAs} - \Delta h \text{ PAs} = \underset{+/-}{|_|_|_|_|} - \underset{+/-}{|_|_|_|_|} = \underset{+/-}{|_|_|_|_|} \text{ mmHg}$$

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom Prénom	VISITE 2 (J2)
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	------------------------------------

EVENEMENTS INDESIRABLES ET TRAITEMENTS ASSOCIES

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable depuis la visite 1 (J1) ?

Non Oui Si oui, compléter la **Fiche N°1** « événement indésirable »

En cas d'EIG, merci de compléter la **Fiche N°3** « déclaration d'EIG » et de la faxer au service de pharmacovigilance dans les 24h (jours ouvrés) au **03-83-32-33-44**.

Les traitements concomitants ont-t-ils été modifiés depuis la visite 1 (J1) ?

Non Oui Si oui, compléter la **Fiche N°2**

Présence de signes cliniques d'hypotension orthostatique : Non Oui

INVESTIGATEUR

Je certifie l'exactitude des données recueillies au cours de cette visite

Date: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Nom : Signature :

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom - Prénom	FIN D'ETUDE
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	--------------------

ATTESTATION DE FIN D'ETUDE OU ARRET PREMATURE

Date d'entrée dans l'étude : |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Date de sortie d'étude : |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Le sujet a-t-il effectué l'intégralité de l'étude? Non* Oui

* Si Non, motif de l'arrêt prématuré :

Evénement indésirable ⇒ Remplir la Fiche N°1

Souhait du sujet d'arrêter le: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Retrait du consentement

Décision de l'investigateur

Violation du protocole

Décès du sujet le: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Motif du décès :

Perdu de vue⇒ Dernières nouvelles le : |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|

Autre (préciser) :

<p>INVESTIGATEUR</p> <p>Je certifie l'exactitude de l'ensemble des données recueillies.</p> <p>Date: _ _ - _ _ - _ _ _ _ </p> <p>Nom: Signature:</p>
--

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom - Prénom	FICHE N°1 EVENEMENTS INDESIRABLES
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	--

N°	NATURE DE L'ÉVÉNEMENT DATE D'APPARITION OU DE MODIFICATION D'INTENSITE	INTENSITE	RELATION AVEC L'OBJET DE L'ÉTUDE	MESURES PRISES	EVOLUTION A LA FIN DE L'ÉTUDE	E.I.G ²
 _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> non raisonnablement lié à l'étude <input type="checkbox"/> raisonnablement lié à l'étude	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation ² : _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Événement résolu Date : _ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> Événement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui ² <input type="checkbox"/> non
 _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> non raisonnablement lié à l'étude <input type="checkbox"/> raisonnablement lié à l'étude	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation ² : _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Événement résolu Date : _ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> Événement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui ² <input type="checkbox"/> non

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom - Prénom	FICHE N°1 EVENEMENTS INDESIRABLES
-------------	---------------------------	--------------------------------	--	--

 _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> non raisonnablement lié à l'étude <input type="checkbox"/> raisonnablement lié à l'étude	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation ² : _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Evénement en cours <input type="checkbox"/> Evénement résolu Date : _ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> Evénement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui ² <input type="checkbox"/> non
 _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> non raisonnablement lié à l'étude <input type="checkbox"/> raisonnablement lié à l'étude	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation ² : _ _ - _ _ - _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Evénement en cours <input type="checkbox"/> Evénement résolu Date : _ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> Evénement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui ² <input type="checkbox"/> non

Définition d'un EIG : tout événement ayant entraîné le décès, menaçant le pronostic vital, entraînant une incapacité ou une invalidité, entraînant ou prolongeant une hospitalisation, entraînant une malformation congénitale, autre événement médical important

¹Reporter les traitements dans la partie traitements concomitants (Fiche N°2) / ²Déclarer l'EIG dans les 24 h avec le formulaire de déclaration d'un EIG (Fiche N°3)

CHHO	N° du centre _	N° du patient _ _ _	Identité du patient _ - _ Nom - Prénom	FICHE N°2 TRAITEMENTS CONCOMITANTS
------	--------------------	-------------------------	--	---------------------------------------

Noter les traitements administrés antihypertenseurs et psychotropes, utiliser une ligne par changement de posologie ou de voie d'administration.

Le patient a-t-il un traitement : non oui Si oui, complétez le tableau suivant

Nom commercial	Voie*	Dose (unité) / jour	Date de début (jour/mois/année)	Date de fin (jour/mois/année)	Indication
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	
			_ _ - _ _ - _ _ _ _	_ _ - _ _ - _ _ _ _ <input type="checkbox"/> en cours en fin d'étude	

* PO, IV, IM, SC, etc....

Déclarer l'EIG dans les 24 h avec le formulaire de
déclaration d'un EIG (Fiche N°3)

La fiche N°3 se trouve dans le classeur investigateur,

**INTERCALAIRE 3 : DOCUMENTS RELATIFS A
LA SECURITE**

ANNEXE 3

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANCY -



Direction de la Recherche et de l'Innovation

Protocole de Recherche Clinique

PROTOCOLE HORS PRODUIT DE SANTE (HPS)

N°ID RCB: 2014-A00695-42

CODE PROMOTEUR : PSS2013/CHHO-BENETOS/NK

TITRE DU PROJET : ÉVALUATION DE L'EFFET DE L'HYDRATATION SUR L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE DE LA PERSONNE AGÉE. COMPARAISON AVEC LA CONTENTION VEINEUSE. ESSAI CROISÉ CONTROLÉ RANDOMISÉ.

Version N°1 du 30/04/2014

Avis favorable du CPP Est III le 05/06/2014

Autorisation de l'ANSM le 10/06/2014

PROMOTEUR :

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

RESPONSABLE DE LA RECHERCHE AGISSANT POUR LE COMPTE DU PROMOTEUR ET AUTORISE A SIGNER LE PROTOCOLE ET SES MODIFICATIONS EVENTUELLES AU NOM DU PROMOTEUR :

Mr Olivier de PESQUIDOUX
Direction de la Recherche et de l'Innovation
Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-Lès-NANCY

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR :

Nom : Pr Athanasios BENETOS
Service Gériatrie – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-Lès-NANCY

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR ET INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU CENTRE CHU DE NANCY

Nom : Pr Athanasios BENETOS
Adresse : CHU de Nancy – Hôpitaux de Brabois - Service Gériatrie
Tel : 03 83 15 33 22
Mail : a.benetos@chu-nancy.fr

INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU CENTRE MAISON HOSPITALIERE SAINT-CHARLES A NANCY

Nom : Dr. Marie Hélène NOEL
**Adresse : Maison Hospitalière Saint Charles, 56 bis rue des Quatre Eglises
54000 NANCY**
Tel : 03 83 17 58 07
Mail : medical@saint-charles.fr

COLLABORATEURS SCIENTIFIQUES

Nom: Marion SEROT GRESSER
Adresse : 31 rue de Saurupt 54000 Nancy
Tél: 06 64 52 48 31
Mail : mariongresser@hotmail.fr

Nom : Pr. Jean Marc BOIVIN
Adresse : 44 B r Paul Bert 54520 Laxou
Tel : 03 83 84 01 44
Mail : jm.boivin@chu-nancy.fr

Nom : Pr. Paolo DI PATRIZIO
Adresse : 24 rue Gabriel Péri 54110 Dombasle
Tel : 03 83 46 85 15
Mail : paolo.di-patrizio@orange.fr

METHODOLOGIE

Nom du contact: FAY Renaud
Adresse : Centre d'épidémiologie clinique CIC-P – CHU Nancy Brabois
Tél : 03 83 15 73 17
Mail : r.fay@chu-nancy.fr

VIGILANCE DE L'ESSAI

Nom : Nadine PETITPAIN/Julien SCALA-BERTOLA
Adresse : Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine CHU Nancy - Hôpital
Central
Tél : 03 83 85 27 61
Mail : n.petitpain@chu-nancy.fr ; j.scala-bertola@chu-nancy.fr

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

N° VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1	30/04/2014	1 ^{ère} Version soumise au CPP et à l'ANSM

SOMMAIRE

1. RESUME DU PROTOCOLE

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

5. POPULATION ETUDIEE

6. EVALUATION DE L'EFFICACITE

7. EVALUATION DE LA SECURITE

8. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

9. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

10. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

11. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

12. ASSURANCE ET FINANCEMENT

13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

14. LISTE DES ANNEXES

1. RESUME DU PROTOCOLE

TITRE	Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé
PROMOTEUR	CHU Nancy
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Nom : Pr Athanasios BÉNÉTOS Adresse : Service Gériatrie– CHU Brabois Nancy Mail : a.benetos@chu-nancy.fr
VERSION DU PROTOCOLE	Version N°1 – 30/04/2014
NB DE CENTRES	2 centres, le CHU de Nancy et la Maison Hospitalière Saint Charles à Nancy
TYPE D'ETUDE	Recherche biomédicale interventionnelle hors produit de santé
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>L'hypotension orthostatique (HO) est une pathologie fréquente chez le sujet âgé.</p> <p>L'hypotension orthostatique augmente avec l'âge et concernerait jusque 30% de personnes âgées de plus de 75 ans (<i>Gale 1992, Monsuez 2012, Pepersack 2013</i>). Sa prévalence serait de 5 à 10 % dans la population générale, de 30 % ou plus dans une population de sujets âgés polyopathologiques et de plus de 30 % chez les sujets vivant en institution gériatrique.</p> <p>La physiopathologie de l'hypotension orthostatique est complexe (<i>Tyberghein 2013</i>). Elle met en jeu des modifications du système nerveux et de la paroi artérielle, directement en lien avec le vieillissement ou en rapport avec des pathologies qui se cumulent chez la personne âgée.</p> <p>L'HO est multifactorielle.</p> <p>L'étiologie principale de l'HO est la iatrogénie (<i>Fotherby 1994</i>).</p> <p>Deux autres étiologies chez la personne âgée sont l'insuffisance veineuse et la déshydratation (<i>Previsdomini 2006</i>).</p> <p><u>Concernant l'insuffisance veineuse</u>, sa prévalence est de l'ordre de 24 à 57 % chez les femmes et de 12 à 26 % chez les hommes ; elle augmente avec l'âge (<i>Allaert 2000</i>). Les données de la littérature prouvent l'efficacité du port de contention veineuse dans l'hypotension orthostatique (<i>Gorelik 2008, Henry 1999</i>).</p>

	<p>C'est une des mesures préventives de choix, après la correction de la iatrogénie (quand cela est possible). Mais les contentions veineuses sont souvent mal portées et mal supportées par la personne âgée.</p> <p><u>Concernant la déshydratation</u>, on estime que 25% des personnes âgées hospitalisées sont déshydratées. L'hydratation améliore les symptômes de l'hypotension orthostatique chez les patients jeunes présentant des formes dysautonomiques (<i>Shannon 2002, Schroeder 2002</i>). Mais qu'en est-il chez la personne âgée? Traiter la déshydratation nous paraît essentiel pour une amélioration de l'hypotension orthostatique avec une hydratation d'au moins 1L par jour (<i>JMGA Schols 2009, Jeffrey 2011</i>).</p> <p>Il existe bien des traitements médicamenteux qui sont proposés dans les formes sévères d'HO, après échec des mesures non médicamenteuses mais ils présentent des effets secondaires importants (<i>Hussain 1997</i>).</p> <p>Il n'existe pas dans la littérature d'études comparant ces deux mesures non médicamenteuses : la contention veineuse et l'hydratation.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer l'effet de l'hydratation sur la baisse de la Pression Artérielle systolique lors du passage en position debout chez le sujet âgé présentant une hypotension orthostatique.
OBJECTIFS SECONDAIRES	Comparer la baisse de la Pression Artérielle systolique entre l'hydratation et la contention veineuse lors du passage en position debout chez le sujet âgé présentant une hypotension orthostatique.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Critère quantitatif : différence de pression artérielle systolique entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes après hydratation.
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	Critère quantitatif : différence de pression artérielle systolique entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes entre la prévention par hydratation et la prévention par contention veineuse.

METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE		Etude prospective, bicentrique, randomisée, en ouverte, en essai croisé (cross over)
PATIENTS	NOMBRE	110
	CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 75 ans et plus présentant une hypotension orthostatique avérée à 1 et/ou 3 minutes. - Obtention du consentement écrit du sujet ou de la personne de confiance - Hospitalisation/ Séjour prévu(e) de 3 jours minimum - Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale
	CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Patient grabataire ou sans possibilité de verticalisation ➤ Contre-indications au lever (embolie pulmonaire de risque élevé) ➤ Refus du patient de participer à l'étude ➤ Patient faisant l'objet d'une protection légale ➤ Etat ou condition risquant d'affecter la stabilité tensionnelle durant l'étude (hyperthermie, modification des traitements hypotenseurs de moins de 48h) ➤ Pathologie empêchant l'hydratation : Insuffisant cardiaque avec restriction hydrique inférieure à 1L, troubles de la déglutition empêchant l'hydratation per os, impossibilité de nutrition et d'hydratation per os ➤ Hydratation intraveineuse ou sous cutanée (n'incluant pas les traitements intraveineux ou sous cutané) ➤ Contre-indications à la contention veineuse : phlébite bleue, thrombose septique, AOMI avec IPS < 0,6, plaies variqueuses en cours de traitement
	MODALITES DE RECRUTEMENT	<p>Patients hospitalisés ou séjournant au CHU de Nancy dans le service de gériatrie et dans la maison hospitalière Saint Charles.</p> <p>Hypotension orthostatique notée dans le dossier médical.</p> <p>Inclusion des patients porteurs d'une HO ne présentant pas de contre-indications à l'hydratation, à la contention veineuse ou au lever et répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion.</p>

DES PERSONNES SPECIALEMENT PROTEGEES, SONT-ELLES CONCERNEES PAR VOTRE RECHERCHE ? <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, précisez dans le cadre ci-contre	<input type="checkbox"/> Mineurs <input type="checkbox"/> Majeurs protégés <input type="checkbox"/> Femmes enceintes ou allaitantes <input type="checkbox"/> Personnes en situation d'urgence vitale <input type="checkbox"/> Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social <input type="checkbox"/> Personnes privées de liberté
PERIODE D'INTERDICTION ET D'EXCLUSION	Il n'y a ni période d'interdiction ni période d'exclusion.
INDEMNITES	Pas d'indemnités prévues
DUREES DE L'ETUDE	Durée de la période d'inclusion : 12 mois Durée de participation du patient : 3 jours Durée totale (temps d'analyse des données compris) : 14 mois
PROCEDURES D'INVESTIGATION DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE	<p>J0 : Inclusion dans l'étude. Réalisation du test d'hypotension orthostatique pour confirmer l'HO, sans mesure de prévention (pas d'hydratation, pas de contention). Randomisation : groupe 1 commençant par l'hydratation à J1 puis la contention à J2 ; groupe 2 commençant par la contention à J1 puis l'hydratation à J2.</p> <p><u>Groupe 1</u> : J1, réalisation du test d'HO après une hydratation par trois grands verres de liquide clair (33cl). J2, réalisation du test d'HO avec contention veineuse mise le matin.</p> <p><u>Groupe 2</u> : J1, réalisation du test d'HO après mise de contention veineuse le matin. J2, test d'HO après une hydratation par trois grands verres de liquide clair (33cl).</p> <p>Tous les tests d'HO sont réalisés l'après-midi avant la prise médicamenteuse du soir.</p>
ACTES NECESSITANT DE LA LOGISTIQUE	Aucun
EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES A LA RECHERCHE	<p><u>Bénéfices</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bénéfice thérapeutique pour le patient : connaître et mettre en place des mesures préventives pour réduire l'HO. - bénéfice collectif par une prise en charge optimale de l'hypotension orthostatique du sujet âgé. <p><u>Risques</u> : la répétition de trois tests d'HO majore le risque</p>

	d'apparition des symptômes de l'HO : malaise, vertiges et chute. Cependant, le risque de chute est faible car présence de deux membres du personnel médical ou paramédical lors de la verticalisation.
ANALYSE STATISTIQUE	Essai croisé ou Cross-over 2x2 : 2 mesures de prévention, 2 périodes, 2 séquences Analyse en cross over avec test de l'interaction effet x ordre d'administration, puis comparaison de l'efficacité de deux interventions. Au cas où l'interaction serait significative (efficacité dépendant de l'ordre), seule la première période sera analysée.
RETOMBÉES ATTENDUES	Inciter à une bonne hydratation lors de la découverte d'une hypotension orthostatique de la personne âgée (1 Litre par jour)
FINANCEMENT DES SURCOUTS LIES À L'ÉTUDE	Pas de surcoût pour le CHU de Nancy

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ARA2	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BI	Brochure Investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
DM	Dispositif médical
DRI	Direction de la Recherche et de l'Innovation
EIG	Evènement Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
HO	Hypotension orthostatique
ICH	International Conference on Harmonization (Conférence internationale pour l'harmonisation)
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMAO	Inhibiteurs de la mono-amine oxydase (antidépresseur)
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MR	Méthodologie de Référence
PAs	Pression artérielle systolique
RAS	Rapport Annuel de Sécurité
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TEC	Technicien d'Etude Clinique

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE :

2.1 RESUME DES RESULTATS DES ESSAIS NON CLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES DISPONIBLES ET PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE CONCERNEE

L'hypotension orthostatique (HO) est une pathologie fréquente chez le sujet âgé. Elle est définie, depuis la réunion de consensus de 1996, par une chute de la pression artérielle systolique ≥ 20 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique ≥ 10 mmHg, à 1 et/ou 3 minutes après l'orthostatisme (*Jeffrey 2011*).

L'hypotension orthostatique augmente avec l'âge et concernerait jusque 30% de personnes âgées de plus de 75 ans (*Gale 1992, Monsuez 2012, Pepersack 2013*). Sa prévalence serait de 5 à 10 % dans la population générale, de 30 % ou plus dans une population de sujets âgés polyopathologiques et de plus de 30 % chez les sujets vivant en institution gériatrique.

La physiopathologie de l'hypotension orthostatique est complexe (*Tyberghein 2013*). Elle met en jeu des modifications du système nerveux et de la paroi artérielle, directement en lien avec le vieillissement ou en rapport avec des pathologies qui se cumulent chez la personne âgée.

L'HO est multifactorielle.

L'étiologie principale de l'HO est la iatrogénie (*Fotherby 1994*), principalement imputable aux traitements suivants :

- Antihypertenseurs : IEC, ARA2, alpha- et bêtabloquants, inhibiteur calcique, diurétiques, nitrés
- Psychotropes : neuroleptiques, hypnotiques, phénothiazine, antidépresseurs tricycliques, IMAO, antiparkinsonien

Mais certains traitements peuvent difficilement être stoppés en raison des multiples pathologies présentées par les patients.

Deux autres étiologies chez la personne âgée sont l'insuffisance veineuse et la déshydratation (*Previsdomini 2006*).

Concernant l'insuffisance veineuse, sa prévalence est de l'ordre de 24 à 57 % chez les femmes et de 12 à 26 % chez les hommes ; elle augmente avec l'âge (*Allaert 2000*). Les données de la littérature prouvent l'efficacité du port de contention veineuse dans l'hypotension orthostatique (*Gorelik 2008, Henry 1999*). C'est une des mesures préventives de choix, après

la correction de la iatrogénie (quand cela est possible). Mais les contentions veineuses sont souvent mal portées et mal supportées par la personne âgée.

Concernant la déshydratation, on estime que 25% des personnes âgées hospitalisées sont déshydratées. L'hydratation améliore les symptômes de l'hypotension orthostatique chez les patients jeunes présentant des formes dysautonomiques (*Shannon 2002, Schroeder 2002*). Mais qu'en est-il chez la personne âgée? Traiter la déshydratation nous paraît essentiel pour une amélioration de l'hypotension orthostatique avec une hydratation d'au moins 1L par jour (*JMGA Schols 2009, Jeffrey 2011*).

Il existe bien des traitements médicamenteux qui sont proposés dans les formes sévères d'HO, après échec des mesures non médicamenteuses mais ils présentent des effets secondaires importants (*Hussain 1997*).

Il n'existe pas dans la littérature d'études comparant ces deux mesures non médicamenteuses : la contention veineuse et l'hydratation.

Nous observerons, d'une part, l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée, et d'autre part, nous comparerons l'effet de l'hydratation et de la contention veineuse.

2.2 RESUME DES BENEFICES, LE CAS ECHEANT ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

2.2.1 BENEFICES

- Bénéfice thérapeutique pour le patient: connaître et mettre en place des mesures préventives pour réduire l'hypotension orthostatique
- Bénéfice collectif: optimisation de la prise en charge de l'hypotension orthostatique, connaître la mesure préventive la plus efficace entre la contention et l'hydratation, mise en place de mesures préventives adaptées à la personne âgée

2.2.2 RISQUES

Risques individuels :

Ils sont liés à la répétition des tests d'HO. En effet, la répétition de trois tests d'HO majore le risque d'apparition des symptômes de l'HO.

- Risques possibles : vertiges, malaise lipothymique, sensation de faiblesse, troubles visuels, tachycardie
- Risques peu probables : chute, perte de connaissance. La présence de deux membres du personnel médical ou paramédical permet de réduire ce risque.

Pas de risque collectif

La seule contrainte pour le patient est la réalisation de trois tests d'hypotension orthostatique. Le test est non invasif, de même que la mise de bandes de contention veineuse ou la prise de verres d'eau. Il est indolore. Le seul effort physique nécessaire est le passage de la position assise à la position debout.

2.3 BALANCE BENEFICE / RISQUE

Les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique individuel et en matière de santé publique justifient les risques. La balance bénéfice/risque est en faveur de la réalisation de cette étude pour améliorer la prise en charge de l'hypotension orthostatique.

2.4 DECLARATION INDIQUANT QUE LA RECHERCHE SERA CONDUITE CONFORMEMENT AU PROTOCOLE, AUX BPC ET AUX DISPOSITIONS LEGISLATIVES REGLEMENTAIRES EN VIGUEUR

Le promoteur et tout investigateur s'engagent à réaliser cette étude selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki et ses révisions, les dispositions de la Directive européenne 2001/20-CE telle que transposée en droit Français par les lois 2044-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et 2004-800 du 06 août 2004 relative à la bioéthique et des décrets d'application, et suivre les recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques. Ils s'engagent à respecter toutes dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche.

2.5 REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE ET AUX DONNEES PERTINENTES SERVANT DE REFERENCE POUR LA RECHERCHE.

-Monsuez JJ, Beddok R et al. Hypotension orthostatique : épidémiologie et mécanismes, Presse Med (2012), doi :10.1016/j.lpm.2012.02.006

- JMGA Schols et al. Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 2009; pp 150-157
- Jeffrey, Lanier et al. Evaluation and Management of Orthostatic Hypotension. Martin Army Community Hospital Family Medicine Residency, Fort Benning, Georgia. *Am Fam Physician*. 2011 Sep 1; 84(5):527-536.
- M. Tyberghein, J-C. Philips et al. L'hypotension orthostatique : Définition, symptomatologie, évaluation et physiopathologie. *Rev Med Liège* 2013; 68 : 2 : 65-73
- Pepersack T, Gilles C, Petrovic M et al; Prevalence of orthostatic hypotension and relationship with drug use amongst older patients. Working Group Clinical Pharmacology, Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care; Belgian Society for Gerontology and Geriatrics. *Acta Clin Belg*. 2013 Mar-Apr;68(2):107-12.
- Gorelik O, Almoznino-Sarafian D et al. Seating-induced postural hypotension is common in older patients with decompensated heart failure and may be prevented by lower limb compression bandaging. *Gerontology*. 2009;55(2):138-44. doi: 10.1159/000141920. Epub 2008 Jun 27.
- Shannon JR, Diedrich A et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002;112(5):355–360.
- Previsdomini M, Perren A, Marone C. Hypotension orthostatique: mécanismes, causes, traitement. *Forum Med Suisse* 2006 ; 6: 913-918
- Gale H. Rutan, Bonnie Hermanson et al. Orthostatic Hypotension in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 1992 Jun;19(6 Pt 1):508-19
- Schroeder, Bush et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002 ; 106 : 2806-2811
- Allaert. La maladie veineuse et l'économiste de la santé. *Médecine thérapeutique*. Volume 6, Numéro 9, 710-1, Novembre 2000.
- Fotherby MD, Potter JF. Orthostatic hypotension and anti-hypertensive therapy in the elderly. *Postgrad Med J*-1994-Fotherby-878-81
- Henry R, Rowe J, O'Mahony D. Haemodynamic analysis of efficacy of compression hosiery in elderly fallers with ortho- static hypotension. *Lancet* 1999;354:45–6.
- Hussain RM, McIntosh SJ et al. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart*. 1997;77(3):294

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'hydratation sur la baisse de la Pression Artérielle systolique lors du passage de la position assise à la position debout à 1 et 3 minutes chez le sujet âgé présentant une hypotension orthostatique.

3.2. OBJECTIF SECONDAIRE

L'objectif secondaire est de comparer la baisse de la Pression Artérielle systolique entre l'hydratation et la contention veineuse lors du passage en position debout chez le sujet âgé présentant une hypotension orthostatique.

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1. ENONCE PRECIS DES CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX ET, LE CAS ECHEANT, DES CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

4.1.1 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Le critère d'évaluation principal est un critère quantitatif basé sur la différence de pression artérielle systolique (Δ PAs) entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes après une bonne hydratation par rapport à la différence de PAs retrouvée lors du test d'HO réalisé à J0 sans mesure préventive (ni contention, ni hydratation).

Différence entre Δ h PAs du test d'HO avec hydratation et Δ 0 PAs du test d'HO sans prévention

Effet recherché : Δ h PAs < Δ 0 PAs soit Δ 0 PAs - Δ h PAs > 0

Δ h PAs = PAs assis – PAs debout à 1 et 3 minutes, lors des tests d'HO avec hydratation

$\Delta 0$ PAs = PAs assis – PAs debout à 1 et 3 minutes, à J0 lors du test sans mesure préventive (ni contention, ni hydratation)

4.1.2 CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE

Le critère permettant de répondre à l'objectif secondaire est un critère quantitatif basé sur la différence entre les deux tests avec mesure préventive de la différence de pression artérielle systolique (Δ PAs) entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes entre la prévention par hydratation et la prévention par contention veineuse.

Différence entre Δc PAs du test d'HO avec contention et Δh PAs du test d'HO avec hydratation

Effet recherché : Δh PAs < Δc PAs soit Δc PAs - Δh PAs > 0

Δc PAs = PAs assis – PAs debout du test d'HO avec contention

Δh PAs = PAs assis – PAs debout du test d'HO avec hydratation

4.2. DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE, ACCOMPAGNEE DE SA PRESENTATION SCHEMATIQUE PRECISANT NOTAMMENT LES VISITES ET LES EXAMENS PREVUS.

4.2.1 PLAN EXPERIMENTAL/METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

C'est une étude interventionnelle contrôlée, prospective, ouverte, bicentrique. Elle compare l'efficacité de deux mesures préventives (hydratation et contention veineuse) par un essai croisé contrôlé randomisé.

4.2.2 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Visite d'inclusion (J0): lors d'une consultation pendant une hospitalisation au CHU de Nancy (service de gériatrie) ou à la Maison Hospitalière Saint Charles (unité de soins de longue durée, EHPAD, SSR, médecine).

Après information et recueil du consentement écrit du patient par un médecin thésé, les critères d'inclusion et de non inclusion sont validés. Un examen clinique cardiopulmonaire est

réalisé préalablement à la recherche. Un interrogatoire médical et le recueil des antécédents et traitements médicamenteux sont effectués. Un test d'HO est réalisé sans mesure préventive (ni contention veineuse, ni hydratation).

Le patient est ensuite randomisé dans l'un des 2 groupes décrits ci-dessous :

Groupe 1 :

J1, réalisation du test d'HO après une hydratation préalable matin, midi et après-midi par trois grands verres de liquide clair (eau, soupe/bouillon, jus de fruit, café, thé) (33cl) soit 1L sur 24h ce qui correspond à l'hydratation recommandée pour la personne âgée. Pas de contention veineuse.

J2, réalisation du test d'HO avec mise de contention veineuse le matin au lever à garder toute la journée jusqu'à la réalisation du test. Les contentions veineuses seront des bandes de contention, disponibles dans les services, elles seront mises par un personnel qualifié, de façon croisée jusqu'aux genoux.

Groupe 2 :

J1, réalisation du test d'HO après mise de contention veineuse le matin au lever à garder toute la journée jusqu'à la réalisation du test. Les contentions veineuses seront des bandes de contention, disponibles dans les services hospitaliers, elles seront mises par un personnel qualifié, de façon croisée jusqu'aux genoux.

J2, réalisation du test d'HO après une hydratation préalable matin, midi et après-midi par trois grands verres de liquide clair (eau, soupe/bouillon, jus de fruit, café, thé) (33cl) soit 1L sur 24h ce qui correspond à l'hydratation recommandée pour la personne âgée. Pas de contention veineuse.

Une fois les trois tests effectués, la participation du patient prend fin.

Conditions de réalisation du test d'HO spécifique à la recherche :

Ce test est réalisé à 3 reprises spécifiquement pour la recherche (J0, J1, J2) et ne fait pas partie de la prise en charge habituelle du patient, bien qu'il soit réalisé fréquemment chez les personnes âgées hospitalisées en gériatrie dans le cadre de bilans de malaise. Mais il n'est pas réalisé dans les mêmes conditions pour tous les patients (horaires non fixes).

Pour une meilleure uniformité, nous choisissons d'effectuer ce test uniquement l'après-midi, avant la prise médicamenteuse du soir.

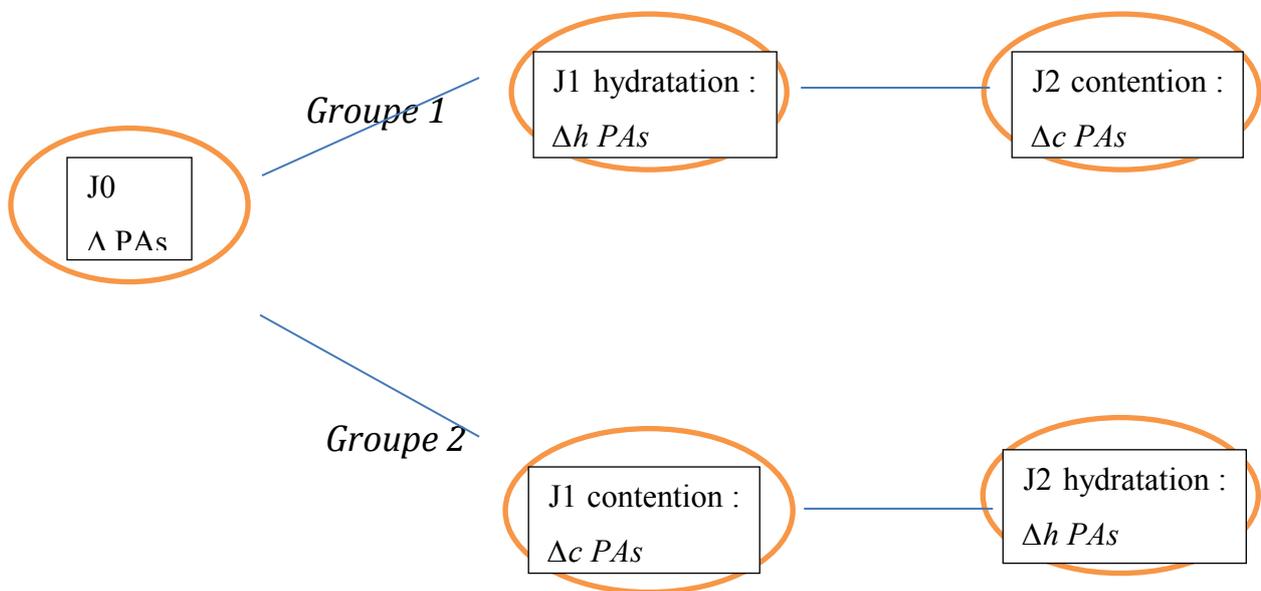
Le test d'HO consiste à mesurer la pression artérielle d'un patient en position assise puis debout à 1 et 3 minutes (soit 3 mesures). Nous ne prenons pas en compte la position couchée

pour être au mieux représentatif de la réalité, car les personnes âgées ne passent jamais de la position couchée à debout sans passage préalable par une position assise de plusieurs secondes voire minutes.

Le personnel médical ou paramédical est présent pendant toute la durée du test (2 personnes pour éviter le risque de chute pendant le test).

Les mesures de pression artérielle sont effectuées avec un brassard huméral tensionnel électronique, présent dans chaque service, utilisé en pratique quotidienne. Le même appareil sera utilisé pour toutes les mesures chez un même patient.

La différence de pression systolique entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes Δ PAs est calculée. Les initiales, le numéro de chambre du patient et la date du lendemain sont à inscrire sur la feuille-logistique présente dans chaque service pour permettre la continuité et éviter un oubli de réalisation d'un test d'HO.



CALENDRIER DE L'ETUDE

Actions	Inclusion (J0)	Visite n°1 (J1)	Visite N°2 (J2)
Information et recueil du consentement écrit	x		
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	x		
Randomisation	x		
Interrogatoire médical et recueil des antécédents et traitements médicamenteux	x		
Examen clinique (cardiopulmonaire)	x		
Test d'hypotension orthostatique	x	x	x
Contention veineuse au lever		X (gpe 2)	X (gpe 1)
Hydratation		X (gpe 1)	X (gpe 2)
Recueil des EI et EIG	x	x	x

4.2.3 COLLECTION BIOLOGIQUE

La recherche ne comporte pas de collection d'échantillons biologiques.

4.3. DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS INCLUANT NOTAMMENT :

4.3.1 LE TIRAGE AU SORT (QUAND, OU, QUI, COMMENT)

Randomisation en 2 groupes. Tous les patients inclus reçoivent les 2 mesures préventives de façon aléatoire.

Groupe 1 : hydratation à J1 et contention à J2

Groupe 2 : contention à J1 et hydratation à J2

La randomisation sera effectuée par la méthode des enveloppes.

4.3.2 REGLES DE LEVEE D'INSU LE CAS ECHEANT

Non applicable car pas d'insu.

4.3.3 MODALITES DE REMPLACEMENT DES PERSONNES LE CAS ECHEANT

Non applicable car pas d'insu.

4.4. DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE TOUTES LES PERIODES DE L'ESSAI

- La durée de la période d'inclusion est de 12 mois.
- La durée de participation de chaque patient est de 3 jours.
- La durée totale prévisionnelle de la recherche en incluant le temps nécessaire à l'analyse des données est de 14 mois.
- La fin de l'essai correspond à la dernière visite de suivi du dernier patient.

4.5. DESCRIPTION DES REGLES DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

4.5.1 PERIODE D'INTERDICTION ET PERIODE D'EXCLUSION

Il n'y a ni période d'interdiction ni période d'exclusion.

4.5.2 ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE

Critères d'arrêt prématuré de la participation à la recherche :

- arrêt du test d'hypotension orthostatique avant la fin de sa réalisation (chute, faiblesse des membres inférieurs)
- retrait du consentement
- souhait du patient d'arrêter
- patient devenu instable sur les 3 jours de suivi
- hospitalisation/séjour de moins de trois jours dans le service
- HO non confirmée par le premier test d'HO

Ces sorties d'étude sont toujours définitives.

Procédures en cas d'arrêt prématuré :

Les patients réintègrent leur prise en charge habituelle dans le service.

4.5.3 MODALITES DE SUIVI DES PERSONNES A L'ISSUE DE LA RECHERCHE

Il n'y a pas de suivi spécifique des personnes à l'issue de la recherche. La réalisation d'un test d'hypotension orthostatique n'entraîne pas de conséquences au long cours et n'exige donc pas de suivi particulier suite à l'étude. Les patients auront en revanche bénéficié de conseils de prévention concernant leur hypotension orthostatique.

4.6 IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES SOURCES QUI SERONT RECUEILLIES DANS LE DOSSIER MEDICAL OU DOSSIER SOURCE

- Les mesures des 3 tests d'hypotension orthostatique
- Le calcul de la différence tensionnelle Δ PAs
- Le sexe, la date de naissance, le traitement habituel, les antécédents
- Le compte hydrique
- Type de tensiomètre utilisé

5. POPULATION ETUDIEE

5.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER

La population étudiée regroupe les personnes âgées de plus de 75 ans (homme et femme) ayant une hypotension orthostatique confirmée.

Pour être le plus représentatif de la réalité et de la polypathologie des personnes âgées, nous prenons en compte tous les patients n'ayant pas de contre-indication au lever, au port de contention veineuse ou à une hydratation minimum d'1L par jour (cf critères de non inclusion).

Ce sont donc des sujets malades qui seront sollicités, les patients sains (sans hypotension orthostatique) ne rentrent pas dans les critères d'inclusion de l'étude.

5.2 MODALITE DE RECRUTEMENT

Les patients seront recrutés au CHU de Nancy dans le service de Gériatrie des Hôpitaux de Brabois et dans la Maison Hospitalière Saint Charles (USLD, EPHAD, SSR, Médecine), au cours d'une consultation pendant leur hospitalisation/séjour dans le cadre de leur suivi habituel.

Les patients seront recrutés sur les données du dossier médical qui atteste que le patient présente bien une hypotension orthostatique. Le consentement est recueilli par un médecin thésé du service et les critères d'inclusion et de non inclusion sont validés. Les tests d'hypotension orthostatique sont ensuite réalisés par le personnel médical et/ou paramédical (deux personnes présentent à côté du patient pour éviter le risque de chute).

Nous ne pouvons procéder autrement que d'inclure des personnes qui sont hospitalisés ou séjournant en EHPAD en raison de leurs caractéristiques pathologiques qui sont justement liées aux objectifs de la recherche (art. 1121-6 du Code de Santé Publique).

5.3. CRITERES D'INCLUSION

- Patient âgé de 75 ans et plus, présentant une hypotension orthostatique avérée à 1 et/ou 3 minutes
- Patient ayant donné son consentement écrit ou celui de la personne de confiance
- Hospitalisation/Séjour prévu(e) de trois jours minimum
- Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale

5.4. CRITERES DE NON-INCLUSION

- Patient grabataire ou sans possibilité de verticalisation
- Contre-indications au lever (embolie pulmonaire de risque élevé)
- Refus du patient de participer à l'étude
- Patient faisant l'objet d'une protection légale
- Etat ou condition risquant d'affecter la stabilité tensionnelle durant l'étude (hyperthermie, modification des traitements hypotenseurs de moins de 48h..)
- Pathologie empêchant l'hydratation : Insuffisant cardiaque avec restriction hydrique inférieure à 1L, troubles de la déglutition empêchant l'hydratation per os, impossibilité de nutrition et d'hydratation per os

- Hydratation intraveineuse ou sous cutanée (n'incluant pas les traitements intraveineux ou sous cutané)
- Contre-indications à la contention veineuse : phlébite bleue, thrombose septique, AOMI avec IPS < 0,6, plaies variqueuses en cours de traitement

6. EVALUATION DE L'EFFICACITE

6.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE

Le critère d'évaluation principal est un critère quantitatif basé sur la différence de pression artérielle systolique (Δ PAs) entre la position assise et la position debout à 1 et 3 minutes après une bonne hydratation par rapport à la différence de PAs lors de la réalisation du test d'HO à J0 sans mesure préventive (ni hydratation, ni contention).

Une soustraction est nécessaire pour obtenir le Δ h PAs :

- Δ h PAs = PAs assis – PAs debout à 1 et à 3 minutes lors du test d'HO avec hydratation
- Effet recherché : Δ h PAs < Δ 0 PAs

Le critère d'évaluation secondaire est un critère quantitatif basé sur la différence entre les deux tests avec mesure préventive de la différence de pression artérielle systolique (Δ PAs) entre la position assise et la position debout à 1 et à 3 minutes.

Trois soustractions sont nécessaires pour obtenir la différence entre Δ c PAs du test d'HO avec contention et Δ h PAs du test d'HO avec hydratation :

- Δ c PAs = PAs assis – PAs debout avec contention
- Δ h PAs = PAs assis – PAs debout avec hydratation
- Effet recherché : Δ h PAs < Δ c PAs soit Δ c PAs - Δ h PAs > 0

6.2. METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.

Le paramètre d'évaluation de l'efficacité est mesuré lors des trois tests d'hypotension orthostatique (au nombre de trois mesures par test)

A l'inclusion J0 : relevé des valeurs de PAs du test d'HO sans mesure préventive (ni contention, ni hydratation)

A J1, relevé des valeurs de PAs du test d'HO en précisant s'il a été effectué avec contention (groupe 2) ou hydratation (groupe 1).

A J2, relevé des valeurs de PAs du test d'HO, en précisant s'il a été effectué avec contention (groupe 1) ou hydratation (groupe 2).

Calcul : Δh PAs est calculé par soustraction. Δh PAs, Δc PAs et Δc PAs - Δh PAs sont calculés par soustraction.

Si la différence tensionnelle Δh PAs est moins importante que $\Delta 0$ PAs, on peut considérer la mesure préventive par hydratation comme efficace.

7. EVALUATION DE LA SECURITE

7.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

Il n'y a pas de mesure spécifique pour le suivi d'un paramètre particulier. Les événements ayant une traduction clinique et/ou biologique en cours d'étude seront pris en compte.

7.2. METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

Le recueil des informations sur la sécurité du patient sera effectué pendant la durée de participation du patient, y compris entre chaque visite.

Il n'y a pas de survenue retardée d'effets indésirables. Il n'y aura donc pas de suivi des patients après l'étude.

7.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

7.3.1 DEFINITIONS

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

Un **effet indésirable** est une réaction nocive et non voulue liée à un médicament expérimental, se produisant à la posologie normalement utilisée chez l'homme.

Un évènement indésirable grave ou effet indésirable grave (EIG) est un évènement ou un effet ayant pu contribuer au décès du patient, à la mise en jeu de son pronostic vital, à son hospitalisation ou à la prolongation de son hospitalisation, à une incapacité ou à un handicap important ou durable, ou se traduire par une anomalie ou une malformation congénitale.

La liste des effets indésirables attendus liés à l'étude est établie à partir du document de référence.

Un EIG est inattendu (EIGI) lorsqu'il ne figure pas sur cette liste.

Un fait nouveau peut être : fréquence inattendue d'un EIG attendu, évènement indésirable grave lié à la procédure de l'essai, efficacité insuffisante dans les maladies à pronostic vital, données non cliniques.

7.3.2 DOCUMENT DE REFERENCE PERMETTANT DE DEFINIR LE CARACTERE ATTENDU D'UN EIG

Pas de document de référence.

7.3.3 LISTE DES EFFETS INDESIRABLES ATTENDUS

Les effets indésirables attendus chez des patients présentant une hypotension orthostatique sont :

- malaise, vertiges, lipothymie après le lever, sensation de faiblesse, troubles visuels
- hypotension artérielle, tachycardie
- chute, perte de connaissance

Aucun effet lié à l'hydratation n'est attendu.

Les effets indésirables attendus avec la contention veineuse sont : frottement de la compression, dermatite de contact, purpura, douleur.

Ces effets apparaissent lors du port prolongé de contention veineuse et rarement en une journée.

Le risque de chute et de perte de connaissance est minimisé par la présence de deux membres du personnel médical ou paramédical à côté de la personne âgée.

7.3.4 TRANSMISSION DES EIG ET FAITS NOUVEAUX

Dès qu'un investigateur prend connaissance d'un EIG ou d'un fait nouveau, il le déclare sans délai au promoteur en faxant la fiche de déclaration d'EIG au **03 83 32 33 44**.

- S'il s'agit d'un effet indésirable grave inattendu (EIGI) ou si c'est un fait nouveau, le promoteur entre en contact avec l'investigateur pour rédiger un rapport initial qui sera transmis à l'ANSM, au CPP et à l'investigateur coordonnateur dans les 7 jours en cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital, sinon dans les 15 jours.

Lorsque l'évènement n'est pas résolu à la date d'envoi du fax, l'investigateur est tenu d'envoyer un rapport complémentaire afin de documenter l'évolution ou de réactualiser les données manquantes.

- S'il s'agit d'un effet indésirable grave attendu, il sera colligé par le promoteur en vue de la rédaction du rapport annuel de sécurité.

7.3.5 TRANSMISSION DES EFFETS INDESIRABLES NON GRAVES

Ils feront l'objet d'un recueil systématique dans le CRF à partir du dossier médical et seront à disposition du responsable de la vigilance pour toute évaluation de la sécurité en cours d'étude et lors de la rédaction du rapport final. Leur description indiquera la date de survenue et de résolution ainsi que le grade établi selon une classification définie le cas échéant.

7.4. MODALITES ET DUREE DE SUIVI DES PERSONNES SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES

Lorsque un évènement indésirable grave persiste, y compris après la fin de l'étude, l'investigateur suivra le patient jusqu'à ce que l'évènement soit considéré comme résolu et transmettra les données de suivi au promoteur.

7.5. COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE

Le risque lié à l'étude ne justifie pas la mise en place de comités spécifiques de la recherche.

7.6 RAPPORTS DE SECURITE

- Rapport annuel de sécurité : le promoteur rédige le rapport annuel de sécurité et les transmet à l'ANSM, au CPP et à l'investigateur coordonnateur. L'investigateur coordonnateur transmettra au promoteur toutes les données nécessaires à la rédaction de ce rapport.
- Rapport final : il est rédigé par le promoteur et l'investigateur coordonnateur dans un délai d'un an après la fin de l'étude. Tous les investigateurs sont informés des résultats de l'étude. Un résumé est adressé à l'ANSM par le promoteur.

8. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

8.1 RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

Un cahier d'observation (CRF) papier sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il comprend les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole ou déceler les écarts majeurs et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques.

Les personnes responsables du remplissage des CRF doivent être définies et sont identifiées dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients qui ont participé à l'étude.

Règle de codage des patients :

Nous appliquerons les recommandations de la CNIL pour l'identification des patients : aussi, nous nous limiterons aux seules initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient. La date de naissance est limitée aux mois et année de naissance.

Ce code, accompagné du code de randomisation, sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettra de rattacher a posteriori le CRF au patient.

L'identité des patients sera maintenue confidentielle par ces mêmes règles de codage sur tout autre document relatif au patient (fiche EIG, questionnaire patient, ...)

8.2 STATISTIQUES

8.2.1. DESCRIPTION DES MÉTHODES STATISTIQUES PRÉVUES, Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMÉDIAIRES PRÉVUES

Les patients seront affectés à l'une des 2 séquences à partir d'une liste de randomisation stratifiée par blocs. L'attribution de la séquence au chevet du malade sera effectuée selon la méthode des enveloppes. Chaque patient sera identifié par son n° d'enveloppe.

Les informations recueillies dans le cahier d'observation sont informatisées à l'aide du logiciel Epi Data 3.0

Une analyse descriptive sera réalisée pour l'ensemble des variables recueillies (caractéristiques initiales et efficacité).

Les données seront présentées sous forme de :

- pourcentages pour les variables qualitatives.
- moyenne et écart type ou médiane et extrêmes pour les variables quantitatives.

La plus faible des 2 mesures effectuées à 1 et 3 minutes pour chaque période sera retenue pour l'analyse.

L'analyse d'efficacité sera effectuée en cross-over :

- recherche d'une interaction significative entre l'effet de la mesure préventive et l'ordre d'administration
- en l'absence d'interaction, comparaison directe des résultats des 2 mesures préventives
- en présence d'interaction, seule la première période pourra être analysée.

L'analyse recourra à des méthodes paramétriques (analyse de variance pour mesures répétées) ou non paramétriques (méthode de Koch) selon que les conditions de validité de la première seront vérifiées ou non.

Ref méthode : G.G. KOCH, The Use of Non-Parametric Methods in the Statistical Analysis of the Two-Period Change-Over Design, Biometrics 1972; 28: 577-84.

Aucune analyse statistique intermédiaire n'est prévue. Les analyses sont réalisées à la fin de la période d'inclusion de 12 mois ou lorsque le nombre de sujets nécessaire est atteint. Si le

nombre de sujets nécessaires n'est pas atteint, les analyses seront effectuées sur le nombre de sujets inclus en précisant le manque de puissance de l'étude.

8.2.2 NOMBRE PRÉVU DE PERSONNES À INCLURE DANS LA RECHERCHE, AVEC SA JUSTIFICATION STATISTIQUE

Le nombre de sujets à inclure est de 110. Il englobe les sorties d'étude que l'on estime à 20%. Le nombre de patients exploitables pour l'analyse statistique est de 90. Avec un effectif de 90 patients et dans l'hypothèse d'une corrélation intra-sujet modérée ($r \geq 0.50$), l'essai aura une puissance de 80% de mettre en évidence avec un risque d'erreur alpha de 5% une différence significative d'efficacité (Δ PAS) ≥ 7.5 mmHg. Cette différence correspond à environ 1/3 de la chute de PAS définissant l'HO (> 20 mmHg).

8.2.3. DEGRÉ DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PRÉVU

Tous les tests seront bilatéraux au seuil 5 %.

Les données seront analysées avec le logiciel SAS V9.3[®] (SAS Institute, Cary, NC, USA).

8.2.4. CRITÈRES STATISTIQUES D'ARRÊT DE LA RECHERCHE

Aucun critère statistique d'arrêt de la recherche n'est prévu.

8.2.5. MÉTHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNÉES MANQUANTES, INUTILISÉES OU NON VALIDES

Les données manquantes ne seront pas reconstituées. Les patients avec données manquantes pour le critère de jugement principal ne seront pas analysés.

8.2.6. GESTION DES MODIFICATIONS APPORTÉES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATÉGIE INITIALE

Aucune modification du plan d'analyse de la stratégie initiale n'est attendue dans cette étude

8.2.7. CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES.

La condition préalable à l'inclusion dans les analyses est la signature par le patient du formulaire de consentement de l'étude, accepté par les autorités.

Les patients effectuant les trois tests seront inclus dans l'analyse statistique.

Les patients qui arrêtent l'étude prématurément après le premier test d'HO ne seront pas inclus dans l'analyse et seront remplacés.

Les patients, randomisés dans le groupe 1 (commençant par l'hydratation), qui arrêtent l'étude prématurément après le second test d'HO, seront inclus dans l'analyse statistique pour répondre à l'objectif principal uniquement.

Les patients, randomisés dans le groupe 2 (commençant par la contention veineuse), qui arrêtent prématurément l'étude après le second test d'HO, ne seront pas inclus dans l'analyse statistique et seront remplacés.

Les inclusions se poursuivront jusqu'à ce que le nombre de sujets requis par le protocole (90 patients évaluables) soit atteint.

9. DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

10. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ

Le monitoring sera assuré par la cellule promotion de la DRI du CHU de Nancy.

Un attaché de recherche Clinique (ARC) se rendra régulièrement sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations (CRFs).

L'ARC vérifie que la recherche se déroule selon le protocole prévu en accord avec la réglementation en vigueur et s'assure également que les CRFs contiennent toutes les informations demandées.

Le CRF de chaque patient doit être en adéquation avec les documents sources (=dossier patient). A cette occasion l'ARC devra avoir accès aux cahiers d'observations, aux dossiers médicaux et à tous les documents de l'étude.

Les visites de monitoring se dérouleront telles que définies par le promoteur de l'étude selon un plan de monitoring.

Le protocole a été classé en risque A (risque prévisible faible ou négligeable) par le promoteur impliquant un niveau minimal de monitoring.

11. ASPECTS ÉTHIQUES ET REGLEMENTAIRES

11.1 DOCUMENT D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE

Les patients pourront participer à cette étude seulement s'ils ont donné leur consentement par écrit.

Au préalable ils auront reçu une information orale et écrite de la part du médecin investigateur sur : le but de cette étude, la durée de leur participation (3 jours), les procédures qui seront suivies, les bénéfices, les risques prévisibles, la confidentialité des données, la couverture par une assurance.

L'ensemble de ces informations sera résumé sur un document d'information remis à chaque patient.

Le formulaire de consentement sera signé en deux exemplaires par le sujet et le médecin investigateur. Un exemplaire complété et signé du document d'information et du formulaire de consentement (document unique) sera remis au patient.

L'investigateur conservera le deuxième exemplaire pendant un minimum de 15 ans.

11.2 SOUMISSION DU PROTOCOLE AU CPP ET A L'AUTORITE COMPETENTE

Le promoteur de l'étude s'engage à soumettre ce protocole au CPP concerné en accord avec la législation en vigueur. Le promoteur demandera également l'autorisation de l'étude à l'ANSM avant le démarrage du projet.

11.3 CNIL

Les données recueillies lors de l'essai feront l'objet d'un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la CNIL (conformité à la méthodologie de référence MR001).

11.4 MODIFICATION DU PROTOCOLE

La DRI doit être informée de tout projet de modification du protocole par l'investigateur. Il n'y aura pas de changement à ce protocole sans l'accord du promoteur.

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation ou information auprès de l'ANSM et/ou CPP concerné conformément à la loi 2004-806 du 9 août 2004, avant leur mise en œuvre.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

Le document d'information et le formulaire de consentement devra faire l'objet de modifications nécessaires.

11.5 FICHER DES PERSONNES SE PRETANT AUX RECHERCHES BIOMEDICALES

Non applicable

11.6 CLASSEMENT ET ARCHIVAGE

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche. Les cahiers d'observation, les consentements seront conservés par l'investigateur principal.

11.7 INSPECTION / AUDIT

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu par les autorités de tutelle.

12. ASSURANCE ET FINANCEMENT

12.1 ASSURANCE

Le promoteur souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'étude, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

Le promoteur assumera l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. (Code de la Santé Publique, Art L.1121-10).

12.2 BUDGET DE L'ETUDE

Il n'y a pas de surcoût engendré par l'étude.

13. REGLE RELATIVE A LA PUBLICATION

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et la personne responsable de l'analyse des données. Il sera utilisé pour le travail de thèse de l'investigateur principal.

Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche.

Le CHU de Nancy est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Modèle d'écriture de l'adresse du CHU de Nancy dans les publications :

CHU Nancy, département /service, Nancy, F-54000, France.

14. LISTE DES ANNEXES

Non applicable

ANNEXE 4

COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III

Hôpital de Brabois. Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex

Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : capest.3@chu-nancy.fr

Projet de recherche enregistré

Sous les références

N° : 2014-A00695-42

N° CPP : 14.06.02

Le Comité a été saisi 5 mai 2014 par Monsieur Olivier De Pesquidoux, Directeur de la Recherche et de l'Innovation représentant le CHU de Nancy, promoteur, pour l'examen du protocole intitulé :

**Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée.
Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé.**

dont l'investigateur est Mr le Pr Athanase BENETOS (Service de Gériatrie et responsable du CMRR - CHU de Nancy Brabois).

Le Comité a examiné ce protocole lors de sa séance du 2 juin 2014. Ont participé aux délibérations :

- les membres du Collège n° 1 :

Catégorie 1 : Mr Peton (Titulaire), Mr Perrin (Titulaire), Mme Loos Ayav (Suppléante),

Catégorie 3 : Mr Bureau (Titulaire),

Catégorie 4 : Mr Pfeiffer (Titulaire), Mme Gaudron (Suppléante),

- les membres du Collège n° 2 :

Catégorie 5 : Mme Contet-Audonneau (Titulaire),

Catégorie 7 : Mme Batt (Titulaire),

Catégorie 8 : Mr Vauthier (Titulaire), Mme Toussaint (Suppléante),

Catégorie 9 : Mr Vidal (Titulaire), Mme Boutet (Suppléante).

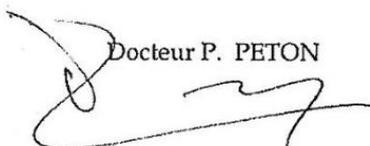
Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE** pour :

- Le courrier d'envoi daté et signé du 30.04.2014
- Le formulaire de demande d'avis daté et signé du 30.04.2014
- Le document additionnel daté du 30.04.2014
- Le protocole : version n°1 du 30.04.2014
- Le résumé du protocole : version n°1 du 30.04.2014
- Le document d'information et formulaire de consentement patient : version n°1 du 30.04.2014
- L'attestation d'assurance datée du 30.04.2014
- La liste investigateurs : version n°1 du 30.04.2014
- Les CV investigateurs.

Jeudi 5 Juin 2014

Le Président

Docteur P. PETON



ANNEXE 5



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 10 JUIN 2014

Identifiants de l'essai clinique					
Titre	Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé				
Promoteur	Centre Hospitalier Universitaire de Nancy			Réf. CPP	Non disponible
Réf. Promoteur	PSS2013/CHHO-BENETOS/NK	N° ID RCB	2014-A00695-42	Réf. ANSM	140546B-21
Expéditeur			Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)		
ANSM / Direction Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC			CHU de Nancy Olivier de Pesquidoux Tel : 03 83 15 52 85		
Dossier suivi par : Anne LAURENT Tél : 33 (0) 1 55 87 32 80 / Fax : 33 (0) 1 55 87 30 53			Fax : 03 83 15 74 51		
CPP destinataire en copie		Est III (Nancy)	Fax	03.59.62.06.02	Code 24

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

En outre, je vous rappelle notamment que pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM :

- toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique ;
- les effets indésirables graves inattendus ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes doivent être déclarés en vertu des articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du code de la santé publique.

Le chef produits cardio-vasculaire, thrombose, métabolisme
Direction des médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie et urologie

Loffi BOUDALI

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : hps-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Assaps pour information : **MSI/ Réf ANSM du dossier**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/ Réf ANSM du dossier**

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC
au : 33 (0) 1 55 87 38 05**

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Page 1 sur 1

ANNEXE 6

DOCUMENT D'INFORMATION

Lisez attentivement ce document et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.

Titre de l'étude : Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé

Nom du Promoteur : CHU de Nancy

Adresse du promoteur :

29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY cedex

Monsieur, Madame, Mademoiselle

Le docteur (Nom et prénom).....

Adresse

Téléphone

médecin investigateur, vous propose de participer à l'étude dont le titre est indiqué ci-dessus.

▪ **Les objectifs de la recherche :**

L'hypotension orthostatique est définie par la chute de la pression artérielle lors du passage en position debout. C'est une pathologie fréquente chez la personne âgée, elle augmente avec l'âge. Ses causes sont multiples, la principale cause est les médicaments. Deux autres causes sont l'insuffisance veineuse et la déshydratation. Nous souhaitons ainsi tester deux mesures préventives de l'hypotension orthostatique : l'hydratation et la contention veineuse.

L'hydratation a-t-elle un réel effet sur l'hypotension orthostatique ? Quelle est la meilleure mesure de prévention entre l'hydratation et la contention veineuse ?

▪ **Méthodologie de la recherche**

Cette étude sera réalisée dans 2 centres à Nancy, le CHU de Nancy et la Maison Hospitalière Saint Charles.

Il est prévu que 110 patients participent à cette étude et qu'ils soient répartis par tirage au sort en 2 groupes. Quel que soit le groupe auquel vous êtes affecté(e), vous recevrez les 2 mesures préventives (hydratation et contention veineuse), mais dans un ordre différent.

▪ **Durée de l'étude**

La durée de votre participation est de 3 jours.

Paraphe du patient

1/6

Paraphe du médecin investigateur

▪ **Bénéfices espérés :**

Le bénéfice thérapeutique espéré pour vous-même est la connaissance et la mise en place de mesures préventives pour réduire votre hypotension orthostatique.
Le bénéfice collectif est l'optimisation de la prise en charge de l'hypotension orthostatique, la connaissance de la mesure préventive la plus efficace entre la contention et l'hydratation, la mise en place de mesures préventives adaptées à la personne âgée.

▪ **Effets prévisibles/risques/inconforts liés à la réalisation de cette étude :**

Les risques individuels sont liés à la répétition du test d'hypotension orthostatique. En effet, la répétition majore le risque d'apparition des symptômes de l'hypotension orthostatique qui sont : vertiges, malaise lipothymique, sensation de faiblesse, troubles visuels, tachycardie, chute, perte de connaissance. Cependant la présence de deux membres du personnel médical ou paramédical pendant la réalisation des tests permet de réduire le risque de chute.

La seule contrainte pour vous est la réalisation de trois tests d'hypotension orthostatique. Le test est non invasif, de même que la mise de bandes de contention veineuse ou la prise de verres d'eau. Il est indolore. Le seul effort physique nécessaire est le passage de la position assise à la position debout.

▪ **Examen médical :**

Si vous acceptez de participer à cette étude, votre participation sera précédée d'un examen médical adapté à la recherche dont les résultats vous seront communiqués.

▪ **Vérification de l'affiliation ou du statut de bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'Aide Médicale d'Etat n'est pas autorisée en recherche biomédicale).**

Le médecin investigateur vérifiera que vous êtes bien affilié(e) à un régime de sécurité sociale.

La participation à cette étude est entièrement volontaire.

Votre refus de participer n'aura aucune conséquence sur le type et la qualité de votre prise en charge, ainsi que sur les relations avec vos médecins.

Si vous acceptez de participer, vous pouvez décider de quitter cette étude à tout moment sans justification et sans conséquences ni sur votre futur traitement ni sur votre prise en charge.

Vous pouvez également sortir de l'étude si votre médecin pense que c'est mieux pour vous.

Toute nouvelle information devenant disponible au cours de l'étude et pouvant avoir des implications sur votre personne vous sera fournie par le médecin investigateur.

Le Promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuelles fournitures et aux examens spécifiquement requis pour cette recherche.

Conformément à la réglementation en vigueur, un contrat d'assurance a été souscrit par le Promoteur.

A l'issue de la recherche, et conformément à la loi du 4 mars 2002 relative au droit des patients, vous avez le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche.

- **Avis du CPP et autorisation de l'autorité compétente**

Le Comité de Protection des Personnes Est III a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 05 juin 2014.

L'ANSM a donné son autorisation pour la réalisation de cette étude le 10 juin 2014.

- **Loi informatique, fichiers et libertés**

Dans le cadre de cette recherche biomédicale à laquelle le CHU de Nancy vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront recueillies et transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

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

Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Les détails concernant cette étude sont fournis dans le document d'information spécifique qui vous a été remis.

Lisez attentivement ce document et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.

Si vous acceptez de participer à cette étude, veuillez compléter le formulaire ci-dessous.

Titre de l'étude : Evaluation de l'effet de l'hydratation sur l'hypotension orthostatique de la personne âgée. Comparaison avec la contention veineuse. Essai croisé contrôlé randomisé

Nom du Promoteur : CHU de Nancy

Adresse du promoteur :

29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – 54035 NANCY cedex

Je soussigné (e), M..... (*nom complet en lettres capitales*) déclare avoir compris le but et les modalités de cette étude, qui m'ont été pleinement expliqués par le Docteur (*nom complet en lettres capitales*), médecin investigateur.

J'ai reçu le document d'information spécifique que j'ai eu la possibilité d'étudier avec attention.

Des réponses ont été apportées à toutes mes questions.

J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le document d'information ci-joint. Je demeure libre de quitter l'étude à tout moment sans que cela n'affecte ma prise en charge médicale ultérieure. J'en informerai alors le médecin investigateur.

Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec mes médecins et ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le Comité de Protection des Personnes Est III a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette étude en date du 05 juin 2014 et l'ANSM a donné son autorisation pour la réalisation de cette étude en date du 10 juin 2014.

J'ai également été informé(e) que conformément à la loi en vigueur, un contrat d'assurance a été souscrit par le promoteur de la recherche.

Toutes les données me concernant, y compris mon dossier médical, resteront confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent

Paraphe du patient

5/6

Paraphe du médecin investigateur

à la recherche, aux personnes chargées par le promoteur de contrôler la qualité de l'étude ainsi que par un représentant des autorités de santé.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin investigateur qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Je donne mon consentement pour participer à cette recherche.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au médecin investigateur.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je comprends que j'ai le droit d'être informé(e) des résultats globaux de cette recherche à l'issue de celle-ci. Ils pourront m'être communiqués par courrier ou lors d'une consultation de suivi si je le désire.

A REMPLIR PAR LE PATIENT
Date :
Nom et prénom du patient :
Signature du patient :

A REMPLIR PAR LE MEDECIN INVESTIGATEUR	
Je soussigné Docteur (<i>nom complet en lettres capitales</i>) confirme avoir pleinement expliqué au patient le but et les modalités de cette étude ainsi que ses risques potentiels. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.	
N° de téléphone de l'investigateur :	
Signature du médecin investigateur :	Date :

Fait en deux exemplaires dont l'un sera conservé par l'investigateur et l'autre remis au patient.

Paraphe du patient

6/6

Paraphe du médecin investigateur

ANNEXE 7

Protocol Registration Receipt

06/24/2014

Evaluation of the Effect of Hydration About Orthostatic Hypotension in the Elderly.
Difference With Venous Compression. (CHHO)

This study is not yet open for participant recruitment.

Verified by Pr Athanase BENETOS, Central Hospital, Nancy, France, June 2014

Sponsor:	Central Hospital, Nancy, France
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Pr Athanase BENETOS, Central Hospital, Nancy, France
ClinicalTrials.gov Identifier:	

► Purpose

Primary objective: To evaluate the effect of hydration on lowering systolic blood pressure during the passage standing in elderly patients with orthostatic hypotension.

Secondary Objective: To compare the decrease in systolic blood pressure between hydration and venous contention when switching to a standing position.

Hypothesis in that hydration is better than venous contention.

Inclusion criteria: Patient aged over 75 years old with orthostatic hypotension proved to 1 and / or 3 min

Two groups randomized :

- Group 1: First day, HO test after hydration by three glasses of water (33cl). Second day, HO test with venous contention in the morning.
- Group 2: First day, HO test after implementation of venous contention in the morning. Second day, test HO after hydration by three glasses of water (33cl).

Condition	Intervention	Phase
Orthostatic Hypotension	Hydration	N/A

Study Type: Interventional

Study Design: Prevention, Crossover Assignment, Open Label, Randomized, Efficacy Study

Official Title: Evaluation of the Effect of Hydration About Orthostatic Hypotension in the Elderly. Difference With Venous Compression. A Randomized Controlled Crossover Trial.

Further study details as provided by Pr Athanase BENETOS, Central Hospital, Nancy, France:

Primary Outcome Measure:

- difference in systolic blood pressure between sitting and standing at 1 and 3 minutes after hydration [Time Frame: before 6pm] [Designated as safety issue: Yes]

Secondary Outcome Measures:

- difference in systolic blood pressure between sitting and standing at 1 and 3 minutes between prevention hydration and preventing venous contention [Time Frame: before 6pm] [Designated as safety issue: Yes]

Estimated Enrollment: 110

Study Start Date: June 2014

Estimated Study Completion Date: June 2015

Estimated Primary Completion Date: May 2015

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Hydration •Group 1: First day, HO test after hydration by three glasses of water (33cl). Second day, HO test with venous contention in the morning.	Hydration
Active Comparator: Venous contention •Group 2: First day, HO test after implementation of venous contention in the morning. Second day, test HO after hydration by three glasses of water (33cl).	Hydration

Eligibility

Ages Eligible for Study: 75 Years and older

Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

- Patient aged 75 and older with orthostatic hypotension proved to 1 and / or 3 minutes.

- Written consent of the subject
- Hospitalization expected minimum 3 days
- Affiliation to a social security scheme

Exclusion Criteria:

- Patient who can't stand up (pulmonary embolism with high risk)
- Patient who refuse to participate in the study
- Patient with legal protection
- State or condition that may affect the stability of blood pressure during the study (hyperthermia, modification antihypertensive treatments ...)
- Pathology preventing hydration: Heart failure with less than 1L water restriction, swallowing disorders preventing hydration orally, inability to nutrition and hydration orally
- Intravenous or subcutaneous hydration
- Patient who can't have venous contention: Blue phlebitis, septic thrombosis, arteritis with score less than 0.6, varicose ulcers during treatment

► Contacts and Locations

Contacts

Athanase Benetos, Pr	0383153322	a.benetos@chu-nancy.fr
Marion Serot Gresser	0664524831	mariongresser@hotmail.fr

Locations

France

Centre Hospitalier Universitaire Brabois

Nancy, France, 54000

Contact: Athanase Benetos, Pr 0983153322 a.benetos@chu-nancy.fr

Contact: Marion Serot Gresser 0664524831 mariongresser@hotmail.fr

Principal Investigator: Athanase Benetos

Investigators

Principal Investigator:	Athanase Benetos, Pr	CHU Brabois
-------------------------	----------------------	-------------

► More Information

Publications:

Responsible Party: Pr Athanase BENETOS, Pr Athanase Benetos, Central Hospital, Nancy, France

Study ID Numbers: CHHO

Health Authority: France: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

France: Committee for the Protection of Personnes

RESUME DE LA THESE

L'hypotension orthostatique (HO) concernerait jusqu'à 30% des personnes de plus de 75 ans. Excepté l'origine iatrogène, deux étiologies prédominent ces personnes : déshydratation et insuffisance veineuse. L'objectif était d'évaluer l'effet de l'hydratation sur la baisse de la Pression Artérielle systolique au passage de la position assise à debout à 1 et 3 minutes chez le sujet âgé présentant une HO. Notre étude présente le travail de conception d'un protocole ; c'est une étude de faisabilité.

Les patients inclus étaient âgés de 75 ans et plus, présentaient une HO avérée à 1 et/ou 3 minutes. Ils ont été randomisé en deux groupes, après confirmation de l'HO à J0. Le groupe 1 a réalisé un test d'HO avec hydratation à J1 et avec contention veineuse à J2, inversement pour le groupe 2. Un protocole de recherche clinique a été élaboré avec la Direction de la Recherche. Un avis favorable du Comité de Protection des Personnes et de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments a été obtenu. Les patients ont donné leur consentement écrit, après information orale et écrite.

50 patients ont été inclus dans l'étude, 44 ont été statistiquement analysables pour un objectif de 90 patients. Des résultats significatifs seront obtenus une fois l'étude finalisée.

Une tendance en faveur de l'hydratation de la personne âgée pour lutter contre l'hypotension orthostatique est observée. L'implication de tous les professionnels de santé a prouvé la possibilité de réaliser, poursuivre et mener à terme ce projet.

TITRE EN ANGLAIS

Evaluation of the effect of hydration about orthostatic hypotension in the elderly. Difference with venous compression. A randomized controlled crossover trial. (CHHO)

THESE MEDECINE GENERALE - ANNEE 2015

MOTS CLES

Hypotension orthostatique, Hydratation, Contention veineuse

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
