



HAL
open science

Les parcours de soins des insuffisants cardiaques : de leur mesure à leur utilisation

Claire Duflos

► **To cite this version:**

Claire Duflos. Les parcours de soins des insuffisants cardiaques : de leur mesure à leur utilisation. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2018. Français. NNT : 2018MONTT065 . tel-02010578

HAL Id: tel-02010578

<https://theses.hal.science/tel-02010578>

Submitted on 7 Feb 2019

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

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

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Biologie Santé

École doctorale Chimie et Biologie pour les Sciences de la Santé

Unité de recherche PhyMedExp INSERM 1046

Les parcours de soins des Insuffisants Cardiaques : de leur mesure à leur utilisation

Présentée par Claire DUFLOS

Le 19 novembre 2018

Sous la direction de François ROUBILLE et Nicolas NAGOT

Co-encadrée par Grégoire MERCIER

Devant le jury composé de

Laure COM-RUELLE, DR, IRDES

Michel GALINIER, PU-PH, CHU Toulouse

Catherine QUANTIN, PU-PH, CHU Dijon

François ROUBILLE, PU-PH, CHU Montpellier

Nicolas NAGOT, PU-PH, CHU Montpellier

Grégoire MERCIER, PH, CHU Montpellier

Rapporteur

Rapporteur

Membre du jury

Directeur

Co-directeur

Co-encadrant



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Résumé

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique fréquente et grave, dont l'évolution est émaillée de décompensations qui nécessitent généralement une hospitalisation. Malgré des recommandations scientifiques claires (traitement de l'étiologie et des comorbidités, traitement symptomatique précoce des décompensations, traitement de fond pour les cas à fraction d'éjection diminuée), l'organisation du système de santé ne favorise pas la délivrance optimale des soins recommandés. On constate en effet dans la littérature que la délivrance des soins, ainsi que le contenu des soins délivrés, sont très variables d'un environnement à l'autre, avec un impact sur le risque de réhospitalisation. L'amélioration de la qualité des soins nécessite donc de pouvoir décrire les modalités de délivrance et le contenu des soins, c'est-à-dire le parcours de soins. Les méthodes de description de ces parcours sont rares et non consensuelles. L'objectif de cette thèse est de proposer des méthodes de description des parcours de soins, dans l'ambition de proposer des aides à la prise de décision en clinique et en santé publique. Deux études sont réalisées sur deux bases très différentes : une base de données médico-administrative ambulatoire et hospitalière à l'échelle d'une région, et une base de données clinique hospitalière monocentrique. Ces deux études mettent en évidence, à l'aide d'une classification ascendante hiérarchique sur composantes principales, des groupes de patients aisément interprétables. En particulier, elles montrent chacune deux groupes dont les caractéristiques cliniques sont proches, mais dont la prise en charge est très différente ; une prise en charge peu intense est associée à une évolution défavorable. La méthodologie utilisée dans ces études est discutée à la lumière de la littérature, et les opportunités offertes par les résultats en termes de recherche, de pratique clinique, et de santé publique, sont explorées.

Title

Care pathways of heart failure patients: measure and improvement

Summary

Heart failure is a frequent and serious chronic pathology, whose evolution is peppered with decompensations that usually require hospitalization. Despite clear scientific recommendations (treatment of etiology and co-morbidities, early symptomatic treatment of decompensations, specific treatment for cases with decreased ejection fraction), the organization of the health system does not promote optimal delivery of recommended care. The literature reports that the delivery of care, as well as the content of delivered care, vary widely from one environment to another, with an impact on the risk of rehospitalization. Therefore, improving the quality of care needs to describe the delivery modalities and the content of care, that is to say, the care pathway. The methods of describing these pathways are rare and non-consensual. The aim of this thesis is to propose methods for describing care pathways, with the aim of offering support for clinical and public health decision-making. Two studies are carried out on two very different bases: an ambulatory and hospital medico-administrative database on a regional scale, and a monocentric clinical hospital database. These two studies highlight, using a hierarchical ascending classification on principal components, easily interpretable groups of patients. In particular, they each show two groups whose clinical characteristics are similar, but whose management is very different; a low level of care is associated with a poor prognosis. The methodology used in these studies is discussed in light of the literature, and the opportunities offered by the findings in terms of research, clinical practice, and public health are explored.

Laboratoire de préparation de la thèse

PhyMedExp, INSERM 1046

371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, CHU Arnaud de Villeneuve, Bâtiment Crastes de Paulet,
34295 Montpellier, Cedex 5, France.

Je tiens à remercier les membres du jury du temps qu'ils auront consacré à faire grandir ce travail.

A Madame le Docteur Laure Com-Ruelle

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. La recherche sur les systèmes de santé demande une grande culture de Santé Publique, et votre présence dans ce jury m'honore.

A Monsieur le Professeur Michel Galinier

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. La présence de cliniciens à nos côtés est un aiguillon indispensable à l'avancée des travaux d'épidémiologie, et votre curiosité pour ce travail vous assure toute ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Grégoire Mercier

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, merci de ton soutien indéfectible dans les moments de doute et de tes visions de lendemains qui chantent. Le sens que tu donnes à nos travaux d'épidémiologie est toujours éclairant.

A Monsieur le Professeur Nicolas Nagot

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, merci de la confiance que tu m'accordes et des opportunités que tu me donnes. L'accueil que tu m'as fait dans ton équipe a fait naître un projet professionnel construit, et tu as pour cela toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Catherine Quantin

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci de m'avoir proposé une collaboration avec votre équipe ; venir à Dijon profiter d'échanges aussi gais que méthodologiquement fructueux est toujours un plaisir. Votre présence dans ce jury est un honneur.

A Monsieur le Professeur François Roubille

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, merci pour la curiosité dont tu fais preuve pour l'épidémiologie et la santé publique, et pour m'avoir toujours donné la perspective clinique dont j'avais besoin avec la plus grande réactivité. Les nombreux projets commencés à l'occasion de cette thèse continuent, et je m'en réjouis. Sois assuré de ma gratitude.

Je remercie le Professeur Jacques Mercier et le Docteur Alain Lacampagne de m'avoir accueilli dans leur laboratoire.

Je dédie cette thèse à mes proches : sans vous, elle n'aurait aucun intérêt.

A Randy, mon doux, mon tendre, mon merveilleux amour

A mes parents et à ma grand-mère, mon port d'attache

A mes frères et à Juli, ces amis donnés par la nature

Pour toutes ces longues heures au téléphone, merci à Aude ma plus vieille amie,
à Aurélie et Aurélie qui me font tellement rire, à Nérina à qui j'ai beaucoup pensé cet été,
à Marion qui se tient à l'autre bout de la recherche en santé pub,
à Roxane et Fred par delà les Mers Occidentales ; *Elen sila lumen' omentielvo*.

A Marie et Charlotte, dont la compréhensive incompréhension est une inépuisable source de fous rires. Vous seules savez pourquoi « louche, cuisine, and the bûches » ont leur place au dictionnaire des drôleries. Un grand merci pour votre soutien de ces derniers mois.

A Juliette, Camille, Thomas, Kévin, Isa, Pascal, mes compagnons d'escalade, de soirées bière-billard-bo bun, de rando, de jeux, de festins, de chansons, de pineau et de cocktails ;
continuons à refaire le monde, il en a bien besoin !

Une pensée pour tous les thésards qui font en ce moment le long chemin : Marion, Roxane, Yves-Marie, Myriam, Guillaume et Guillaume ... Force et honneur, camarades !

Je remercie les équipes du Département d'Information Médicale du CHU de Montpellier. C'est un bonheur de travailler parmi vous ; votre motivation, votre bonne humeur, votre disponibilité, sont des modèles à suivre.

Je remercie tous ceux qui m'ont formée en Santé Publique, en Epidémiologie et en Recherche Clinique : Pascale Fabbro-Peray, Jean-Luc Faillie, Marie-Christine Picot, Thibault Mura, Florence Galtier, Claudine Berr, Annick Le Pape, Grégoire Mercier, Nicolas Nagot et Nicolas Molinari ... Vous continuez à répondre à mes questions avec la plus grande patience ; soyez-en remerciés, car ce n'est pas fini !

Abréviations

ACSC : ambulatory care sensitive conditions

AHA : American heart association

AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality (USA)

ARA II : antagonistes du récepteur de l'angiotensine II

BB : Béta-bloquants

CIM : classification internationale des maladies

ECG : électro-cardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

ESC-LT-HF Registry : European Society of Cardiology - Long term - Heart Failure Registry

FE : fraction d'éjection

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HF : heart failure

HPE : hospitalisations potentiellement évitables

HR : Hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IC : insuffisance cardiaque, ou « insuffisants cardiaques » dans « patients IC ».

ICA : insuffisance cardiaque aiguë

ICC : insuffisance cardiaque chronique

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

IDM : infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey (Center for Disease Control, USA)

NYHA : New York Heart Association

NSE : niveau socio-économique

OR : Odds ratio

PMSI : programme de médicalisation du système d'information (bases médico-administratives hospitalières françaises)

Table des matières

1.	Insuffisance cardiaque.....	15
1.1.	Nosologie.....	15
1.1.1.	Insuffisance cardiaque chronique	15
1.1.2.	Insuffisance cardiaque aiguë.....	18
1.2.	Etiologie.....	19
1.3.	Epidémiologie.....	21
1.3.1.	L'IC, une maladie caractéristique de la transition épidémiologique.....	21
1.3.2.	L'épidémie d'IC en chiffres	21
1.4.	Conséquences de l'IC.....	26
1.4.1.	Conséquences individuelles : pronostic et qualité de vie	26
1.4.2.	Impact sociétal : coût économique	29
2.	Hospitalisations	31
2.1.	Les hospitalisations pour IC : un marqueur de morbidité évitable	31
2.2.	Les réhospitalisations : la perspective de la qualité des soins	32
2.3.	Déterminants des hospitalisations pour IC	33
2.4.	Faiblesses de cette littérature	43
2.5.	Programmes de transition.....	44
2.5.1.	Définition des programmes de transition	44
2.5.2.	Efficacité	45
2.5.3.	Transposition en vie réelle	50
3.	Parcours de soins.....	53
3.1.	Le concept de parcours de soins réels	53
3.2.	Parcours intra-hospitaliers	54
3.2.1.	Enchaînement des contacts entre le patient et le système de santé	54
3.2.2.	Indicateurs de qualité.....	55
3.3.	Parcours ambulatoire	57
3.3.1.	Enchaînement des contacts entre le patient et le système de santé	57
3.3.2.	Indicateurs de qualité.....	58
3.3.3.	Continuité des soins	59
3.4.	Prescription de traitements de fond	60
3.4.1.	Prescription en sortie d'hospitalisation.....	61
3.4.2.	Prescription en ville.....	62
3.5.	Mesures et représentations des parcours de soins	65
3.5.1.	Utilisation de méthodes de classification pour la description des parcours de soins des patients atteints de cancer.....	65
3.5.2.	Les classifications ascendantes hiérarchiques sur composantes principales.....	66
4.	Travaux de thèse	69
4.1.	Objectif	69
4.2.	Premier article	69
4.2.1.	Title.....	69
4.2.2.	Abstract	70
4.2.3.	Introduction.....	70
4.2.4.	Methods	71
4.2.5.	Results	74
4.2.6.	Discussion.....	78
4.2.7.	Conclusion	81

4.3.	Choix des points à explorer dans le deuxième article	81
4.4.	Deuxième article.....	82
4.4.1.	Title.....	82
4.4.2.	Abstract	82
4.4.3.	Introduction.....	83
4.4.4.	Methods	84
4.4.5.	Results	85
4.4.6.	Discussion	92
4.5.	Synthèse des résultats.....	93
5.	Discussion générale.....	95
5.1.	Apports méthodologiques de la thèse et comparaison à la littérature	95
5.1.1.	Méthodes descriptives multidimensionnelles et méthodes de classification	95
5.1.2.	Introduction de l'indice d'imprévision	97
5.1.3.	Introduction de la variabilité de la dose de diurétiques	97
5.2.	Bases de données.....	98
5.2.1.	Bases médico-administratives hospitalières	98
5.2.2.	Données recueillies dans les bases de consommation de ville	101
5.2.3.	Problèmes méthodologiques posés par l'excès de puissance des grandes bases	101
5.2.4.	Bases de données cliniques.....	102
5.3.	Potentiels des diagrammes causaux pour l'étude des parcours de soins.....	102
5.3.1.	Un facteur de qualité des soins hospitaliers : l'échographie à l'entrée	108
5.3.2.	Un facteur très utilisé : la durée de séjour	108
5.3.3.	Un élément typique des parcours de soins : la fréquence des consultations.....	109
5.3.4.	Ajuster sur le nombre d'hospitalisations précédentes	110
5.3.5.	Conclusion des diagrammes causaux.....	110
5.4.	Utilisation des parcours de soins en santé publique.....	111
5.4.1.	Comprendre les modes d'actions des interventions modifiant les parcours de soins	112
5.4.2.	Participer à la surveillance des patients en temps réel.....	112
5.4.3.	Monitorer l'allocation des ressources.....	114
6.	Conclusion	115
7.	Annexes	116
7.1.	Annexe 1 : Mesures de risques significatives dans les modèles de prédiction des réhospitalisations	116
7.2.	Annexe 2 : Annexes du premier article	119
7.3.	Annexe 2 : Annexes du deuxième article	131
8.	Bibliographie.....	135

Table des tableaux

Tableau 1 : Définition de l'IC à FE diminuée dans les principaux essais thérapeutiques de l'IC	16
Tableau 2 : Description de l'Insuffisance cardiaque dans trois versions de la Classification Internationale des Maladies (CIM).....	17
Tableau 3 : Changes in Prevalence of Pre-existing Conditions among Patients with Heart Failure in the Framingham Cohort Study (1950-1987)*. D'après Kannel (35).	19
Tableau 4 : Prévalence des pathologies causales de l'IC chez les patients avec ICC	19
Tableau 5 : Critères de Framingham pour l'IC chronique (d'après McKee (52))	22
Tableau 6 : Incidence de l'IC.....	24
Tableau 7 : Prévalence de l'IC	25
Tableau 8 : Pronostic de l'IC en population générale	27
Tableau 9 : pronostic de l'IC chez des patients pris en charge pour IC.....	28
Tableau 10 : Incidence des hospitalisations dans l'IC	34
Tableau 11 : Principales études portant sur le risque d'hospitalisation, dans le champs de l'IC	36
Tableau 12 : Variables évaluées par les modèles sur le risque de réhospitalisation, dans le champs de l'IC.....	37
Tableau 13 : Critères d'inclusion des quatre revues sur les soins de transition dans l'IC	46
Tableau 14 : Classifications des interventions utilisées dans les méta-analyses récentes.....	47
Tableau 15 : Résultats des quatre revues sur les soins de transition dans l'IC.....	48
Tableau 16 : Comparaison de l'intensité des programmes de transition selon Feltner (114) et Vedel (115)	49
Tableau 17 : Prévalence de prescriptions de traitements de fond.....	63
Table 18 : Population characteristics of the Carpaths Study (quantitative variables).....	75
Table 19 : Population characteristics of the Carpaths Study (qualitative variables)	75
Table 20 : Group characteristics of the Carpaths Study.....	77
Table 21 : Description of population and pathways in the PIICA Study.....	87
Table 22 : Number and incidence of readmissions (N=207)	91
Table 23 : Effect of pathway group on 1-year readmission risk for heart failure	91

Table des figures

Figure 1 : Domaines de facteurs prédictifs évalués par les études sur le risque de réhospitalisation, dans le champs de l'IC	40
Figure 2 : Prominent factors impeding transition of care in chronic heart failure care. D'après Albert (109)	45
Figure 3 , d'après Desai (121).....	51
Figure 4 : Flow diagram of the Carpaths Study	74
Figure 5 : Hierarchical ascendant classification tree of the Carpaths Study	76
Figure 6 : Scatter plot of individuals in the first two plans of the MCA of the Carpaths Study	76
Figure 7 : Flow Chart of the PIICA Study	86
Figure 8 : Projection of clusters based on the two first axes of the MCA of the PIICA Study	90
Figure 9 : Diagramme causal sur le lien entre Echographie à l'entrée d'hospitalisation et Réhospitalisation	104
Figure 10 : Diagramme causal sur le lien entre Durée de séjour et Réhospitalisation	105
Figure 11 : Diagramme causal sur le lien entre Fréquence des consultations et Réhospitalisation... ..	106
Figure 12 : Diagramme causal sur le risque de Réhospitalisation, ajusté sur le nombre d'hospitalisations précédents	107

1. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome compliquant de nombreuses pathologies cardiaques et vasculaires. Ses formes sont multiples, et son diagnostic repose sur l'interprétation de nombreux signes et symptômes. C'est une maladie chronique, émaillée de décompensations qui nécessitent souvent une hospitalisation, et ses conséquences sur la qualité de vie sont importantes. Elle est associée aux facteurs de risques cardio-vasculaires en augmentation constante dans la plus grande partie du monde, ce qui en fait un des éléments majeurs de la polymorbidité touchant une population vieillissante. Ce chapitre décrit les principaux éléments nosologiques et étiologiques de l'IC, et rapporte les résultats des principales études épidémiologiques et pronostiques de cette maladie.

1.1. Nosologie

1.1.1. Insuffisance cardiaque chronique

L'IC n'est pas une maladie unique mais un syndrome, associant typiquement des symptômes généraux sensibles mais peu spécifiques – dyspnée, fatigue –, des signes plus souvent associés à l'IC – œdèmes déclives, crépitants –, et certains signes spécifiques mais peu sensibles comme la turgescence jugulaire (1). Ce syndrome est dû à des étiologies variées qui empêchent le cœur d'assurer un débit adapté, en particulier à l'effort. L'IC peut débuter brutalement, par exemple après un infarctus du myocarde (IDM), ou de manière insidieuse. Sauf dans certains cas réversibles *ad integrum* rares (myocardite virale, Takotsubo, cardiomyopathie dilatée idiopathique répondant au traitement), l'IC devient chronique. Ces étiologies provoquent des anomalies structurelles ou fonctionnelles du cœur, diminuant la capacité du cœur à se remplir (et donc augmentant les pressions de remplissage) ou à expulser le sang, ce qui diminue la capacité du patient à réaliser les activités de vie quotidienne sans dyspnée ni fatigue. D'autres symptômes généraux peuvent être associés, tels que troubles du sommeil favorisés par une nycturie ou une toux nocturne – équivalent sémilogique de la dyspnée de décubitus –, anorexie favorisée par des troubles fonctionnels abdominaux, et troubles neurologiques tels que malaises et troubles de mémoire (2). Le cortège de ces symptômes constitue un syndrome chronique, mais l'entrée dans la maladie se fait souvent sous forme aiguë. La gravité de ce syndrome est telle que la qualité de vie des patients souffrant d'IC chronique (ICC) est comparable à celle des patients en dialyse (3).

Le diagnostic impose la preuve d'une anomalie cardiaque d'ordre structurel ou fonctionnel, généralement sur des arguments échographiques. L'électrocardiogramme (ECG), les peptides natriurétiques, et des techniques d'imagerie ou des explorations physiologiques plus spécialisées peuvent également être utiles au diagnostic. En cas de doute persistant, une réponse favorable au traitement peut aider à faire la preuve de l'IC. Les étiologies sont souvent imbriquées, et peuvent

toucher le myocarde, les coronaires, les valves, le péricarde, l'endocarde, le rythme et la conduction (1) (cf infra).

La majorité des insuffisances cardiaques sont d'origine myocardique, par dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche ; ces IC étaient traditionnellement nommées d'après le type de dysfonction ventriculaire. La dysfonction systolique du ventricule gauche est établie par l'objectivation d'une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) diminuée, alors que la fonction diastolique est plus difficile à évaluer – le diagnostic de dysfonction diastolique est souvent un diagnostic d'élimination. La FEVG est donc devenue l'élément habituel pour différencier ces deux syndromes. Malheureusement, il est difficile de définir précisément le seuil en deçà duquel la FEVG doit être considérée comme diminuée, d'abord en raison de la difficulté intrinsèque de mesurer la FEVG de manière fiable et reproductible, même dans les études, mais aussi parce qu'il existe une continuité nosologique importante entre toutes les valeurs de FEVG. Durant les années 90 et le début des années 2000, quand les premiers grands essais de traitement de l'IC ont été mis en place, les choix des investigateurs se portaient sur des IC à FEVG clairement diminuée (IC à FE diminuée), généralement de 35% à 40% au maximum (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Définition de l'IC à FE diminuée dans les principaux essais thérapeutiques de l'IC

	Seuil de FEVG utilisé	
35%	40%	45%
SOLVD T (4)	CAPRICORN (10)	DIG (15)
CIBIS II (5)	CHARM (11)	Val-HeFT (16)
COMET (6)	ELITE II (12)	
RALES (7)	MERIT-HF (13)	
SHIFT (8)	SAVE (14)	
PARADIGM-HF (amendement) (9)	PARADIGM-HF (protocole) (9)	

Entre 1995 et 2012, les groupes d'experts de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) n'ont donc pu que constater l'utilisation de ces seuils pour guider le choix des orientations thérapeutiques (17–21). Par la suite, les essais sur les IC à fraction d'éjection supérieures à 40% (IC à FE préservée) ont d'ailleurs échoué à montrer l'efficacité des traitements chez ces patients (22–31). Cependant, l'ESC notait qu'une FEVG normale devait être supérieure à 50%, voire 60%, et que la zone grise restante comprenait certainement des patients ayant en fait un syndrome fruste d'IC à FE diminuée. Aussi, les dernières recommandations de l'ESC, parues en 2016, ont individualisé le syndrome d'IC à FE moyenne ([40 % - 49 %]), espérant ainsi pousser les investigateurs à développer la recherche sur ce nouveau syndrome (1). C'est la première fois que l'utilisation de ces seuils est clairement recommandée par l'ESC, suivant en cela les recommandations américaines. Parallèlement à cette utilisation grandissante de la terminologie « FEVG diminuée / préservée » par les investigateurs, l'ESC fait observer un autre argument rendant difficile l'utilisation de la terminologie « systolique / diastolique » : les dysfonctions systoliques et diastoliques sont fréquemment associées chez un patient, malgré la prédominance de l'une. Aussi, après une période de remplacement progressive depuis 20 ans, la terminologie « FEVG diminuée / préservée » a maintenant la préférence sur la terminologie « systolique / diastolique ». En pratique, devant un tableau clinique d'IC, l'objectivation d'une FEVG inférieure à 40% suffit à faire poser le diagnostic d'IC à FE diminuée. Le diagnostic d'IC à FE préservée est plus difficile. Il nécessite la

présence de peptides natriurétiques élevés, ainsi que des anomalies structurelles du myocarde ou des signes de dysfonction diastolique.

La description de l'IC dans les différentes versions de la Classification Internationale des Maladies (CIM) a suivi cette longue hésitation sur la pertinence de considérer le type de dysfonction ventriculaire, et comment (**Tableau 2**). La dixième version, utilisée en France, est la moins précise : on n'y retrouve ni le caractère diastolique / systolique, ni la mention de la FEVG. La CIM-11, en cours de construction, apportera aux bases de données médico-administratives une granularité diagnostique plus proche de celle utilisée en pratique clinique.

Tableau 2 : Description de l'Insuffisance cardiaque dans trois versions de la Classification Internationale des Maladies (CIM)

CIM 9	402.x1	Hypertensive heart disease, with heart failure
	404.x1	} Hypertensive heart and chronic kidney disease, with heart failure
	404.x3	
	428.0	
	428.1	Left heart failure
	428.2	Systolic heart failure
	428.3	Diastolic heart failure
428.4	Heart failure, combined, unspecified	
CIM 10	I11.0	Cardiopathie hypertensive, avec insuffisance cardiaque
	I13.0	Cardionéphropathie hypertensive, avec insuffisance cardiaque
	I13.2	Cardionéphropathie hypertensive, avec insuffisance cardiaque et rénale
	I50.0	Insuffisance cardiaque congestive
	I50.1	Insuffisance ventriculaire gauche
	I50.9	Insuffisance cardiaque, sans précision
CIM 11 (version beta)	BD1.0 Congestive heart failure	
	BD10.0	Biventricular failure
	BD10.Y	Other specified congestive heart failure
	BD10.Z	Congestive heart failure, unspecified
	BD1.1 Left ventricular failure	
	BD11.0	Left ventricular failure with preserved ejection fraction
	BD11.1	Left ventricular failure with mid range ejection fraction
	BD11.2	Left ventricular failure with reduced ejection fraction
	BD11.Z	Left ventricular failure, unspecified
	BD1.2 High output syndromes	
	BD1.3 Right ventricular failure	
	BD1.Y Other specified heart failure	
	BD1.Z Heart failure, unspecified	

La gravité de l'IC est généralement donnée par la classification de la New York Heart Association (stade NYHA). Un patient est dit stable lorsque ses symptômes, sous traitement, n'évoluent pas depuis au moins un mois. Dans la cohorte européenne (European Society of Cardiology – Long Term – Heart

Classification NYHA

- NYHA 1 : asymptomatique
- NYHA 2 : dyspnée pour un effort habituel
- NYHA 3 : dyspnée au moindre effort
- NYHA 4 : dyspnée au repos

Failure Registry, ESC-LT-HF-Registry), qui recrute les patients IC consultant ou hospitalisés en centres de cardiologie, 26 % des patients sont en stade NYHA 3 ou 4 (32).

1.1.2. Insuffisance cardiaque aiguë

L'entrée dans la maladie chronique se fait souvent sous la forme aiguë inaugurale. Par la suite, chez un patient présentant une forme chronique, chaque poussée correspond à une aggravation aiguë, épisode durant lequel la dyspnée aiguë est principalement causée par l'incapacité du cœur à assurer une circulation physiologique. Cette participation du cœur à la symptomatologie de la décompensation peut être associée à d'autres pathologies, déclenchant ou aggravant l'IC aiguë (ICA) : infection, anémie, insuffisance rénale, déshydratation ... En l'absence de paramètres plus précis pour cette affection, le diagnostic clinique d'IC, basée sur l'évaluation des signes cliniques, les symptômes exprimés par le patient, les résultats des investigations complémentaires, et la réponse au traitement, est le diagnostic de référence. Lorsque ce diagnostic est posé par un comité d'experts, la reproductibilité est excellente : kappa = 0,85 (IC_{95%} [0,78-0,92]) (33).

Pour Felker (34), le terme « insuffisance cardiaque aiguë » (ICA) devrait être réservé aux situations dans lesquelles l'installation ou l'aggravation des symptômes est très rapide, par exemple dans le cas où l'ICA vient compliquer un IDM. L'épidémiologie, la prise en charge, et le pronostic de ces ICA dépend essentiellement de leur cause sous-jacente.

Pour le cas, beaucoup plus fréquent, de patients avec ICC connue et symptômes s'aggravant progressivement, sur quelques jours à quelques semaines, Felker préfère le terme d'« exacerbation d'ICC ». Cette situation nécessite une prise en charge spécifique, et gagnerait donc à être mieux décrite. Felker déplore le manque de données épidémiologiques permettant d'établir une nosologie pertinente, mais propose un point de départ en trois syndromes. **1/** L'IC à surcharge volémique se caractérise par l'aggravation des œdèmes périphériques et de la dyspnée, et se traite par l'obtention d'une diurèse suffisante, nécessitant généralement une hospitalisation, même si celle-ci peut être retardée de quelques jours par une prise en charge ambulatoire adaptée. **2/** L'IC à bas débit se caractérise par une diminution importante de la FEVG, une fatigue voire une diminution des capacités cognitives, et une atteinte hépatique et rénale. Ces patients nécessitent une prise en charge spécialisée, leur statut volémique devant être surveillé de près. **3/** L'œdème pulmonaire aigu se retrouve classiquement chez les patients âgés, hypertendus, souffrant d'une IC à FE préservée, mais toute exacerbation d'IC peut se traduire par cette forme aiguë classique. Les services d'urgence les prennent en charge rapidement et efficacement – parfois en pré-hospitalier par le SAMU (Service d'aide médicale urgente) –, et ces patients pourraient donc être sous-représentés dans les essais recrutant prioritairement en services de cardiologie.

1.2. Etiologie

Les étiologies principales de l'IC sont l'hypertension artérielle (HTA), les coronaropathies, le diabète, l'arythmie complète par fibrillation atriale, et les valvulopathies. La description étiologique est compliquée par les relations d'associations, causales ou non, entre plusieurs d'entre elles (par exemple, diabète et coronaropathie).

Le suivi de la cohorte de Framingham entre 1950 et 1987 a montré une modification importante de la fréquence des différentes étiologies de l'IC (35) dans la deuxième moitié du XXème siècle. La prévalence d'HTA parmi les patients IC a diminué, probablement grâce aux progrès réalisés dans le contrôle tensionnel, ainsi que la part due aux pathologies valvulaires. Parallèlement, la prévalence des coronaropathies a augmenté, ainsi que celle due au diabète. La coronaropathie comme cause primaire de l'IC est passée de 22% dans les années 50 à 67% dans les années 80, probablement grâce à la baisse de mortalité lors des IDM (**Tableau 3**). Il est donc nécessaire de ne prendre en compte que les données épidémiologiques les plus récentes.

Tableau 3: Changes in Prevalence of Pre-existing Conditions among Patients with Heart Failure in the Framingham Cohort Study (1950-1987)*. D'après Kannel (35).

Risk Factor	Age-Adjusted Change per Calendar Decade, %	
	Men	Women
CHD	+41	+25
Diabetes	+21	+24
Hypertension	-10	-27
ECG-LVH	-23	-33
Valvular Heart Disease	-45	-32

* Patients were 50 to 89 years old. P<0.05. CHD: Coronary Heart Disease ; ECG-LVH: electrocardiographically detected left ventricular hypertrophy.

Tableau 4 : Prévalence des pathologies causales de l'IC chez les patients avec ICC

	Angleterre- Pays de Galles (36) (ICFED / ICFEP)	Europe (37)	Etats-Unis (38)	Chine (39)	Comté d'Olmsted (40) (Femmes / Hommes)
<i>Années de recueil</i>	2014-2015	2011-2013	2013-2014	2012-2015	1979-2002
<i>Nombre de cas</i>	56 915	5 039	5761	13 687	962
Coronaropathie	51 / 40	43	39	50	21 / 38
HTA	52 / 61	58	82	51	73 / 59
ACFA	21 / 22	38	-	24	-
Diabète	33 / 33	32	40	21	17 / 21
Valvulopathie	23 / 33	≈ 28	-	16	-

ICFER : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ; ICFEP : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ; HTA : Hypertension artérielle ; ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Les données les plus récentes viennent de plusieurs études (**Tableau 4**). **Les audits nationaux sur l'IC pour l'Angleterre et le Pays de Galles**, répétés quasi annuellement par le partenariat NICOR, incluent les patients majeurs, sortis d'hospitalisation non programmée avec un diagnostic principal d'IC ou de cardiomyopathie¹. Les établissements financés par le National Health Service ont l'obligation d'y inclure au moins 70% des séjours éligibles. Nous présentons les résultats de l'audit s'étendant du 1 avril 2014 au 30 mars 2015 (36). **En mai 2011, l'ESC a débuté une cohorte d'insuffisance cardiaque (ESC-LT-HF Registry)**, recrutant des patients consultant ou hospitalisés dans des centres de cardiologie. Durant la première année, 10 000 patients ont été recrutés dans 30 pays, et nous rapportons les résultats du suivi de la première année (37) pour les patients avec ICC. **L'étude NHANES est une étude épidémiologique conduite par le Center for Disease Control**. Elle est reconduite régulièrement, et sélectionne les participants par une méthode d'échantillonnage à plusieurs niveaux. L'édition 2013-2014 contient des données sur l'IC, que nous présentons (38). **Le China HF est une cohorte constituée selon un échantillonnage aléatoire** à deux niveaux dans les hôpitaux publics chinois, entre janvier 2012 et septembre 2012 (39). **Le Rochester Epidemiology Project est conduit dans le comté d'Olmsted**, dans lequel la population, assez captive, n'a accès qu'à un nombre réduits d'établissements de santé. Il consiste à rassembler les données médicales de tous les établissements de santé de ce comté. Une étude cas-témoin a été conduite dans cette cohorte, sur un échantillon aléatoire des cas d'IC apparus entre 1979 et 2002, et sur des témoins appariées (40). Malgré l'ancienneté relative de ces chiffres, nous présentons les résultats de cette étude qui a permis le calcul des proportions de risque attribuables.

Ces articles ne présentent pas les étiologies à proprement parler, mais les pathologies possiblement causales : en effet, si la description d'un patient ne retient généralement qu'une unique étiologie, plusieurs pathologies possiblement causales sont souvent intriquées. Les deux pathologies causales principales sont les coronaropathies et l'HTA, avec des prévalences respectives d'un peu plus de 40% et d'un peu moins de 60% chez les patients IC chroniques. La coronaropathie prédomine dans les IC à FE diminuée et chez les hommes, et l'HTA dans les IC à FE préservée et chez les femmes. Les proportions de risques attribuables dans le Comté d'Olmsted étaient de 20% pour chacune de ces étiologies, avec un déséquilibre entre les sexes liés aux différences de prévalence : la coronaropathie était responsable de 23% des IC chez l'homme, et l'HTA était responsable de 28% des IC chez la femme. Les étiologies suivantes sont l'ACFA, le diabète et les valvulopathies. Dans le Comté d'Olmsted, le diabète était responsable de 12% des IC.

Ces pathologies ne sont que les principales parmi une grande diversité de maladies, allant des pathologies auto-immunes aux intoxications aux métaux lourds, en passant par les cancers, les maladies endocriniennes, les maladies infectieuses, les toxicités médicamenteuses ... Certaines causes sont endémiques et d'importance locale majeure, comme la maladie de Chagas, une maladie parasitaire présente en Amérique Latine. En 2005, la prévalence de l'infection était de 1.4% en Amérique latine globalement, et s'élevait, selon les pays, jusqu'à 6.8% (41). Le risque de développer une cardiomyopathie à 10 ans de suivi est 5 fois plus élevé en cas d'infection par le parasite (42), et près de 30% des patients infectés développent une cardiomyopathie durant la maladie (43). D'autres causes vont probablement prendre une importance de plus en plus grande, comme les cardiopathies

¹ Codes I11.0 (Hypertensive heart disease with (congestive) heart failure) ; I25.5 (Ischaemic cardiomyopathy) ; I42.0 (Dilated cardiomyopathy) ; I42.9 (Cardiomyopathy, unspecified) ; I50.0 (Congestive heart failure) ; I50.1 (Left ventricular failure) ; I50.9 (Heart failure, unspecified)

dues aux toxicités des chimiothérapies anti-cancéreuses. En effet, en plus de la transition épidémiologique qui augmente l'incidence des cancers, les progrès des thérapeutiques améliorent la survie (44). Ces deux éléments se conjuguent pour faire augmenter la prévalence des patients ayant un antécédent de cancer et de chimiothérapie. Or, parmi les patients ayant reçu des anthracyclines, qui sont une des classes thérapeutiques antinéo-plasiques les plus utilisées, 10% développent une cardiotoxicité en 5 ans (45).

1.3. Epidémiologie

1.3.1. L'IC, une maladie caractéristique de la transition épidémiologique

La transition épidémiologique, concept initialement proposé par Omran (46), décrit les rapports entre les causes de mortalité, leurs déterminants et leurs conséquences, qui sont d'ordre démographiques, économiques, et sociologiques. Dans la société occidentale, la révolution de la prise en charge des causes traditionnelles de mortalité, telles que les maladies infectieuses, a amélioré la longévité générale à un point rarement observé dans l'histoire humaine. En corollaire, beaucoup plus de personnes vivent désormais assez longtemps pour développer des maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque. Ces facteurs, combinés, sont considérés comme étant responsables de l'incidence croissante de l'IC au Royaume-Uni. Dans l'ensemble, le nombre et la proportion de personnes âgées dans la communauté continuent d'augmenter, et l'avancement des soins médicaux a amélioré la survie après un événement cardiaque, augmentant *in fine* la prévalence des cardiopathies (47). En l'absence de moyens de prévention efficace, cette tendance se poursuivra dans les prochaines décennies (48).

1.3.2. L'épidémie d'IC en chiffres

Les différentes enquêtes épidémiologiques montrent des variations considérables de prévalence et d'incidence de l'ICC, y compris au sein d'un même pays. Cela peut être dû à de vraies différences entre les populations : différences socio-démographiques, ou différences d'épidémiologie des facteurs de risque. Cependant, une part non négligeable de la variabilité pourrait être due à des différences méthodologiques, portant sur la définition et la méthode d'évaluation de l'IC. Tant que manquera un consensus sur la définition de l'IC pour les études épidémiologiques, il sera difficile de réaliser une vraie synthèse des données. Habituellement, les études utilisent la définition de Framingham (**Tableau 5**), ou les codes d'IC du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information), selon la version de la CIM en vigueur. Mais les arrivées successives de l'échographie cardiaque en routine, puis des peptides natriurétiques, ont fortement modifié la démarche diagnostique de l'IC. En pratique courante, les critères de Framingham sont devenus caduques. Aussi, pour poser le diagnostic d'IC, les études les plus récentes se reposent sur l'avis du cardiologue, seul ou en comité d'experts, mais toujours au fait de recommandations diagnostiques internationales telles que celles de l'ESC, qui sont réactualisées tous les 3 à 4 ans depuis 1995. La discordance avec les critères de Framingham a été

quantifiée par Roger : seulement 80% des cas d'IC diagnostiqués par son comité d'adjudication vérifiaient les critères de Framingham (49). En plus de cette difficulté diagnostique inhérente à l'IC, la population source des études est également un facteur important de variabilité des estimations. L'incidence estimée dans les études en population générale est soumise à des biais variés : elle est probablement surestimée par les diagnostics différentiels que sont la broncopneumopathie chronique obstructive, majoritairement sous-diagnostiquée (50), ainsi que par l'obésité et le déconditionnement physique. Cependant, il faut noter que les explorations diagnostiques utilisées par les cardiologues – notamment l'échographie – ne sont pas systématiquement disponibles dans les études en population générale, ce qui peut potentiellement conduire à un sous-diagnostic des formes frustes d'IC. Le recrutement des cas à partir de population hospitalière, en revanche, conduit beaucoup plus systématiquement à une sous-estimation de l'incidence et de la prévalence, en raison des difficultés d'accès aux soins spécialisés existant dans la majorité des pays (51). Dans ce chapitre, nous choisissons de ne présenter que des études en population générale, qui donneront une estimation plutôt haute des incidences et prévalence d'IC.

Tableau 5 : Critères de Framingham pour l'IC chronique (d'après McKee (52))

Critères majeurs
Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée
Distension des veines du cou
Crépitations
Cardiomégalie
Œdème aigu du poumon
Gallop S3
Pression veineuse > 16 cm d'eau
Temps de circulation ≥ 25 secondes
Reflux hépato-jugulaire
Critères mineurs
Oedèmes déclives
Toux nocturne
Dyspnée d'effort
Hépatomégalie
Pleurésie
Capacité vitale diminuée d'un tiers
Tachycardie ≥ 120 par minute
Critère majeur ou mineur
<u>Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours en réponse au traitement</u>
Un diagnostic certain d'IC est posé si deux critères majeurs sont présents, ou si un critère majeur et deux critères mineurs sont présents.

1.3.2.1. Incidence

Le **Tableau 6** présente les données d'incidence les plus récentes (recrutement et suivi des patients dans les années 1990-2000), obtenues dans des études recrutant en population générale, par deux méthodes : soit des enquêtes épidémiologiques recrutant au domicile, soit des études recrutant en centres de soins, à condition qu'ils soient à la fois ambulatoires et hospitaliers, et qu'ils soient le point d'accès relativement unique des patients au systèmes de soins (bénéficiaires de Medicare, étude de

Cadiz ...). Ces résultats sont classés selon l'âge de la population incluse. En effet, toutes ces études ne présentent pas de résultats standardisés ; de plus, celles qui standardisent le font sur les données de recensement de la région d'inclusion. La correction partielle du biais de sélection par la standardisation ne permet donc pas, in fine, la comparaison directe entre les études, et l'âge reste un facteur de variabilité majeur. En population générale, l'incidence annuelle de l'IC est comprise entre 3 et 4 pour 1000.

L'incidence plus faible (2‰) retrouvée dans la cohorte des descendants de Framingham (53) est probablement due à la période de recrutement ayant débuté plus de 20 ans avant les autres études présentées : on retrouve ici la présence croissante de l'IC au cours du 20^{ème} siècle. L'incidence plus élevée (5,7‰) retrouvée dans l'étude ARIC peut être due à la surreprésentation des Afro-américains – recherchée par la procédure d'échantillonnage –, ainsi qu'à la définition de l'IC, reposant sur un code unique d'IC lors d'une hospitalisation ou sur un certificat de décès. L'augmentation de l'incidence avec l'âge est exponentielle, ce qui est retrouvé par de nombreuses études. Typiquement, dans l'étude de Rotterdam, l'incidence annuelle passe de 2,5‰ chez les 55-64 ans à 44‰ chez les 85 ans ou plus. Cette augmentation avec l'âge aboutit à une incidence globale, après 65 ans, de 18 à 30 ‰ selon le sexe et la méthodologie de l'étude. Le risque total de présenter une IC au cours de sa vie est de 20% (54), et 30% après 55 ans (55).

En France, aucune étude recrutant en population générale ne permet de connaître l'incidence de l'IC. La dernière publication approchant le sujet, à notre connaissance, date de 1999 (56). Elle porte sur l'étude Epical, qui évaluait l'incidence des IC graves (hospitalisées en stade NYHA III-IV) en Lorraine. Cette incidence, standardisée sur les données du recensement local, était estimée à 0,23 ‰. Ce chiffre est dix fois inférieur aux autres chiffres cités dans ce chapitre, confirmant l'impact des différences méthodologiques entre les études.

1.3.2.2. Prévalence

Il est rare de retrouver une IC avant 50 ans, mais l'augmentation de la prévalence est ensuite exponentielle. Dans le comté d'Olmsted, la prévalence était de 0,7 % chez les 45-54 ans, et 8,4% chez les 75 ans ou plus (57). A partir de 55 ans, la prévalence de l'IC est quasiment doublée pour chaque décennie d'âge en plus. Le **Tableau 7** présente les données de prévalence les plus récentes. La prévalence en population générale, estimée dans l'étude NHANES 2013-2014 aux USA, est de 1,9%. Dès que l'on s'intéresse à une population plus âgée, la prévalence augmente, pour atteindre 12% chez les plus de 60-65 ans. La prévalence retrouvée dans l'étude française est proche de celle des autres pays (58).

Tableau 6 : Incidence de l'IC

Etude	Lieu	Période de suivi	Recrutement	Effectif	Définition de l'IC	Incidence ‰
Levy (59)	Framingham Heart Study : Framingham, USA	1990-1999	Population générale, 28-62 ans	-	Critères de Framingham	3,3 (F) 5,6 (H)
Gomez-Soto (60)	Bassin de recrutement du CHU de Cadiz, Espagne	2000-2007	Consultant à l'hôpital Existence d'un accès facilité à une consultation spécialisée	267 231	Critères de Framingham	3,90 en 2007
Roger (49)	Rochester Epidemiology Project : Olmsted County, Minnesota	1996-2003	Population générale	-	Critères de Framingham	3,2 (F) 3,8 (H)
Lee (53)	Framingham Offspring Study : Framingham, USA	1971-2004	Population générale, > 30 ans	2 214	Critères de Framingham	≈ 2
Loehr (61)	ARIC study : 4 villes aux USA	1987-2002	Population générale, 45-64 ans	14 994	CIM-9 recueillis dans les dossiers hospitaliers et certificats de décès	5,7
Bahrami (62)	MESA study : 6 villes aux USA	2000-2006	Population générale, 45-84 ans	6 814	Interview téléphonique, dossiers cliniques et échographiques revus par 2 médecins en aveugle	3,1
Bleumink (55)	Rotterdam Study : Quartier Ommord de Rotterdam, Pays-Bas	1989-2000	Population générale, ≥ 55 ans	7 983	ESC-2001	14,4
Curtis (63)	USA	1991-2003	5% des bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans	-	CIM-9	29,1 en 2003
Arnold (64)	Cardiovascular Health Study	1989-2003	Bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans, de 4 villes aux USA*	5 888	Diagnostic clinique	17,8 (F) 29,7 (H)

CIM : Classification Internationale des Maladies. ESC : European Society of Cardiology. F : Femmes. H : Hommes

* Résultats donnés pour les Caucasiens

Tableau 7 : Prévalence de l'IC

Etude	Lieu	Période d'inclusion	Recrutement	Effectif	Définition de l'IC	Prévalence %
Komanduri (38) NHANES	USA	2013-2014	Population générale Extrapolation à la population des USA	5 761	Auto-déclaration	1,9
Cortina (65)	Asturias (Espagne)	1995	Population générale ≥ 40 ans	391	Critères de Framingham	5
Davies (66) Echocardiographic Heart of England Screening Study	West Midlands, Royaume-Uni	1995-1999	Population générale ≥ 45 ans	3 960	Critères ESC sur examen clinique et échographique	2,3 (certaine) 3,1 (probable ou certaine)
Redfield (57)	Olmstead County, Minnesota	1997-2000	Population générale, ≥ 45 ans	2 042	Critères de Framingham	2,2
Bleumink (55) Rotterdam Study	Quartier Ommord de Rotterdam, Pays-Bas	1999	Population générale, ≥ 55 ans	7 983	ESC-2001	7
Saudubray (58)	France	2002	Population générale, ≥ 60 ans, consultant un jour donné dans le réseau Sentinelles. Extrapolation à la population française.	1 797	Diagnostic clinique	2,19
Curtis (63)	USA	1991-2003	5% des bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans	-	CIM-9	12 en 2003

CIM : Classification Internationale des Maladies. ESC : European Society of Cardiology.

1.4. Conséquences de l'IC

1.4.1. Conséquences individuelles : pronostic et qualité de vie

Le **Tableau 8** présente les études les plus récentes rapportant le pronostic vital de l'IC en population générale. Le **Tableau 9** présente les études les plus récentes rapportant le pronostic vital de l'IC dans des populations plus sélectionnées (hospitalisation pour IC, ou recrutement dans des centres spécialisés). Ces tableaux sont classés par âge de la population incluse, et le pronostic à 1 an est mis en gras pour en faciliter la lecture.

Après un premier diagnostic d'IC, qu'il soit posé en hospitalisation ou en consultations, la mortalité est élevée : près de 10% à 30 jours, 20 à 40% à un an, 40 à 60% à 5 ans (**Tableau 8**). Dans la population américaine, ces taux, ajustés sur l'âge et le sexe, correspondent à des risques respectivement 17, 3,2 et 1,7 fois plus élevés que la population de référence (63).

La survie après un diagnostic d'IC s'est améliorée au cours du 20^{ème} siècle. Dans la cohorte de Framingham (59), la mortalité des personnes de 65-74 ans, 5 ans après un premier diagnostic d'IC, s'est réduite d'environ 10% entre les années 50 et les années 90 – passant de 70% à 59% chez les hommes, et de 57% à 45% chez les femmes. Dans le comté d'Olmsted (49), entre le début des années 80 et la fin des années 90, la mortalité à 5 ans a été réduite de 15% chez les hommes et 5% chez les femmes.

Dans un recrutement en hospitalisation (**Tableau 9**), le taux de mortalité à un an est beaucoup plus variable, pouvant aller de 14 à 36%. Cependant, les chiffres sont en moyenne assez similaires, et montrent que l'IC est aussi grave que de nombreux cancers (côlon : 20% ; vessie : 30% ... (67)). Le chiffre retrouvé en France est dans la fourchette haute (29%) (68).

En plus de cette mortalité importante, l'IC a des impacts importants sur la vie des patients et de leurs proches. En effet, le diagnostic d'IC est souvent associé à de nombreuses hospitalisations et à une mauvaise qualité de vie, similaire aux patients sous dialyse (3), et leurs proches sont exposés à des risques psychologiques et physiques (69). De plus, malgré sa prévalence et sa mortalité, cette maladie n'est pas perçue comme une maladie grave, ce qui expose les patients et leurs proches à des défauts de prise en charge par le système de santé. Par exemple, on observe que les patients atteints d'IC en phase terminale reçoivent moins de soins palliatifs que les patients atteints d'un cancer du poumon, malgré un pronostic similaire (70).

Tableau 8 : Pronostic de l'IC en population générale

Etude	Lieu	Période de suivi	Population	Effectif	Délai	Mortalité %
Roger (49)	Rochester Epidemiology Project : Olmsted County, Minnesota	1996-2003	Population générale Critères de Framingham	-	30 jours 1 an 5 ans	4 (F) / 6 (H) 17 (F) / 21 (H) 46 (F) / 50 (H)
Gomez-Soto (60)	Bassin de recrutement du CHU de Cadiz, Espagne	2000-2007	Consultant à l'hôpital (Existence d'un accès facilité à une consultation spécialisée) Critères de Framingham	267 231	30 jours 1 an 4 ans	12 29 61
Leohr (61)	ARIC study : 4 villes aux USA	1987-2002	Population générale, 45-64 ans	14 994	30 jours 1 an 5 ans	10 22 42
Bleumink (55)	Rotterdam Study : Quartier Ommord de Rotterdam, Pays-Bas	1989-2000	Population générale, ≥ 55 ans ESC-2001	7 983	30 jours 1 an 2 ans 5 ans	14 37 49 65
Levy (59)	Framingham Heart Study : Framingham, USA	1990-1999	Population générale, 65-74 ans, Critères de Framingham	-	30 jours 1 an 5 ans	10 (F) / 11 (H) 24 (F) / 28 (H) 45 (F) / 59 (H)
Curtis (63)	USA	1998-2003	5% des bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans	-	30 jours 1 an 5 ans	12 28 62

ESC : European Society of Cardiology. F : Femmes. H : Hommes.

Tableau 9 : pronostic de l'IC chez des patients pris en charge pour IC

Etude	Lieu	Période de suivi	Population	Effectif	Délai	Mortalité %
Chioncel (32)	ESC-Heart Failure-Long term Registry : Europe	2011-2015	Population ambulatoire vue en centre de cardiologie	9 134	1 an	8,1
Au (71)	Alberta (Canada)	1999-2009	Patients hospitalisés avec un code d'IC	59 652	30 jours	≈ 4,8
Farré (72)	Catalogne (Espagne)	2012-2013	Patients hospitalisés avec un code d'IC	88 195	1 an	14
Crespo-Leiro (37)	ESC-Heart Failure-Long term Registry : Europe	2011-2013	Post-hospitalisation pour ICA	5 039	1 an	26
Cooper (73)	Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) : USA	2001-2007	Bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans, hospitalisés pour ICA	62 908	Durant le séjour 30 jours 1 an	5 10 36
Lenzi (74)	Bologna, Italie	2012	Patients hospitalisés avec un code d'IC	1 145	30 jours	13
Tuppin (68)	France	2009	Première hospitalisation pour ICA	69 958	Durant le séjour 30 jours 1 an 2 ans	6 11 29 40
Parashar (75)	Cardiovascular Health Study	1989-2006	Bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans, de 4 villes aux USA. Diagnostic clinique	1 264	3 ans	81

ESC : European Society of Cardiology. ICA : insuffisance cardiaque aiguë

1.4.2. Impact sociétal : coût économique

D'après la revue importante faite par Cook (76), reprenant notamment les données françaises exploitées par McMurray (77), la prise en charge de l'IC dans les pays à haut revenu nécessite 1,42% de la dépense totale de santé. Les données américaines et suisses permettent d'évaluer à 60% la part des coûts directs dans les coûts totaux dépensés pour l'IC. En France, où le produit intérieur brut est de 2,5 billions de dollars américains, l'IC représenterait donc 5 888 millions de dollars, soit 0,23% du produit intérieur brut. Aux USA, les patients souffrants d'IC ont une dépense de soins augmentée de 50% par rapport à la population générale (48). Selon les projections de l'American Heart Association (AHA), ces coûts devraient doubler d'ici 2030 (78).

2. Hospitalisations

L'IC est donc une pathologie grave, au pronostic sombre et dont l'évolution est marquée par des décompensations aiguës. Il est probable que ces décompensations soient généralement hospitalisées, même si une prise en charge adaptée en ville peut retarder de quelques jours ces hospitalisations (34). Dans ce chapitre, nous expliquons pourquoi les hospitalisations ou réhospitalisations pour IC sont devenues un événement clinique à part entière. Nous nous intéressons ensuite à leurs déterminants, et aux programmes de transition qui visent à réduire l'incidence des réhospitalisations.

2.1. Les hospitalisations pour IC : un marqueur de morbidité évitable

L'association de la forte prévalence de l'IC et des prises en charges fréquemment hospitalières des décompensations débouche logiquement sur un taux d'hospitalisation élevé (**Tableau 10**) : dans une sous-population de patients IC Medicare, sélectionnée sur le fait d'avoir au moins 4 consultations dans l'année précédente, l'incidence annuelle d'hospitalisation pour IC s'élève à 1,6% (79). De plus, ces hospitalisations surviennent fréquemment dans un contexte d'urgence. Au Royaume-Uni, 73% des hospitalisations avec diagnostic principal d'IC sont des hospitalisations d'urgence, et l'IC cause ou complique 5% des admissions en urgence (36). Même si le taux d'hospitalisations ajusté sur l'âge tend à décroître avec les progrès de la prise en charge, l'augmentation de la prévalence a déjà fait tripler le nombre de journées d'hospitalisations entre 1979 et 2004 (80) aux USA, et, selon toute vraisemblance, cette tendance va continuer dans les prochaines décennies (81), selon des projections britanniques.

Les hospitalisations pour ICA sont considérées comme évitables par les deux inventeurs synchrones du concept, Billings et Weissman (82,83). En effet, d'après un groupe d'experts (84), 64% des décompensations d'IC devraient pouvoir être évitées, dans un monde idéal où le système de soins primaire serait capable d'apporter tous les soins nécessaires, tant préventifs que curatifs précoces, à des patients qui seraient parfaitement observants. L'IC fait donc partie des pathologies sensibles aux soins primaires (Ambulatory Care Sensitive Conditions, ACSC), qui définissent le champs des hospitalisations potentiellement évitables (HPE). Ces ACSC sont utilisées comme des indicateurs de la morbidité évitable, sur laquelle les professionnels de santé et les pouvoirs publics peuvent agir ; et en se plaçant du point de vue de l'action hospitalière ou ambulatoire, elles sont utilisées comme un indicateur indirect de la qualité des soins hospitaliers (85) ou ambulatoires (86). Les HPE représentent, en France, plus de 700 000 hospitalisations par an, et l'IC est responsable de près de 30% d'entre elles (87). Cette participation de 30% des hospitalisations pour IC aux HPE est dans la moyenne des pays européens (88), où elle varie de 13% en Angleterre à 47% en Slovénie.

2.2. Les réhospitalisations : la perspective de la qualité des soins

La majorité des chiffres disponibles sur les hospitalisations pour IC sont des chiffres de réhospitalisations, et s'appliquent donc à une population ayant au moins une hospitalisation récente, généralement pour ICA, mais parfois seulement avec une IC en comorbidité (voir les populations décrites dans le **Tableau 10**). Pour la recherche sur les services de santé, cette population présente deux intérêts méthodologiques et un intérêt clinique. **1/** L'hospitalisation étant un marqueur de gravité dans l'évolution de l'IC, elle est plus homogène que la population IC tout venant, ce qui permet d'améliorer la puissance des études. **2/** La diversité de prise en charge des IC en ambulatoire (de la médecine générale en cabinet individuel, au suivi en consultations spécialisées hospitalières) rend très difficile la constitution et le suivi d'un échantillon de population représentatif de l'ensemble des IC. Au contraire, les patients hospitalisés sont très faciles à inclure, surtout depuis que la mise en place des bases de données médico-administratives permet la constitution de cohortes rétrospectives (86). **3/** La population des patients hospitalisés présente un intérêt clinique. En effet, l'hospitalisation représente une étape marquante pour le patient et pour son projet de soins : elle est souvent l'occasion d'optimiser les thérapeutiques (39), et de réinitier un suivi régulier à la faveur des recommandations – voire de l'implication – des médecins hospitaliers. Cela est particulièrement vrai dans des pays comme la France où le rôle de coordination des médecins généralistes n'est pas un élément structurant fondamental du système de soins. De plus, lorsqu'il s'agit d'optimiser la prise en charge de ces patients IC, aux problématiques médicales et médico-sociales parfois complexes, il faut mobiliser des équipes pluri-disciplinaires très coordonnées. Cette optimisation ne se fait donc généralement qu'à partir de structures hospitalières, ou liées à un établissement, et est déclenchée à l'occasion d'une hospitalisation. L'hospitalisation est donc fréquemment un point d'inflexion de la prise en charge, à partir duquel les modifications de pronostic peuvent être observées.

Les réhospitalisations sont donc devenues un critère de jugement de qualité des soins. Il est généralement admis que la qualité des soins hospitaliers a plus d'impact sur les réhospitalisations précoces (30 jours, voire 7 jours), quand la qualité du suivi ambulatoire a plus d'impact sur les réhospitalisations tardives (85). A la faveur du programme de réduction des réhospitalisations de Medicare (Affordable Care Act), effectif depuis 2012 (89), qui impose des pénalités financières aux établissements ayant un taux de réhospitalisations à 30 jours anormalement élevé compte tenu des caractéristiques de la population prise en charge, la recherche s'est concentrée sur les facteurs prédictifs de réhospitalisations à 30 jours. Cependant, le délai d'un an reste important pour évaluer un risque plus informatif pour les patients et les praticiens, et pour permettre d'évaluer l'impact du système ambulatoire (86).

Le **Tableau 10** est trié par incidence croissante, pour chaque type de critère de jugement. Chez les personnes de plus de 65 ans, l'incidence annuelle des hospitalisations pour IC est de 1,6% (79). La prise en compte des réhospitalisations dans l'année aboutit à un taux d'hospitalisations annuel de 2,1% dans la même population (90). Les risques de réhospitalisations sont beaucoup plus élevés : 20% des patients sont réhospitalisés dans le premier mois, et plus de 50% dans la première année. Les réhospitalisations pour IC représentent environ un tiers des réhospitalisations toutes causes.

Les chiffres français sont donnés par l'étude de Tuppin (68), qui donnait également le pronostic de l'IC. Le risque de réhospitalisation toutes causes à 1 an est dans la fourchette haute des autres pays (57%),

comme l'était le pronostic. En revanche, le risque de réhospitalisation pour IC à 1 an était beaucoup plus élevé : ce risque est de 22% et 29% en Europe (37) et aux USA (73), mais 45% en France.

2.3. Déterminants des hospitalisations pour IC

Les déterminants des réhospitalisations toutes causes, en population générale, ont été recherchés par de nombreux auteurs. Nous allons ici nous intéresser spécifiquement aux études portant sur le champ de l'IC, soit parce que l'IC est un critère d'inclusion, soit parce que le critère de jugement est une hospitalisation pour IC (**Tableau 11**). Les déterminants étudiés dans ces études sont décrits dans le **Tableau 12**, détaillés dans l'Annexe 1, et résumés dans la **Figure 1**.

Les caractéristiques démographiques sont les plus étudiées, mais ne sont significatives que dans moins de la moitié des études, ce qui est par ailleurs retrouvé dans une revue s'intéressant au risque de réhospitalisations toutes causes en population générale (91). La revue de l'impact de ces variables est compliquée par le mode de rédaction des résultats des études : souvent, ce sont des variables d'ajustement, et leurs mesures d'impact ne sont pas rapportées. De plus, dans les études écologiques, ces facteurs ne peuvent pas être étudiés au niveau individuel. Dans les études où ces facteurs sont significatifs et où les résultats sont détaillés,

- l'âge a un impact important, la mesure d'impact la plus élevée étant retrouvée par Ansari, avec un OR (Odds Ratio) de 1,45 pour 5 ans d'âge supplémentaire (92). L'âge est fréquemment utilisé comme un indicateur du niveau de fragilité médicale. Dans les études où l'âge n'est pas significatif, un autre indicateur du niveau de fragilité est significatif : le nombre de comorbidités, ou le nombre d'hospitalisations pendant l'année précédente.
- le sexe féminin rapporte des résultats contradictoires : il est facteur de risque pour les réhospitalisations pour IC (OR = 1,13) (72) et pour les HPE (79) (HR (Hazard Ratio) = 1,17), mais facteur protecteur pour les hospitalisations toutes causes non programmées (OR = 0,71) (72)
- l'origine ethnique, auto-déclarée selon les classifications en vigueur aux Etats-Unis, a un impact faible, avec un sur-risque pour les Noirs et les Hispaniques, et un risque diminué pour les Asiatiques (79)
- l'isolement est malheureusement peu étudié, ainsi que la sédentarité ; ces données sont très difficiles à recueillir.

Tableau 10 : Incidence des hospitalisations dans l'IC

Etude	Lieu	Période de suivi	Population	Effectif	Incidence
Hospitalisation pour IC à 1 an					
Brettell (93)	Royaume-Uni	2004-2011	Population générale (consultant en médecine générale)	-	0,006%
Chioncel (32)	Europe	2011-2015	Population ambulatoire vue en centre de cardiologie	9 134	12,4%
Zhang (90)	USA	1995-2004	Population générale < 65 ans		0,2%
Ansari (92)	Victoria (Australie)	2003-2004	Population générale hospitalisée	4 800 000	0,24%
Nyweide (79)	USA	2008-2010	Bénéficiaires Medicare avec au moins 4 visites dans l'année précédente	3 276 635	1,6%
Réhospitalisation toutes causes à 30 jours					
Lenzi (74)	Bologne, Italie	2012	Post hospitalisation pour ICA	1 025	15,6%
Au (71)	Alberta (Canada)	1999-2009	Post hospitalisation pour ICA	59 652	15,9 à 18,8 % à 30 jours, selon place du I50 et âge
Avaldi (94)	Italie	2010	Post hospitalisation pour ICA	1 873	16%
Krumholz (95)	USA	-	Post hospitalisation pour ICA Essai clinique	1 004	17%
Cooper (73)	USA	2001-2006	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation pour ICA	62 908	21%
Bhatia (96)	Alabama (USA)	1998-2001	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation, IC systolique	3 067	21,5%
Krumholz (97)	USA	2005-2008	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation pour ICA	-	24,4%
Chen (98)	USA	2006-2008	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation	1 347 425	24,7%

(Suite page suivante)

(Suite du Tableau 10)

Réhospitalisation toutes causes à 1 an					
Creispo-Leiro (37)	Europe	2011-2013	Post-hospitalisation pour ICA	5 039	38%
Avaldi (94)	Italie	2010	Post hospitalisation pour ICA	1 873	52%
Farré (72)	Catalogne (Espagne)	2012-2013	Post hospitalisation avec un code d'IC	88 195	53%
Tuppin (68)	France	2009-2010	Régime Général, post hospitalisation pour ICA	69 958	57%
Cooper (73)	USA	2001-2006	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation pour ICA	62 908	61%
Réhospitalisation pour IC à 30jours					
Avaldi (94)	Italie	2010	Post hospitalisation pour ICA	1 873	5%
Lenzi (74)	Bologne, Italie	2012	Post hospitalisation pour ICA	1 025	5,4%
Cooper (73)	USA	2001-2006	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation pour ICA	62 908	8%
Fleming (99)	Boston	2007-2011	Post hospitalisation pour ICA	3413	24%
Réhospitalisation pour IC à 1 an					
Farré (72)	Catalogne (Espagne)	2012-2013	Post hospitalisation avec un code d'IC	88 195	9%
Avaldi (94)	Italie	2010	Post hospitalisation pour ICA	1 873	20%
Creispo-Leiro (37)	Europe	2011-2013	Post-hospitalisation pour ICA	5 039	22%
Cooper (73)	USA	2001-2006	Bénéficiaires de Medicare, Post hospitalisation pour ICA	62 908	29%
Tuppin (68)	France	2009-2010	Régime Général, post hospitalisation pour ICA	69 958	45%

ICA : Insuffisance cardiaque aiguë

Tableau 11 : Principales études portant sur le risque d'hospitalisation, dans le champs de l'IC

Etude	Lieu et année	Population	Effectif	Critère de jugement	Ajustement
Bindman (100)	Urban California (USA), 1990-1993	population générale	6674	HPE 1 an	R ² 0,84
Brettell (93)	Angleterre, 2004-2011	population générale	Base nationale	HIC 1 an	.
Nyweide (79)	Medicare (USA), 2008	Bénéficiaires de Medicare	3 276 635	HPE 2 ans	.
Billings (82)	New York City (USA), 1988	population générale < 65 ans		HIC 1 an	.
Mockler (101)	Dublin (Irlande), 2005-2006	patients ICC systoliques ambulatoires	183	RTC, RIC 3 ans	.
Rizza (102)**	Naples (Italie), 2005	population générale, hospitalisée	429	HPE cardiovasculaires	.
Ansari (92)	Victoria (Australie), 2003-2004	post hospitalisation	4 800 000	IC 1 an	.
Betihavas (103)	WHICH ? Trial, 2011	post hospitalisation, ICC	280	Réhospi CV 18 mois	C 0.8
Bhatia (96)	Alabama (USA), 1998-2001	post hospitalisation, ICC systolique, Medicare	760	RTC 30 j	.
Chen (104) *	USA, 2006-2008	post hospitalisation, ICA, Medicare	1,347,425	RTC 30 j	.
Farré (72)	Catalogne (Espagne), 2012	post hospitalisation, ICC	88 195	RTC non programmées 1 an, RIC 1 an	C 0,75-0,76
Krumholz (95)	Tele-HF Trial (USA)	post hospitalisation IC	1004	RTC 30 j	C 0.65
Lenzi (74)	Bologne (Italie), 2012	post hospitalisation ICC	1025	RTC 30 j	C 0.65
Marzluf (105)	Autriche	post hospitalisation IC, survie > 90 jours sans réhospitalisation	36 829	RIC 30 jours	.
Au (71)	Alberta (Canada), 1999-2009	post hospitalisation ICA	59 652	RTC 30 j	C 0,55-0,60
Avaldi (94)	Bologne (Italie), 2010	post hospitalisation ICA	1873	RIC 30 jours et 1 an, RTC 30 jours et 1 an	.
Cooper (73)	Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) (USA), 2001-2006	post hospitalisation ICA	62 908	RIC 30 jours et 1 an, RTC 30 jours et 1 an	.
Fleming (99)	Boston (USA), 2007-2011	post hospitalisation ICA	3 413	RTC 30 j	AUC 0.66

* ajusté sur le modèle de réadmission du center for medicare et medicaid services (CMS). ** HPE CV comparées aux autres hospitalisations.

ICC : Insuffisance cardiaque chronique. **ICA** : Insuffisance cardiaque aiguë. **HPE** : Hospitalisation potentiellement évitable.

HIC : Hospitalisation pour IC. **HTC** : Hospitalisation toutes causes. **RIC** : Réhospitalisation pour IC. **RTC** : Réhospitalisation toutes causes.

C : Statistique c. AUC : Area Under Curve.

Tableau 12 : Variables évaluées par les modèles sur le risque de réhospitalisation, dans le champs de l'IC

Variables	Absence d'association Nombre de modèles (références)	Association significative Nombre de modèles (références)
Caractéristiques démographiques		
Age	9 (79,94,95,99-103)	13 (72-74,92,94,96)
Sexe	13 (74,92,94,95,99-103)	7 (72,73,79)
Race	2 (95,99)	7 (73,79,96,100)
Isolement	2 (102,103)	1 (95)
Sédentarité	1 (103)	0
Caractéristiques socio-économiques		
Niveau socio-économique	1 (92)	3 (79,82,93)
Absence d'assurance	1 (99)	1 (100)
Niveau d'éducation	2 (99,102)	2 (95,100)
Revenu	0	3 (82,95,100)
Propension à consulter	1 (100)	0
Etat de santé général		
Comorbidités	3 (93,102,103)	15 (72-74,79,94-96)
Etat de santé perçu	0	2 (95,102)
Ancienneté de l'IC	1 (103)	1 (96)
Traitement habituel de l'IC		
Traitement à l'entrée d'hospitalisation	1 (74)	5 (94,96)
Adhérence aux traitements de fond	1 (101)	3 (95,101,105)
Gravité de l'épisode		
Gravité à l'entrée d'hospitalisation	3 (74,101)	5 (73,95)
Bilan biologique à la sortie	0	1 (99)
Symptômes 12 jours après la sortie	0	1 (95)
Aggravation de l'IC pendant l'hospitalisation	3 (73)	1 (73)

(suite page suivante)

(suite du Tableau 12)

Variables	Absence d'association Nombre de modèles (références)	Association significative Nombre de modèles (références)
Consommation habituelle de soins		
Nombre passé de visites aux urgences	1 (102)	3 (71,72)
Nombre passé d'hospitalisations	2 (101,102)	6 (71,72,79,99,101)
Nombre passé de consultations médicales	1 (105)	2 (79,102)
Organisation des soins primaires		
Accès à des infirmiers en pratique avancée	1 (104)	2 (72)
MG exerçant en groupe	4 (94)	0
Programme de coordination du parcours de soins	1 (94)	3 (94)
Age et sexe du MG	4 (94)	0
Type de pratique du MG	1 (100)	0
Qualité des soins primaires	1 (93)	0
Satisfaction du patient vis-à-vis des soins primaires	0	2 (95,102)
Continuité des soins	0	1 (79)
Accessibilité		
Nombre de patients par médecin ou densité des MG	4 (94)	2 (93,102)
Heures d'ouverture des cabinets de soins primaires	4 (94)	0
Ruralité	6 (92,94,102)	1 (99)
Accès aux soins ressenti	1 (102)	3 (93,95,100)
Accessibilité aux services	0	1 (92)
Prévalence	1 (100)	1 (93)

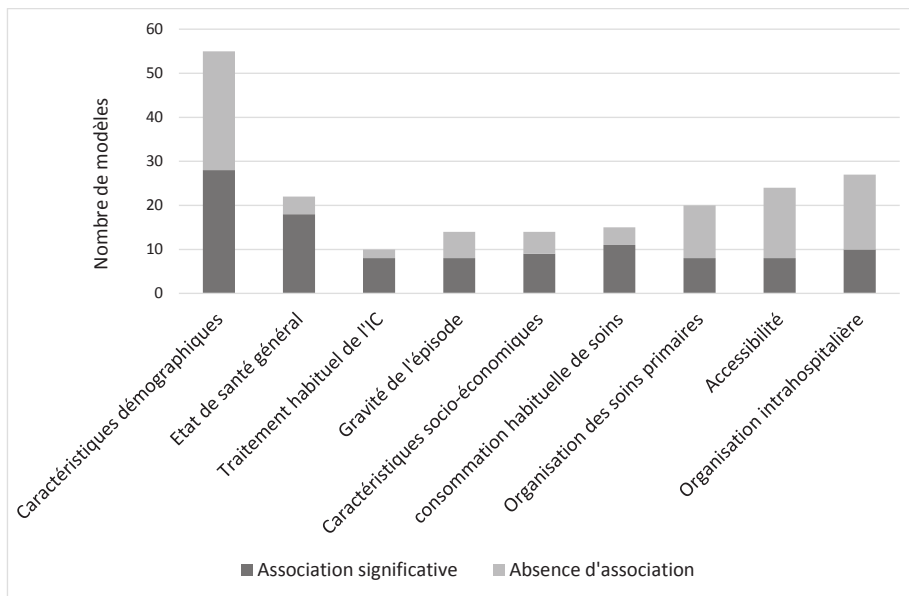
(suite page suivante)

(suite du Tableau 12)

Variables	Absence d'association Nombre de modèles (références)	Association significative Nombre de modèles (références)
Organisation intrahospitalière		
Durée de séjour	3 (94,99)	5 (71,74,94,102)
Traitement de sortie	2 (96,99)	4 (73)
Entrée par les urgences	2 (74,102)	0
Hospitalisation en cardiologie	5 (94,99)	0
Passage en réanimation	4 (94)	0
Jour de sortie	1 (99)	0
Heure de sortie	0	1 (99)

*Le nombre de citations peut ne pas correspondre au nombre de modèles, quand plusieurs modèles étaient présentés dans une étude : 4 modèles chez Avaldi (94) et Cooper (73), 2 modèles chez Farré (72) et Mockler (101) (Tableau 9). MG : médecin généraliste.

Figure 1 : Domaines de facteurs prédictifs évalués par les études sur le risque de réhospitalisation, dans le champs de l'IC



Les caractéristiques socio-économiques sont significatives dans un peu plus de la moitié des modèles.

- C'est le revenu qui semble le plus souvent associé au risque de réhospitalisations : le niveau d'éducation et la couverture des frais de santé ne sont significatifs que dans la moitié des modèles, et le niveau socio-économique (NSE), agrégeant les domaines ci-dessus, est significatif dans 3 des 4 modèles où il est introduit. De plus, le revenu reste significatif alors même que d'autres variables socio-économiques sont incluses (82,95,100).
- Cependant, il faut noter que les caractéristiques socio-économiques sont généralement considérées comme des déterminants ou des marqueurs de l'accès aux soins. Soutenant cette hypothèse, on retrouve par exemple que là où les caractéristiques socio-économiques ne sont pas significatives, la mesure d'accessibilité aux soins (92) ou la ruralité (99) le sont.
- La propension à consulter nécessite des études par simulation de décision, comme cela a été pratiqué par Bindman (100), qui ne retrouve pas d'association significative.

L'état de santé général est la plupart du temps évalué par le recueil de comorbidités importantes, ou par un score de comorbidités tel que le score de Charlson. L'état de santé est un facteur d'ajustement majeur, présent et significatif dans la majorité des modèles, avec des mesures d'impact allant jusqu'à 1,9 pour un antécédent d'IDM (74). L'état de santé peut également être évalué par une mesure auto-rapportée, pour laquelle Rizza retrouve un impact important : un bon état de santé perçu diminue par deux le risque d'HPE de causes cardiovasculaires (102).

Le traitement habituel de l'IC est un facteur important, mais dont les mesures d'impact ne sont pas données. Les mesures d'adhérence, complexes à recueillir et à interpréter, sont peu présentes dans cette littérature, bien que Mockler retrouve que l'arrêt d'une molécule multiplie par 3,2 le risque de réhospitalisations toutes causes (101). Le risque de réhospitalisation pour IC, en revanche, n'est pas significatif, malgré une estimation ponctuelle importante, à 2,4. Ce manque de significativité est probablement dû au manque de puissance de cette étude.

La gravité de l'épisode est généralement évaluée à l'entrée ; elle souvent significative, mais les mesures d'impact ne sont pas données. En prenant en compte l'évolution durant l'hospitalisation, Cooper montre qu'une aggravation durant l'hospitalisation est associée à un risque plus élevé de réhospitalisation (73). Le nombre de modèles étudiés dans cette étude, ainsi que la faible valeur de l'OR (estimation ponctuelle à 1,10), doivent faire prendre ce résultat avec précaution.

La consommation habituelle de soins est un prédicteur important.

- Une hospitalisation précédente multiplie le risque de réhospitalisation par 1,2 en moyenne, et les visites aux urgences par 1,3 à 1,43. Des résultats contradictoires sont rapportés par Mockler, chez qui les hospitalisations précédentes diminuent le risque de réhospitalisation toutes causes, et ne sont pas associées aux réhospitalisations pour IC (101). Il faut noter que cette étude porte sur un échantillon réduit de patients participant à un programme de management des soins.
- Le nombre de consultations chez le médecin généraliste met en jeu d'autres mécanismes. En permettant la surveillance et l'adaptation du traitement, il doit protéger contre les

réhospitalisations. Dans le champs de l'IC, ce facteur a été peu étudié, avec des résultats discordants : très protecteur (102) ou sans impact majeur (79,105).

L'organisation des soins primaires est un champs de prédictors assez exploré, mais qui n'est significatif que dans 40% des cas. Il faut cependant noter que nombre de ces résultats viennent de la même population et ne sont donc pas indépendants (94).

- Les praticiens mettent en place de nouvelles organisations qui sont efficaces. En Italie, les parcours de soins diminuent le risque de réhospitalisation de 0 à 43% selon le type de réhospitalisation, indépendamment des caractéristiques démographiques des médecins (âge, sexe), des caractéristiques du cabinet (nombre de médecins, nombre de patients, milieu rural, horaires d'ouverture), et de l'état de santé global du patient (94). Cette réduction de risque est retrouvée par Farré avec l'intervention d'infirmiers spécialisés (72).
- La qualité des soins, protéiforme, est un domaine difficile à évaluer. Les indicateurs qualité ne sont pas associés au risque de réhospitalisation (93), ce qui ne disqualifie pas nécessairement la qualité des soins ambulatoires, mais peut-être la méthodologie de recueil de ces données. La qualité des soins passe dans de nombreux cas par la continuité des soins (84), et est un déterminant important de la satisfaction des patients. Lorsqu'elles sont mesurées, ces deux variables sont associées à une diminution du risque de réhospitalisation (79,95,102).

L'accessibilité des soins regroupe deux types de variables : l'offre de soins ambulatoire, et l'accessibilité ressentie.

- L'offre de soins est définie par la présence de services de santé proches, et ayant des capacité d'accueil suffisantes. La proximité est souvent appréciée *via* le caractère rural de la commune de résidence, par des indices d'éloignement aux services de santé prenant en compte les temps de transport, ou par la densité des professionnels de santé. Chez Fleming (99), le caractère rural est un facteur de risque important de réhospitalisation (1,7 en moyenne). Dans les trois autres études où il est utilisé, il n'est pas significatif ; mais les covariables utilisées suggèrent que son effet est médié par la mesure d'accessibilité chez Ansari (92), et par l'inclusion dans un parcours de soins chez Avaldi (94). Chez Rizza (102), la covariable utilisée est la densité de médecins généralistes, qui est très significative.
- L'accessibilité ressentie est significative dans 3 études sur 4, avec un faible impact chez Brettell (93) (risk ratio à 0,99) et un impact majeur chez Bindman (100) (beta = -44).

L'organisation des soins hospitaliers est également un domaine très exploré, significatif dans un peu moins de 40% des cas.

- Le facteur le plus fréquemment étudié est la durée de séjour de l'hospitalisation index, mais celle-ci dépend d'abord de l'état de santé général et de la gravité de l'épisode, avant d'être influencée par l'organisation hospitalière et les caractéristiques socio-démographiques conditionnant le retour à domicile. Son effet est significatif dans 5 des 8 modèles où elle est incluse, mais les résultats sont discordants. Chez Lenzi (74), qui ajuste sur l'état de santé mais pas sur les caractéristiques socio-démographiques, la durée de séjour est positivement associée au risque de réhospitalisation, ce qui représente peut-être l'effet de confusion d'un

faible NSE. Chez Rizza (102), qui ajuste sur l'accès au soins, et sur l'état de santé auto-rapporté, la durée de séjour est négativement associée au risque de réhospitalisation. Dans cette étude, les auteurs avaient tenté d'ajuster sur de nombreuses autres variables, qui n'étaient pas significatives. L'effet de la durée d'hospitalisation est peut-être ici suffisamment isolé, montrant un effet protecteur d'une durée plus longue.

- Les facteurs concernant les services fréquentés (urgences, cardiologie, soins intensifs) ne sont pas significatifs, indépendamment de l'âge et des comorbidités (74,94,102) ou de l'âge et du nombre d'hospitalisations précédentes (99).
- La prescription du traitement de fond à la sortie est significative chez Cooper (73), mais pas chez Bhatia et chez Fleming (96,99).
- L'heure de sortie d'hospitalisation, mais pas le jour, était significative chez Fleming (99).

En France, aucune étude ne s'est intéressée aux déterminants des réhospitalisations dans l'IC. Cependant, dans l'étude écologique de Mercier (87) le taux d'hospitalisations potentiellement évitables est associé à la densité de l'offre de soins et au NSE.

2.4. Faiblesses de cette littérature

On voit ici que de nombreux facteurs prédictifs de réhospitalisation ont été étudiés. Cependant, peu de ces modèles sont performants (**Tableau 11**). La statistique c (équivalente à l'aire sous la courbe ROC des modèles) est de 0,55 à 0,65 dans 4 des 6 modèles où elle est rapportée, et de 0,75 à 0,8 dans les deux autres modèles. Ces capacités discriminatives moyennes se retrouvent autant dans les modèles portant exclusivement sur les données médico-administratives (71) que dans les modèles incluant des variables cliniques (74,95).

La faiblesse des modèles prédictifs ne permet donc pas de répondre de manière satisfaisante au problème clinique posé par les réadmissions. Aussi, certaines équipes ont cherché à appliquer d'autres méthodes de recherche. Feigenbaum *et alii* (106) ont exploré 537 cas de réhospitalisations à 30 jours (toutes causes et toutes pathologies confondues). Ils recueillaient des données dans les dossiers médicaux, mais aussi en interrogeant les patients, les aidants, et les médecins traitants. Parmi ces réhospitalisations, ils ont sélectionné les hospitalisations évitables pour en étudier les facteurs contributifs. Ces facteurs étaient classés en trois domaines : (a) les soins pendant l'hospitalisation index, (b) le déroulement du retour à domicile, et (c) le suivi ultérieur en ville. Parmi les 250 hospitalisations évitables, ces trois domaines étaient en cause dans respectivement 57, 67 et 79% des cas. Cette étude présente des biais méthodologiques importants : elle est rétrospective, et l'évitabilité et les causes d'évitabilité ont été recueillies dans le même temps, par les mêmes investigateurs. Ces résultats sont donc soumis à un biais de préjugé. Cependant, ces résultats sont très originaux, car ils donnent accès à des mécanismes qui ne sont habituellement pas recueillis. Or, il est fort possible que ce soit cet ensemble de mécanismes qui jouent réellement sur le risque de réhospitalisation. Cela expliquerait la faiblesse des modèles habituels, qui utilisent des variables trop faiblement liées aux facteurs déterminants réels.

Devant la complexité du problème des réhospitalisations, Allauden *et alii* (107) se sont tournés vers les personnes qui prennent quotidiennement des décisions en fonction de ce risque et de ces déterminants : médecins hospitaliers, infirmiers et gestionnaires de cas. En effet, là où des modèles parcimonieux peuvent échouer, l'expérience clinique, intégrant un grand nombre de connaissances, peut réussir. Les auteurs demandaient donc aux professionnels participants de prédire le risque de réhospitalisation de leurs patients, au moment de leur sortie, ainsi que la cause de réhospitalisation (médicale ou sociale). Aucune profession n'était capable de prédire ni les réhospitalisations, ni la cause : la statistique c maximale était de 0,59, et n'était pas significative.

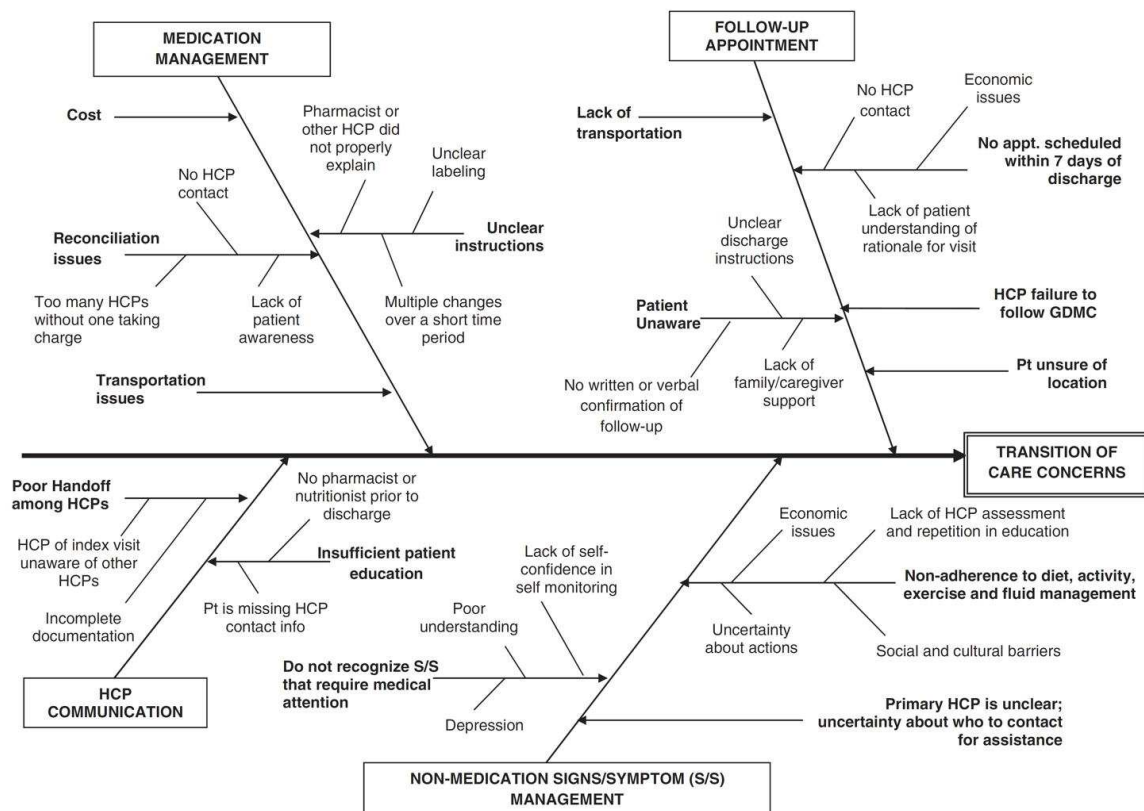
2.5. Programmes de transition

Les résultats observés sur l'impact des soins primaires, l'organisation de la sortie, et l'organisation du suivi en ville après une hospitalisation, trouvent cependant un écho important chez les professionnels de santé. En effet, en dépit de leur impact pas toujours évident sur le risque de réhospitalisation, ils répondent à une impression clinique nette et partagée, qui est que des soins plus coordonnés améliorent non seulement la santé des patients, mais aussi la lisibilité de la prise en charge et donc la participation aux soins des patients. De plus, l'amélioration globale de la qualité des soins augmentera la satisfaction des professionnels de santé. Pour toutes ces raisons, de nombreux médecins et soignants ont cherché à mettre en place des programmes de transition. L'objectif de ces programmes est d'augmenter la qualité des soins pour un nombre croissant de patients.

2.5.1. Définition des programmes de transition

L'association pour les parcours de soins a défini les parcours de soins comme des interventions complexes pour la gestion des soins de groupes de patients bien définis sur une période de temps bien définie (108). Selon cette définition, les programmes de transition sont des types particuliers de parcours de soins, ciblant la période de fragilité post-hospitalisation. D'après l'AHA (109), les objectifs des programmes de transition visent la gestion des traitements médicamenteux, l'organisation des visites de suivi, la communication entre les praticiens, et la prise en charge non médicamenteuse (**Figure 2**). Ces programmes incluent les interventions d'éducation thérapeutique ou de soins multidisciplinaires dont l'efficacité avait déjà été démontrée (110,111).

Figure 2 : Prominent factors impeding transition of care in chronic heart failure care. D'après Albert (109)



GDMC : Guidelines directed medical care. HCP : Healthcare provider. Pt : patient.

2.5.2. Efficacité

L'efficacité des programmes de transition a fait l'objet de plusieurs méta-analyses : les quatre plus récentes, spécifiquement dédiées à ces programmes, sont une revue Cochrane par **Tadeka** en 2012 (112), **Feltner** en 2014 pour l'AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) (113) – dont les principaux résultats sont publiés dans *Annals of Internal Medicine* (114) –, **Vedel** en 2015 (115) dans *Annals of Family Medicine*, et la méta-analyse en réseaux de **Van Spall** en 2017 (116), dans *European Journal of Heart Failure*. L'année 2015 est également l'année de parution du rapport de l'AHA sur le sujet, reposant sur une revue de littérature sans méta-analyse, coordonnée par **Albert** (109). Les quatre méta-analyses appliquent aux études des critères d'inclusion différents, mais tous pertinents (**Tableau 13**). En conséquence, les corpus sélectionnés sont assez différents : chaque méta-analyse ne partage environ que la moitié de ses articles avec les deux autres méta-analyses. Les résultats de ces revues sont donc intéressants à colliger.

Toutes ces revues tentent de décrire les différents types d'interventions présents dans les articles qu'elles sélectionnent (**Tableau 14**). Albert décrit les types d'actions individuelles composant les programmes complexes, ce qui était également fait de manière préliminaire par Takeda. Takeda propose ensuite une classification selon le type d'organisation. Feltner et Vedel proposent des classifications selon le mode de suivi du patient. Van Spall propose une classification mêlant actions

Tableau 13 : Critères d'inclusion des quatre revues sur les soins de transition dans l'IC

	Type d'études	Patients	Interventions comparées	Critères de jugement
Takeda 2012 (112) Cochrane	Essais randomisés Au moins 6 mois de suivi	Hospitalisation pour IC Non sélectionné sur l'étiologie de l'IC	Programmes de transition spécifiquement dédiés à l'IC Comparateur non précisé	Réhospitalisations Décès Qualité de vie
Feltner 2014 (113,114) AHRQ	Etudes publiées entre juillet 2007 et octobre 2013 Essais randomisés publiés avant juillet 2007	Hospitalisation pour IC	Programmes de transition vs autres types de PEC ou PEC habituelle	Réhospitalisations Décès Visites aux urgences Critères subjectifs*
Vedel 2015 (115)	Essais randomisés publiés avant février 2014	ICC, retour à domicile après une hospitalisation	Programmes de transition vs soins habituels	Réhospitalisations Visites aux urgences
Van Spall 2017 (116)	Essais randomisés publiés entre 2000 et 2014	Hospitalisation pour IC	Programmes de transition vs autres types de PEC ou PEC habituelle	Réhospitalisations Décès Suivi minimal de 30 jours

* Qualité de vie, fonction, fardeau dû aux auto-soins, fardeau des aidants. ICC : Insuffisance cardiaque chronique. PEC : Prise en charge.

Tableau 14 : Classifications des interventions utilisées dans les méta-analyses récentes

Actions (Albert, Takeda)	Type d'organisation (Takeda)	Mode de suivi du patient (Feltner, Vedel)	Classification de Van Spall
Education	Gestion de cas : gestion active des cas complexe, avec des gestionnaires de cas prenant la responsabilité des cas dans un système de soins intégré	Programmes de visites à domicile	Education seule
Suivi téléphonique		Programmes d'appels téléphoniques	Pharmacie clinique : conciliation et optimisation médicamenteuse, éducation sur les médicaments
Visite précoce après le retour à domicile		Télésurveillance	Télésurveillance (associée ou non à une autre action)
Evaluation précoce du risque pendant l'hospitalisation	Interventions cliniques renforcées , par exemple centre de soins infirmiers spécialisés dans l'IC	Centre de soins multidisciplinaires	
Conciliation médicamenteuse		Centre de soins infirmiers	Suivi téléphonique sans télésurveillance
Implication des aidants	Interventions multidisciplinaires : système coordonné de soins	Centre de soins primaires	Suivi infirmier à domicile
Visites à domicile		Education	Gestionnaire de cas infirmier : suivi infirmier à domicile associé à un suivi téléphonique
Coordination entre l'hôpital et la ville		Autre	Suivi multidisciplinaire en centre de soins ambulatoire
Prise en charge psycho-sociale			

Tableau 15 : Résultats des quatre revues sur les soins de transition dans l'IC

	Réhospitalisation pour IC	Réhospitalisation toutes causes	Mortalité pour IC	Mortalité toutes causes
Programmes incluant un gestionnaire de cas	6 mois T : 0.64 [0.46-0.88]	6 mois T : 0.77 [0.50-1.20]	1 an T : 0.87 [0.64-1.17]	6 mois T : 0.85 [0.54-1.32]
	1 an T : 0.47 [0.30-0.76]	1 an T : 0.75 [0.57-0.99]		1 an T : 0.66 [0.47-0.91]
		Tout délai VS : 0.80 [0.66-0.97] VS : 0.77 [0.63-0.95]		Tout délai : VS : 0.80 [0.67-0.97] VS : 0.86 [0.71-1.05]
Interventions multidisciplinaires	T : 0.45 [0.28-0.72]	T : 0.46 [0.30-0.69]		T : 0.70 [0.43-1.14]
Programmes de visites à domicile, généralement par des infirmiers		6 mois F : 0.75 [0.66-0.86] Tout délai VS : 0.65 [0.49-0.86]		F : 0.77 [0.60-1.00] VS : 0.78 [0.62-0.98]
Suivi en centre de soins spécialisé	T : NS	1 an T : 0.78 [0.48-1.26] Tout délai F : 0.70 [0.55-0.89]		T : 0.74 [0.51-1.09] F : 0.56 [0.34-0.92]
Support téléphonique seul		VS : 0.86 [0.64-1.15] F : 0.92 [0.77-1.10]		VS : 0.82 [0.62-1.08] F : 0.69 [0.51-0.92]
Interventions de pharmacie clinique		VS : 0.90 [0.68-1.20]		VS : 0.82 [0.56-1.20]
Education seule		F : NS		VS : 0.99 [0.40-2.46] F : NS
Télésurveillance		VS : 0.82 [0.62-1.08] F : 1.11 [0.87-1.42]		VS : 0.90 [0.68-1.19]

Les valeurs données sont les mesures de risques et leurs intervalles de confiance à 95%. Les méta-analyses sont identifiées par l'initiale de leur premier auteur : T = Takeda ; VS = Van Spall ; F = Feltner ; V = Vedel. NS : non significatif.

Tableau 16 : Comparaison de l'intensité des programmes de transition selon Feltner (114) et Vedel (115)

Type d'intervention	Classification selon Vedel	Classification selon Feltner
Suivi téléphonique	Faible	Elevée
Suivi en centre de soins	Faible	Elevée
Visites à domicile	Moyenne	Elevée
Suivi téléphonique + suivi en centres de soins	Moyenne	-
Télésurveillance	Moyenne	Faible
Visites à domicile + autres modalités de suivi	Elevée	-
Télésurveillance + contacts programmés	Elevée	-
Education	-	Faible

individuelles et types d'interventions. Les résultats de ces quatre méta-analyses sont résumés dans le **Tableau 15**, dans lequel les mesures de risques significatives sont mises en gras. Les interventions les plus efficaces semblent être les programmes incluant un gestionnaire de cas, et les programmes de visites à domicile. Dans la revue systématique d'Albert, qui ne réalise pas de méta-analyse, 10 études sur 13 rapportent une diminution du risque de réhospitalisation, et 4 études sur 6 rapportent une diminution des visites aux urgences.

Cependant, de l'aveu même des auteurs, ces classifications sont difficiles à appliquer (112). De plus, la majorité des interventions incluent plusieurs actions, une revue précédente ayant confirmé que les composantes isolées ne sont pas efficaces (117). Cette règle trouve parfois des exceptions, comme dans l'étude CHAMPION, qui utilise un procédé de haute technologie (surveillance de la pression artérielle pulmonaire par un capteur autonome intracavitaire) (118). Cependant, lorsque l'on se limite aux moyens habituels, il reste extrêmement difficile de comparer l'efficacité de ces différents types d'interventions ou des actions qui les composent. Aussi, Vedel propose de se pencher plutôt sur l'intensité des différentes interventions, comme cela avait été fait secondairement par Feltner. Le critère d'intensité commun à ces deux auteurs est la fréquence du suivi, auquel Vedel ajoute l'inclusion d'un programme de visites à domicile. Mais ces deux classifications divergent parfois totalement (**Tableau 16**) : Vedel estime que les interventions isolées (programmes de visites à domicile, suivi téléphonique, suivi en centres de soins) sont d'intensité faible ou moyenne, quand Feltner attribue à ces mêmes interventions une intensité élevée. Cette divergence peut être due au fait que ces classifications sont post-hoc, ou qu'elles sont finalement aussi difficiles à appliquer que celle des types d'intervention. Takeda propose également une analyse en fonction de l'intensité des interventions, mais renonce à présenter les critères de cette classification. En dépit de ces difficultés, les résultats sont partiellement cohérents : les interventions les plus intenses sont les plus efficaces (112,113,115). Chez Vedel, par exemple, où le rapport de risque poolé de toutes les études est de 0,92 (IC_{95%} = [0,87-0,98]), seules les interventions combinant durée et intensité suffisantes sont efficaces dans les analyses en sous-groupes (Tableau x).

2.5.3. Transposition en vie réelle

Même en l'absence de preuves scientifiques identifiant clairement une intervention efficace, l'impact du manque de coordination entre le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire a conduit les praticiens à mettre en place des programmes de transitions. Ces programmes portent essentiellement sur la transition entre l'hôpital et la ville, pour encadrer la période vulnérable suivant une décompensation (**Figure 3**).

Une enquête a été menée aux USA sur les interventions visant à réduire les réhospitalisations à 30 jours, auprès de 537 hôpitaux participant à un programme d'amélioration de la qualité des soins (119). L'IC était une cible majeure de ce programme. Parmi les nombreux types d'actions proposés par ce programme, on retrouve celles appartenant au champ des programmes de transition :

- Programmes d'appels téléphoniques 63%
- Télésurveillance 54%
- Education 73%

- Visite précoce après le retour à domicile 22%
- Evaluation précoce du risque pendant l'hospitalisation 22%
- Conciliation médicamenteuse : monitorée dans 73% des cas
- Implication des aidants 12%
- Prise en charge psycho-sociale 89,5 %

Les programmes de visites à domicile ou de suivi en centres de soins ne sont pas proposés dans ce programme. En revanche, certaines actions peuvent remplir leur rôle :

- Contractualisation avec les médecins de ville 49 %
- Contractualisation avec les cliniques de soins infirmiers spécialisés 68 %

De même pour la coordination avec les médecins traitants :

- Communication aux médecins traitants de la date de sortie 37 %
- Identification d'un contact hospitalier direct pour les infirmiers à domicile 47%

On constate ici que les interventions les plus efficaces, d'après les revues de littérature – suivi par un questionnaire de cas ou par une équipe multidisciplinaire, programme de visites à domicile – ne sont pas mises en places par les établissements hospitaliers. En effet, elles demandent des investissements majeurs qui dépassent une « simple » réorganisation, puisqu'il faut créer ces nouvelles équipes. La fréquence retrouvée des programmes d'appels téléphoniques (63% des établissements) ainsi que des contractualisations avec les soins de ville montrent cependant que les établissements utilisent toutes les ressources possibles. Néanmoins, il est difficile de prévoir l'impact de ces interventions d'intensité moyenne sur les risques de réhospitalisation. Cette difficulté de transposer les programmes de transitions expérimentaux est constatée quel que soit le domaine d'application (120).

Figure 3, d'après Desai (121)

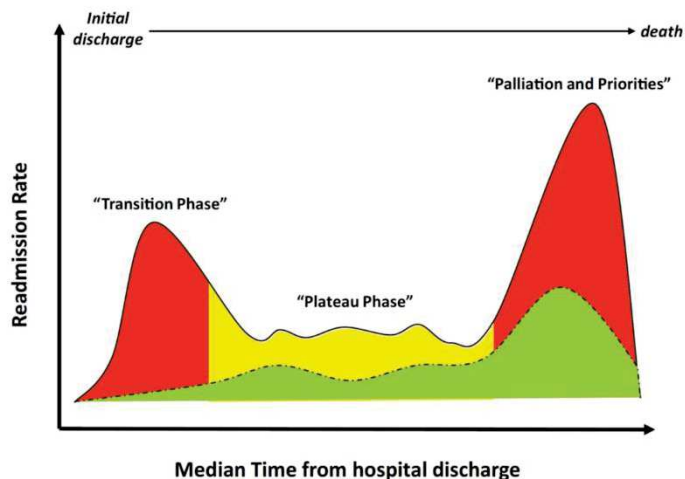


Figure 1. Three-phase terrain of lifetime readmission risk after heart failure hospitalization. Figure drawn to schematically depict data from Chun et al.⁷ and Russo et al.¹⁹ The shaded red areas depict periods of highest risk for readmission immediately following discharge and just before death; the shaded yellow area reflects the lower risk plateau phase; and the shaded green reflects the assumed baseline of unavoidable readmissions.

La transposition en vie réelle est rendue difficile par plusieurs points (109). Comme dans la majorité des études interventionnelles, les patients sont très sélectionnés. Certaines faiblesses méthodologiques sont accentuées dans ces études concernant des innovations essentiellement organisationnelles : ces études sont généralement monocentriques, et les designs d'études sont souvent observationnels ou quasi-expérimentaux. Ces choix ont l'avantage de soutenir et de tirer parti de la motivation des équipes, qui est indispensable à la réussite de ces programmes. En effet, ces programmes nécessitent toujours un investissement humain important, puisqu'ils demandent des changements d'habitudes et de comportements de la part des professionnels, de manière concertée entre toutes les parties prenantes. Ces modifications, ayant un impact important sur la vie professionnelle quotidienne, doivent remporter l'adhésion des équipes ; celle-ci est beaucoup plus facile à obtenir dans un cadre monocentrique, où l'équipe investigatrice est celle qui a choisi les éléments du programmes de transition et ses modalités d'implémentation. Mais il est possible que cet engagement des équipes dans la mise en place d'un programme de transition ait des effets bénéfiques collatéraux ; le cas échéant, le choix d'un design d'étude monocentrique non randomisé ne permet pas d'isoler l'effet de l'intervention de l'effet de la motivation des équipes. Deux dernières faiblesses méthodologiques sont assez spécifiques aux interventions organisationnelles. D'abord, les interventions sont souvent mal décrites, en raison de l'absence de modèles théoriques structurants reconnus par la communauté scientifique. Ensuite, ces interventions sont souvent de courte durée, posant la question de leur durabilité. A ce titre, la préférence donnée à la réduction des risques de réhospitalisation à 30 jours dans le cadre du Affordable Care Act aux USA ne doit pas faire perdre de vue les risques de réhospitalisations plus tardifs, qui sont également élevés (**Figure 3** et **Tableau 10**) : 20% à 30 jours, 55% à un an. Ce point est d'autant plus critique quand on prend en compte la survie des patients et le coût des réhospitalisations tout le long du suivi.

Une équipe canadienne vient de monter un projet de recherche répondant à nombre de ces points : PACT-HF (122). L'objectif affiché de ce projet est d'évaluer l'efficacité en vie réelle d'une intervention de transition. Cette étude est multicentrique, suivant un schéma en grappes avec permutations séquentielles randomisées (stepped wedge design), dans lequel chaque centre commence par la prise en charge contrôle, puis passe à la nouvelle intervention à tour de rôle, à une date attribuée par randomisation. Ce type de design permet de conserver les bénéfices de la randomisation tout en permettant à chaque centre de bénéficier de la nouvelle intervention. La nécessaire motivation des équipes est obtenue par plusieurs moyens. Premièrement, des interventions pilotes ont été réalisées dans chaque centre participant, permettant une co-construction de l'intervention définitive. Deuxièmement, la mise en place d'un réseau de participants est favorisée par des outils de partage d'information et par l'organisation de rencontres régulières. Cette mise en place intégrant tous les participants dès le début du processus devrait favoriser le regain de motivation dès le début de la phase contrôle, et non seulement au début de la phase test. Le biais de confusion dû à la motivation devrait donc être en grande partie maîtrisé, sans pour autant se priver de cet élément indispensable. De plus, le caractère multicentrique permettra une bonne validité externe, en incluant des centres avec différents niveaux de motivation. Notons pour finir que l'article du protocole décrit les interventions avec une précision importante, et que le suivi est de 6 mois, quand la majorité des études proposent un suivi à un an.

3. Parcours de soins

Ce dernier chapitre sur les hospitalisations a constaté leur importance, et a montré que nombre de leurs déterminants modifiables concernaient l'organisation des soins et la réalité de leur délivrance. Les interventions visant à diminuer le risque de réhospitalisations en améliorant la délivrance effective des soins recommandés à la majorité des patients sont donc d'importance majeure. Leur évaluation est cependant soumise à des difficultés méthodologiques importantes, dont l'une, que nous n'avons pas encore développée, est que la description de l'organisation et de la délivrance des soins est très complexe, et n'est pas encore donnée de façon uniforme et reproductible. Dans ce chapitre, nous montrerons la diversité des moyens utilisés pour décrire ce que nous appellerons les parcours de soins réels des patients.

3.1. Le concept de parcours de soins réels

Pour l'association des parcours de soins, les parcours de soins sont des interventions complexes pour la prise de décision partagée et l'organisation de soins prédictibles pour des patients bien définis sur une période bien définie (108). En ce sens, les programmes de transition sont des parcours de soins appliqués à la période de transition hôpital-ville. Mais l'expression « parcours de soins » est également utilisée dans un sens descriptif : « *La prise en charge [des] pathologies chroniques multiplie les intervenants tout au long de la vie du patient [...] et réduit la place historiquement majeure des soins aigus curatifs au profit des autres prises en charge (prise en charge médico-sociale du handicap et sociale des conditions de vie ; place des aidants). C'est la notion de parcours temporel (succession des interventions) et spatial (autour du lieu de vie du patient ou de l'utilisateur et non pas du lieu de soins).* » (123). C'est sur cette valence descriptive des parcours de soins que portent les deux articles de cette thèse ; aussi, à partir de ce point, est-ce dans ce sens qu'il faut entendre l'expression.

L'intérêt d'étudier les parcours de soins vient de deux constats établis lors de l'examen de l'efficacité des programmes de transition. Tout d'abord, comme le rappelle Albert, améliorer le *type* de services de santé, l'étendue et l'organisation de leur délivrance – autrement dit les parcours de soins – pourrait être plus important que d'augmenter la *quantité* de services disponibles (109) ; cela reste à démontrer. Ensuite, la question de la durabilité de l'efficacité des programmes de transition n'est pas résolue : la majorité des études se limitent à une évaluation à 6 mois, et on constate déjà une diminution de l'efficacité entre 30 jours et 6 mois. Or, ces interventions sont sensées modifier le parcours de soins. L'explication de cette perte d'efficacité doit donc passer par l'exploration de l'atteinte de cet objectif intermédiaire. Pouvoir décrire les parcours de soins permettrait donc de cibler les points d'organisation qui doivent être améliorés, et d'en monitorer l'amélioration.

La littérature sur les parcours de soins, relativement jeune et n'ayant fait l'objet d'aucune recommandation à ce jour, repose sur l'analyse de bases cliniques hospitalières, de bases médico-administratives hospitalières, et de bases médico-administratives du système de soin dans son ensemble. Les articles portant sur des bases cliniques hospitalières sont souvent présentés comme des

articles portant sur la qualité des parcours, à partir d'indicateurs de qualité sur la délivrance effective des soins. En effet, si les parcours *stricto sensu* sont l'enchaînement des contacts du patients avec le système de santé, l'objectif de la prise en charge reste la délivrance des meilleurs soins possibles : parcours et qualité sont donc deux concepts extrêmement poreux.

3.2. Parcours intra-hospitaliers

3.2.1. Enchaînement des contacts entre le patient et le système de santé

Le parcours intra-hospitalier du patient est celui de sa décompensation index. Il commence avec les **contacts précédant son arrivée à l'hôpital**. En France, dans l'étude Ofica (124), le patient prend d'abord contact avec un médecin généraliste dans 43% des cas, avec un cardiologue dans 10% des cas, avec un numéro d'urgence dans 25% des cas, et se présente spontanément aux urgences dans 19% des cas. La majorité de ces prises de contact aboutit à un **passage par les urgences**, dans 64% des cas en France (124).

La suite du parcours doit décrire les **services dans lesquels est hospitalisé le patient**. En France, les patients passent en réanimation ou en USIC dans 43% des cas (124) : 40% dès l'admission et 3% secondairement lors du séjour. A l'admission, 42 % sont hospitalisés en cardiologie, et 18% dans des services de médecine générale. Au Royaume-Uni, 50% des patients passent en cardiologie, et 9% en gériatrie. Cependant, 80% au total voient un spécialiste de l'IC pendant le séjour. Celui-ci est cardiologue dans 58 % des cas, infirmier spécialisé dans l'IC dans 25 % des cas, et médecin non cardiologue mais ayant une expérience particulière dans l'IC dans les autres cas. L'audit britannique note également que les infirmiers spécialisés passent deux fois plus dans les services de médecine générale que dans les services de cardiologie.

Le dernier acte décrit le **mode de sortie du patient**. En Alberta (Canada), 62% rentrent à domicile, 25% rentrent à domicile avec des soins à domicile, et 13% sont transférés en soins de longue durée (71). Au CHU de Montpellier, en 2014, 76% des patients hospitalisés pour IC rentraient à domicile (données non publiées).

La **durée de séjour** est de 13 jours en France (124), 10 jours au Canada (71), et 8 jours au Royaume-Uni (36). Dans l'étude des parcours de soins, cet indicateur est aussi fréquemment utilisé que complexe à interpréter. Il est en effet déterminé en grande partie par l'état du patient et son contexte socio-économique, mais relève aussi de la pratique hospitalière. Il se réduit de plus en plus, sous la pression budgétaire comme devant la prise de conscience des risques liés à la désorientation et aux maladies nosocomiales, favorisées par une longue durée de séjour. Cependant, on peut craindre qu'une hospitalisation trop courte prive les patients d'un temps utile à la reprise de confiance et à l'éducation thérapeutique, après une décompensation cardiaque souvent angoissante.

3.2.2. Indicateurs de qualité

Le parcours du patient doit lui permettre de bénéficier des meilleurs soins possibles. Trois grandes études rapportent des indicateurs de qualité dans de grands échantillons : l'étude Ofica en France (124), l'audit national Angleterre et Pays de Galles 2014-2015 sur l'IC (36), et les études adossées au programme américain « Get With The Guidelines ». Les indicateurs présentés étant assez différents d'une étude à l'autre, nous ne tentons pas de les comparer, mais présentons tour à tour les résultats portant sur ces trois échantillons.

En France (124), l'échographie est réalisée dans 82% des cas, comme le dosage des peptides natriurétiques. La forme d'IC (FE diminuée ou préservée) est renseignée dans 85% des cas. A l'entrée, le dosage des peptides natriurétiques est disponible dans 81% des cas, et la créatininémie dans 96 % des cas. A la sortie, les peptides natriurétiques sont disponibles dans 40% des cas, et la fonction rénale est surveillée jusqu'à la sortie dans 85% des cas. Le poids est disponible à la sortie dans 61% des cas.

L'audit national du Royaume-Uni (36) rapporte des taux de réalisation d'ECG et d'échographie de 99% et 91%, soit, en valeur absolue, 9% de plus qu'en France pour l'échographie. Cet audit relève également la prise de rendez-vous avec un spécialiste de l'IC au décours de la sortie d'hospitalisation : 70% des patients ont un suivi en cardiologie, et 60% ont un rendez-vous avec un infirmier spécialisé dans l'IC. Ce rapport porte sur les hôpitaux ayant au moins 70% d'exhaustivité dans le recueil des cas. Cette exigence, basse selon des critères de qualité méthodologiques, a l'avantage de permettre la participation de la majorité des hôpitaux de ces deux nations. Cependant, un biais de sélection ne peut être exclu : les cas non recueillis peuvent être plus complexes ou plus atypiques. On devrait donc considérer ces résultats comme biaisés vers une meilleure qualité des soins.

Le programme américain « Get With The Guidelines », qui propose une série d'outils d'amélioration de la qualité à ses adhérents, fait l'objet d'une série d'études. Une première étude (125) montre que dans les hôpitaux participants, la mesure de la FEVG durant les hospitalisations pour IC est un peu plus fréquente que dans les autres hôpitaux (93,4% versus 88,8%), ainsi que le taux de patients recevant des instructions de sortie (74,9% versus 70,5%). Deux autres études décrivent plus précisément les indicateurs qualité dans les hôpitaux participants, et en recherchent les facteurs associés.

- **La probabilité d'avoir une échographie** (126) est diminuée essentiellement par le fait d'être en dialyse, avec un OR à 0,36. Les autres facteurs significatifs retrouvés ont un impact plus faible, avec des OR proches de 1 :
 - l'âge et les comorbidités extra-vasculaires (dépression, anémie, surpoids)
 - le fait d'arriver par les urgences,
 - un antécédent de coronaropathie. Ce résultat est surprenant, mais pourrait être dû à un biais de codage : on retrouve que la probabilité d'avoir une échographie est augmentée par le diagnostic « IC avec coronaropathie », et il est possible que les règles de codage américaines interdisent ou rendent inutile le codage conjoint de ces deux diagnostics.

Par ailleurs, la probabilité d'avoir une échographie est augmentée par une plus grande taille d'hôpital, avec un OR de 2,3, et par les comorbidités vasculaires, avec un OR proche de 1.

- **La probabilité de recevoir des instructions de sortie (126)** est essentiellement diminuée par le fait d'être en dialyse, avec un OR à 0,57, mais aussi par :
 - le diabète
 - la FEVG : une FEVG préservée diminue la délivrance d'instructions de sortie.

Cette probabilité est augmentée par :

- une anémie, un antécédent d'IDM
 - l'arrivée par les urgences
 - une plus grande taille d'hôpital.
- **La première visite de suivi après l'hospitalisation (127)** est programmée chez 65% des patients avant la sortie, et dans un délai inférieur à 7 jours dans 66% des cas.

La programmation de cette visite précoce (< 7 jours) est favorisée par :

- l'âge
- les comorbidités extra-vasculaires (anémie, diabète, insuffisance rénale)
- l'anticoagulation à la sortie
- le caractère universitaire de l'établissement.

Le type d'IC (FE diminuée ou préservée) n'est pas associé à une visite précoce.

Parce que les données du programme ne permettaient pas de savoir si cette visite était effectivement réalisée, les auteurs ont apparié ces données avec les données de consommation de ville des patients adhérents à Medicare. Dans ce sous-groupe, la visite précoce est programmée dans 59% des cas, et réalisée dans 28 % des cas dans lesquels elle était programmée. Les résultats détaillés selon le délai recommandé pour la première consultation de suivi (< 7 jours, 7-14 jours, 14-28 jours) montrent deux résultats intéressants. D'abord, on observe des taux de décès ou de réhospitalisation plus élevés à mesure que le délai recommandé augmente : de 6% lorsque la consultation doit avoir lieu dans les 7 jours, à 18% lorsque la consultation doit avoir lieu dans le mois. Les patients chez lesquels on ne recommande pas de consultation précoce ne sont donc pas des patients à faible risque, comme cela devrait être le cas. Cela est probablement lié à la difficulté de prédire les réhospitalisations (107), et soutient les recommandations françaises de réaliser cette consultation dans les 7 jours pour tous les patients. Le deuxième point intéressant est que le délai recommandé n'a pas d'influence sur le taux de réalisation réel, qui est d'un peu moins de 30 %. Cette constatation peut avoir deux explications, dont l'une a une implication majeure en terme d'organisation de la sortie. Soit il n'est pas plus difficile d'organiser une consultation dans la semaine que dans le mois, et dans ce cas, vu notre première constatation sur les taux de décès ou de réhospitalisation, il faut immédiatement recommander un délai de consultation de moins de 7 jours à tous les patients. Mais l'explication peut aussi être que les aidants – professionnels ou familiaux – soutenant le patient dans ces prises de rendez-vous s'adaptent à l'objectif de délai posé par le médecin en déployant plus d'effort lorsqu'une consultation précoce est recommandée. Dans ce cas, l'amélioration de la réalisation effective de ces visites doit passer par une modification organisationnelle (augmentation de personnel,

créneaux réservés, ou augmentation de la coordination hôpital-ville) pour faciliter ces prises de rendez-vous.

Globalement, ces deux dernières études font soupçonner l'existence de deux types de parcours de soins. Les patients âgés, avec des comorbidités extra-vasculaires, ont moins d'échographies et d'instructions de sortie, mais plus de visite précoces : la prise en charge semble reposer sur le suivi ambulatoire par le médecin généraliste. En revanche, les équipes hospitalières semblent s'impliquer davantage dans la prise en charge des patients ayant des comorbidités vasculaires, notamment par la réalisation d'échographies, et par des recommandations précises à la sortie. Le caractère extrêmement péjoratif de la dialyse sur la réalisation de l'échographie et la délivrance d'instructions de sortie est à noter. Ces patients, captifs de la prise en charge en dialyse, sont hautement médicalisés : on peut penser qu'ils bénéficient d'un parcours très spécifique, qui ne serait peut-être pas objectivable par les mêmes indicateurs de qualité. Cette hypothèse devrait cependant être vérifiée dans cette population très particulière.

3.3. Parcours ambulatoire

3.3.1. Enchaînement des contacts entre le patient et le système de santé

Entre les éventuelles hospitalisations du patient se déroule le parcours de soins ambulatoire. Ce parcours, chez un patient stable, doit être constitué de 2 à 12 visites annuelles chez le médecin traitant, et de 1 à 12 visites annuelles chez le cardiologue, selon les recommandations de la HAS (128). Ce suivi, dont la fréquence dépend en partie du stade NYHA, mais surtout de l'état de santé général du patient, doit notamment comprendre les points suivants :

- Acquis à maintenir :
 - Surveillance du poids et connaissance des signes d'alerte
 - Activité physique régulière et régime peu salé
 - Observance médicamenteuse et du rythme des consultations
- Prise en charge globale :
 - Vaccinations anti-grippale et anti-pneumococcique
 - Dépistage et traitement des troubles du rythme, de l'HTA, de l'anémie
- Suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement :
 - Systématiquement :
 - Evaluation clinique, notamment dyspnée, fatigue, capacités cognitives, état nutritionnel, thymie, constantes
 - ECG à chaque consultation de cardiologie, échographie au moins tous les 2 ans
 - Surveillance biologique, notamment ionogramme et créatininémie : au moins 2 fois par an et à chaque changement de traitement
 - Ce suivi peut motiver le renforcement temporaire du diurétique en cas de rétention

- Ce suivi peut être associé à une surveillance clinique hebdomadaire par un infirmier
 - En cas de suspicion de décompensation, dosage des peptides natriurétiques, et échographie.
 - Coordination des professionnels, au mieux dans un programme d'organisation des soins

En France, en 2002, Saudubray a mené une enquête auprès du réseau épidémiologique de **médecins généralistes** Sentinelles (58). Ces médecins étaient interrogés sur le parcours de soins de leurs patients insuffisants cardiaques. La fréquence moyenne des consultations pour ces patients était de 5 semaines, soit une fréquence adaptée pour des patients âgés polypathologiques.

Peu de chiffres sont en revanche disponibles sur le **suivi spécialisé** de l'IC. Dans l'enquête du réseau Sentinelles en France (58) comme dans une étude britannique (93), on retrouve que l'immense majorité des patients suivi en médecine générale ont eu au moins une évaluation cardiologique depuis le début de leur maladie, mais la fréquence du renouvellement de cette évaluation spécialisée n'est pas connue.

Au moment particulier de la **sortie d'hospitalisation** pour IC, la Haute Autorité de Santé recommande une consultation avec le médecin traitant dans la semaine suivant la sortie (128), et avec le cardiologue dans les deux mois après la sortie. Des données sur le délai de consultation après une hospitalisation sont retrouvés chez Tuppin (68) (patients hospitalisés pour IC en 2009) et auprès de l'Assurance Maladie (patients hospitalisés pour IC en 2013, données non publiées, communiquées en réunion d'information Prado-IC). Une consultation avec le généraliste avait lieu dans la semaine chez 46% des patients, et dans le mois chez 79% des patients. Une consultation avec le cardiologue avait lieu dans le mois chez 30% des patients, et dans les 3 mois chez 36% des patients. Le taux de patients bénéficiant d'une consultation avec le cardiologue semble donc plafonner assez vite, alors que le taux de patients bénéficiant d'une consultation avec le généraliste augmente largement durant le premier mois.

3.3.2. Indicateurs de qualité

Les chiffres sur le contenu des soins dispensés en ville sont encore plus rares que sur le parcours de soins lui-même.

En France, l'enquête auprès du réseau Sentinelles (58), sur les patients suivis en médecine générale pour une IC, rapportait les indicateurs de qualité suivants :

- Un ECG était disponible dans 96% des cas
- Une échographie était disponible dans 58% des cas
- La vaccination contre la grippe était réalisée chez 91% des patients, et contre le pneumocoque chez 27% des patients
- Un régime sans sel était recommandé à 61% des patients, et une pesée régulière à 34% des patients.

Dans une étude sur la persistance médicamenteuse en Autriche (105), chez des patients sortant d'une hospitalisation pour IC et *survivant au moins 3 mois* sans réhospitalisation, Marzluf recueillait les tests

diagnostics témoignant d'une surveillance médicale de l'IC ou de ses comorbidités (de la glycémie au test d'effort). Durant un suivi médian de 1,7 ans, seulement 78% d'entre eux avaient au moins un de ces tests.

3.3.3. Continuité des soins

Un des objectifs majeurs de l'organisation des soins pour les patients atteints d'IC est la coordination entre les différents acteurs de soins. En s'inspirant des travaux de l'AHRQ (129), on peut définir la coordination comme l'ensemble des actions de recherche et de transmission d'informations, dans un objectif de prise de décision partagée. Elle est généralement permise par la rencontre d'un système informationnel efficace et d'une culture collaborative partagée entre les acteurs. Les actions de coordination sont par exemple la conciliation médicamenteuse, la mise à disposition rapide de la lettre de sortie (130), l'utilisation de dossiers patients partagés, si possible informatisés (131), ou la participation à des réunions de discussion des cas complexes (NCT02742597). La diversité de ces actions nécessiterait le recueil *ad hoc* d'indicateurs aussi divers que les actions qu'ils doivent représenter, ce qui serait une entreprise complexe.

En France, où la liberté de choix du médecin par le patient est un élément fondamental du système de soins libéral, la coordination des soins n'est pas contrainte, et repose essentiellement sur la motivation des professionnels. Elle est soutenue par des mesures incitatives financières, dont la principale, la désignation d'un médecin traitant, vise le patient. Cette mesure vise à promouvoir la place centrale du médecin traitant comme professionnel central de la coordination des soins. Ce médecin, habituellement un médecin généraliste, a plusieurs missions de coordination :

- être le médecin de premier recours, et orienter le patient vers les spécialistes en cas de besoin : c'est la définition du « parcours de soins coordonné » de l'Assurance Maladie ;
- établir le protocole de soins des patients atteint de maladie chronique, en concertation avec les spécialistes concernés ;
- centraliser les informations du dossier médical.

Le non respect du « parcours de soins coordonné » par le patient diminue le taux de remboursement des consultations.

Les autres mesures générales sont l'introduction d'indicateurs qualité concernant la coordination (comme la lettre de sortie) dans le programme d'Incitation Financière A la Qualité (IFAQ) (132), la mise en place du dossier médical partagé, et certains programmes de l'Assurance Maladie comme les Programmes de Retour A Domicile (PRADO), qui contiennent un carnet de liaison entre l'hôpital et la ville. Le soutien aux actions de coordinations initiées par les professionnels, quant à lui, est difficile à quantifier : il peut venir autant des ARS que de fondations de patients ou d'entreprises, et la perennité de ce soutien est toujours fragile. On se souvient notamment du réseau Icalor, qui a dû réduire ses activités après le tarissement de ses financements (133).

Le concept de continuité des soins est un concept proche de celui de coordination, notamment celui de continuité de gestion. La continuité de gestion nécessite de la continuité informationnelle, et, à

l'heure actuelle, dans le système de soins ambulatoire, celle-ci nécessite encore de la continuité relationnelle (134). Autrement dit, la coordination des soins est plus facile lorsqu'on ne voit qu'un médecin plutôt que deux, et deux plutôt que trois. Or, cette continuité relationnelle est facilement mesurable dans les bases de données médico-administratives. De nombreux auteurs ont proposé des indices de continuité des soins (135–139). Ces indices mesurent trois types de continuité :

- la **densité des visites** au principal médecin du patient, sans tenir compte de la continuité des autres contacts médicaux. Un patient voyant un généraliste et trois cardiologues aura donc un indice de continuité de même valeur qu'un patient voyant un généraliste et un cardiologue.
- la **dispersion des visites**, qui tient compte de tous les médecins du patient. Le patient voyant un généraliste et un cardiologue aura donc un indice de continuité plus élevé.
- le **caractère séquentiel des visites**, qui valorise l'enchaînement des visites à un médecin, chaque alternance diminuant l'indice de continuité.

L'impact de ces indices de continuité sur divers critères de jugement, tels que les hospitalisations et les visites aux urgences, a été comparé dans deux études (140,141). Les résultats entre les différents indices sont assez concordants, et montrent une association significative avec les critères de jugement. Dans la littérature la plus récente, l'indice le plus fréquemment choisi est un indice de dispersion, le Continuity Of Care Index (COCI) (79,142).

La significativité clinique d'un de ces indices a été évaluée en le corrélant à la continuité ressentie par les patients (143). Cette étude montrait une corrélation significative, mais notait que la sensibilité au changement de la continuité ressentie était plus importante.

A notre connaissance, aucune étude récente ne s'est spécifiquement intéressée à la mesure et à l'impact de la continuité chez les patients IC.

3.4. Prescription de traitements de fond

L'objectif final des parcours de soins est que les patients aient réellement accès à la prise en charge la plus adaptée à leur état de santé. Dans l'IC à FE diminuée, les traitements de fond, qui ont révolutionné le pronostic, sont un objectif majeur de la prise en charge. Dans l'IC à FE préservée, les preuves d'efficacité ne soient pas réunies, et ces traitements ne sont donc pas recommandés ; ils sont cependant largement prescrits. Cependant, ces traitements ont des contre-indications majeures : tolérance rénale pour les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, toux sous IEC pour les IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion), bradykardie et trouble respiratoire obstructif pour les bêta-bloquants (BB). Pour évaluer le défaut de prescription des traitements de fond, il faut donc des données cliniques précises, prenant en compte l'histoire du patient.

3.4.1. Prescription en sortie d'hospitalisation

Le registre américain ADHERE a réalisé cette démarche, en présentant des taux de prescription chez les patients avec IC à FE diminuée et sans contre-indication médicale à la classe thérapeutique considérée (144). A la sortie, seulement 83 et 71 % des patients avaient des IEC/ARA 2 et des BB, les deux classes formellement indiquées quel que soit le stade d'IC. Ce taux décevant peut être dû à l'ancienneté relative de cette étude, conduite entre 2002 et 2004, et à la population, constituée de patients américains ne disposant pas nécessairement d'une assurance.

Les études les plus récentes sont résumées dans le **Tableau 17**. A l'exception des études américaines, ces résultats ne prennent pas en compte les contre-indications médicales aux traitements. Généralement, ces études portent sur tous les patients avec IC, mais certaines présentent des résultats en fonction de la FEVG. Dans ces études, on retrouve, en sortie d'hospitalisation, les taux de prescriptions suivants :

- **environ 75% pour les IEC/ARA II (Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II)**, avec un minimum de 56% pour les patients avec IC à FE préservée dans un registre chinois, et un maximum de 90% pour les patients avec IC à FE diminuée dans un registre européen.
- **environ 65 % pour les BB**, avec un minimum de 52% pour les patients avec IC à FE préservée dans un registre chinois, et un maximum de 93% pour les patients avec IC à FE diminuée dans un registre européen.

On remarque ici que dans les études présentant les résultats en fonction de la FEVG, les différences de prescription entre les deux syndromes ne dépassent pas 20% pour les IEC/ARA II et les BB. Ces taux de prescription en sortie d'hospitalisation sont intéressants car, en l'absence de données plus précises sur des populations très sélectionnées, ils peuvent être considérés comme les chiffres les plus proches de l'idéal à atteindre dans une population. En effet, l'hospitalisation pour IC est probablement le moment où le patient a le plus de chance de voir un spécialiste de l'IC, capable de proposer les ajustements thérapeutiques nécessaires. On remarque d'ailleurs, dans l'audit national Angleterre-Pays de Galles 2014-2015 (36), que le fait de voir un spécialiste durant l'hospitalisation est associé à une augmentation d'environ 10 % du taux de prescription.

Par ailleurs, dans cette même enquête, le taux de prescription des IEC-ARA II diminue dès 60 ans, pour passer de 94% chez les 45-54 ans à 76% chez les patients âgés de plus de 85 ans. Une diminution de prescription du même ordre de grandeur est observée pour les BB. Cette diminution de prescription liée à l'âge est retrouvée par Heidenreich (126) dans les données du programme américain GWTG. Dans cette étude, le facteur déterminant principal du taux de prescription des IEC/ARA II était l'insuffisance rénale, avec un OR de 0,69. Les autres facteurs de risques de non prescription étaient l'anémie, la coronaropathie (sans doute à cause d'un biais de codage, cf § 3.1.2), et des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou de fibrillation atriale. Or, ces pathologies ne sont pas, en tant que telles, des contre-indications aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Les facteurs protecteurs étaient l'indice de masse corporelle, et les antécédents d'HTA et d'IDM.

3.4.2. Prescription en ville

Les chiffres en ambulatoire et en entrée d'hospitalisation (surlignés en gris dans le **Tableau 17**) sont également importants pour juger du parcours de soins du patient. Ils dépendent à la fois des prescriptions réalisées en ville, de la compréhension du patient, de son adhérence aux soins, et de l'accessibilité aux traitements médicamenteux. Dans l'étude sur le registre ADHERE évoquée précédemment (144), dans laquelle on attend un taux de prescription de 100% (puisque l'éligibilité au traitement y est évaluée compte tenu des contre-indications connues) et où les taux de prescription à la sortie sont d'environ 75 %, les taux de prescriptions à l'entrée sont de 64 % pour les IEC/ARA II et 60 % pour les BB. Dans les trois autres études présentant des données à l'entrée, ces pourcentages étaient inférieurs à 60 % (39,68,145).

L'enquête menée en France auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles (58) rapporte les mêmes ordres de grandeur : 67 % des patients avec IC sont sous IEC, et 24 % sont sous BB.

Les chiffres des indicateurs qualité au Royaume-Uni sont beaucoup plus favorables (93) : Brettell rapporte que 90 % des patients avec IC à FE diminuée et sans contre-indication sont sous IEC/ARA II. Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans le registre européen ESC-HF-LT (32), qui recrute les patients dans des centres de cardiologie. Il faut noter que cet indicateur fait partie du programme de paiement à la performance des médecins généralistes du Royaume-Uni, et repose sur des données déclarées par les médecins eux-mêmes (146).

Marzluf propose, de plus, une mesure d'adhérence classique (105) : un patient est considéré comme adhérent s'il achète de quoi couvrir au moins 80% de sa période de suivi. Cette mesure ne permet pas de différencier les patients prenant leur traitement régulièrement, mais avec des oublis fréquents (compliance faible), des patients ayant arrêté leur traitement durant le suivi (persistance faible). Les causes de non persistance des traitements de l'IC ont été évalués par une étude rétrospective chez les patients participants au programme d'éducation thérapeutique du service de cardiologie d'un hôpital universitaire irlandais (101). Dans cette population, où l'on peut s'attendre à un taux de non persistance inférieure à celui de la population générale des patients IC, 50 % des épisodes de non persistance n'avaient aucune justification médicale.

Tableau 17 : Prévalence de prescriptions de traitements de fond

Etude	Population	Métadonnées des prévalences mesurées	IEC / ARA II Anti-Aldostérone			
			Beta-bloquants	Diurétiques		
Saudubray 2005 (58) Sentinelles France 2002	Patients avec ICC vus en cabinets de médecine générale	Ambulatoire	67 %	24 %	-	61 %
Fonarow 2007 (144) Adhere USA 2002-2004	Patients hospitalisés pour ICA, avec dysfonction ventriculaire gauche, sans contre-indications 159 168	Entrée	64 %	60 %	19 %	81 %
		Sortie	83 %	71 %	30 %	88 %
Heidenreich 2012 (125) GWTG-HF USA 2006-2007	Patients hospitalisés pour ICA 4 460 hôpitaux	Sortie	87 %	-	-	-
Tuppin 2014 (68) SNIIRAM France 2009	Patients hospitalisés pour IC 53 168	Semestre précédent	56 %	40 %	-	46 %
		Mois suivant	67 %	54 %	-	81 %
Marzluf 2015 (105) Assurances Autriche 2006-2010	Patients hospitalisés pour ICA, survie > 90 jours sans réhospitalisation 36 829	Sortie	76 %	68 %	47 %	88 %
		Adhérence †	49 %	40 %	16 %	53 %
Brettell 2013 (93) QOF Royaume Uni 2004-2011	Patients avec ICC à FE diminuée, sans contre-indications, vus en cabinets de MG 8 296 cabinets	Ambulatoire	90 %	-	-	-
Sato 2013 (145) Attend Japon 2007-2011	Patients hospitalisés pour ICA 4 042	Entrée	45 % *	34 %	20 %	49 %
		Sortie	75 %	68 %	48 %	82 %
Lee 2014 (147) KorAHF Corée du Sud, 2011	Patients hospitalisés pour ICA 2 066	Sortie	65 %	44 %	40 %	-

(Suite page suivante)

(Suite du Tableau 17)

Etude	Population	Métadonnées des prévalences mesurées	IEC / ARA II Anti-Aldostérone			
			Beta-bloquants	Diurétiques		
Donkor 2016 (36) NHFA Royaume-Uni 2014	Patients hospitalisés pour ICA à FE diminuée 56 915	Sortie	84 %	86 %	52 %	92 %
Chioncel 2017 (32) ESC-HF-LT Europe 2011-2015	Patients avec ICC vus en centres de cardiologie 9 134	IC à FE diminuée	90 %	93 %	68 %	85 %
		IC à FE préservée	75 %	75 %	34 %	80 %
Zhang 2017 (39) China-HF Registry Chine 2012-2015	Patients hospitalisés pour IC 13 687	Entrée	27 %	26 %	27 %	30 %
		Sortie, ICFED	68 %	70 %	74 %	72 %
		Sortie, ICFEP	56 %	52 %	49 %	47 %

* En supposant l'absence de co-prescription entre ces deux classes. En effet, les chiffres donnés dans l'article sont : 14% ont des IEC, 34% ont des ARA II.

† > 80% de trimestres couverts durant le suivi. GWTG-HF : Get With The Guidelines-Heart Failure ; QOF : Quality and Outcomes Framework ; NHFA : National Heart Failure Audit ; ESC-HF-LT : European Society of Cardiology-Heart Failure-Long Term Registry. ICA : Insuffisance Cardiaque Aiguë. ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique. FE : Fraction d'Ejection. MG : médecine générale. ICFED : IC à FE diminuée. ICFEP : IC à FE préservée

3.5. Mesures et représentations des parcours de soins

De nombreux indicateurs sont donc disponibles pour décrire les parcours de soins en soi ou leur objectif intermédiaire qu'est la qualité des soins. Mais ces indicateurs sont généralement analysés séparément, et sont au mieux comparés entre différents groupes de patients ou différents établissements. Dans ces conditions, il est difficile d'avoir une vision d'ensemble des parcours de soins des patients : quels indicateurs sont les plus fortement associés entre eux, quels sont les principaux parcours typiques, combien de patients sont concernés par ces parcours typiques ...

3.5.1. Utilisation de méthodes de classification pour la description des parcours de soins des patients atteints de cancer

Seules quelques équipes se sont penchées sur le sujet, et encore aucune dans l'IC. Nous rapportons ici trois articles utilisant diverses méthodes de classification non supervisées. Ces méthodes statistiques, reposant sur des principes de proximité géométrique, aboutissent à l'identification de groupes de patients homogènes. Elles sont dites non supervisées car les classes ne sont pas définies *a priori*.

Defossez (148) a représenté les trajectoires temporelles des patientes atteintes de cancer du sein, en attribuant à chaque jour une lettre décrivant une étape thérapeutique : C pour chimiothérapie, R pour radiothérapie, etc. Le parcours d'un patient est donc une chaîne de caractères. L'application d'une méthode permettant de calculer la distance entre deux chaînes de caractères a permis à cette équipe de comparer le parcours d'un patient avec le parcours recommandé, et de repérer des groupes homogènes de parcours inattendus, identifiant ainsi des groupes de patients chez lesquels des barrières particulières à la réalisation de soins de qualité doivent être recherchés.

Nuemi (149) a représenté les parcours des patients atteints de cancers du poumon. Ces patients étaient regroupés *a priori* selon la séquence des établissements qu'ils fréquentaient. Dans ces groupes *a priori*, les variables cliniques, socio-démographiques, et de parcours, étaient représentées par des diagrammes en barres. Pour chaque groupe *a priori*, l'ensemble de ces diagrammes en barre était appelé « table de données symbolique », et la procédure de classification non supervisée était appliquée sur ces tables de données symboliques, produisant ainsi des groupes *a posteriori* homogènes en terme de distribution de variables. Cette méthode permet de repérer quels types de patients présente quels types de parcours.

Jay (150) a représenté les parcours de patientes atteintes de cancers du sein par l'analyse de concepts formels. Cette méthode, appliquée aux motifs d'hospitalisation et comorbidités relevées dans le PMSI, permet de mettre en évidence la structure hiérarchique qui les relie, en s'affranchissant du bruit de fond inhérent à toute base de données en vie réelle. Par exemple, on met en évidence l'existence de patientes ayant à la fois un cancer in situ et un cancer invasif parmi les patientes ayant un cancer invasif. Un arbre de régression peut ensuite être appliqué dans l'objectif de modéliser l'impact des concepts formels sur une variable dépendante, par exemple le coût des parcours.

Ces méthodes sont complexes, et sont pour l'instant essentiellement appliquées aux patients suivis pour cancers, dont les épisodes de soins sont facilement identifiables et les parcours très standardisés.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée à proposer une méthode de description des parcours de soins des patients IC.

3.5.2. Les classifications ascendantes hiérarchiques sur composantes principales

L'analyse en composantes principales (ACP) est la base des méthodes d'analyse descriptive multivariée mises au point dans les années 1970. Il permet de décrire une population pour laquelle nous avons des variables dont certaines sont très corrélées entre elles, sans avoir à choisir a priori entre ces variables. Il convertit l'ensemble des variables d'origine, partiellement corrélées, en un ensemble de variables appelé composantes principales ou axes, qui sont des combinaisons linéaires des variables d'origine. Les composants ont deux caractéristiques : premièrement, toutes les composantes sont indépendantes les unes des autres, contrairement aux variables d'origine ; deuxièmement, la première composante a la plus grande valeur propre – c'est-à-dire la plus grande variance –, suivie de la seconde composante, et ainsi de suite jusqu'à ce que toute la variance de la population soit représentée.

Les relations des axes et des variables d'origine sont données numériquement par une matrice de corrélation et graphiquement par des cercles de corrélation, dont les axes sont les composantes, et sur lequel les variables d'origine sont représentées par des vecteurs. Lorsque cela est pertinent sur le plan clinique, on peut donc attribuer une signification clinique à une composante à partir de la signification des variables d'origine qui sont fortement corrélées avec cette composante. De façon pragmatique, en interprétant ces axes, on peut dire (a) quelles variables sont les plus importantes pour décrire la population (b) quelles variables d'origine sont fortement corrélées entre elles et (c) quelles variables d'origine sont essentiellement indépendantes les unes des autres.

Les premiers de ces axes ont également deux avantages, qui leur permettent d'être utilisés à la place des variables d'origine pour repérer des groupes de patients homogène. D'abord, parce que les premiers axes concentrent la variance des variables qu'ils représentent, et qui sont les variables qui ont le plus de variance, ils ont un pouvoir d'explication élevé. Deuxièmement, en « résumant » un groupe de variables, ils sont moins sujets au bruit informationnel et sont donc plus stables. De plus, les derniers axes, qui représentent une petite quantité de variance, peuvent eux-mêmes être considérés comme un bruit informationnel. Il est donc classique de retenir les premiers axes d'une ACP pour réaliser la classification des patients. Le nombre d'axes à retenir peut être déterminé par plusieurs règles, les deux plus classiques étant une méthode graphique, la « règle du coude », qui utilise un graphe appelé « éboulis des valeurs propres », et une méthode numérique, qui consiste à retenir les axes permettant d'atteindre 70% de la variance totale.

Une méthode analogue a été développée pour les variables qualitatives : l'analyse des correspondances multiples (ACM). Cette méthode s'utilise et s'interprète de la même manière que l'ACP.

La classification ascendante hiérarchique (CAH) est une méthode classique de classification non supervisée, c'est-à-dire dont les groupes ne sont pas déterminés *a priori* par une variables donnée. De plus, elle ne nécessite pas la détermination d'un certain nombre de groupes *a priori*. Cette méthode repose sur une boucle, qui va progressivement agréger les groupes les plus proches. Elle nécessite la

définition d'une distance entre les points – généralement la distance euclidienne –, et le choix d'une méthode d'agrégation. La méthode d'agrégation est la définition du point représentant un groupe ; en effet, si la distance entre deux points est unique, la distance entre deux groupes peut être définie comme la distance entre les deux individus les plus proches, ou entre les deux individus les plus éloignés ... Ces différentes méthodes aboutissent à des partitions parfois très différentes. Généralement, on choisit la méthode d'agrégation de Ward, qui définit la distance entre deux groupes comme la distance entre les deux centres de gravité, et permet de maximiser l'inertie inter-classe. Ces choix étant fait, l'algorithme commence en définissant les observations elles-mêmes comme les groupes, et commence une boucle en deux étapes : calcul de l'ensemble des distances, et fusion des deux groupes les plus proches. Chaque étape de l'algorithme fournit une partition de la population en groupes homogènes (faible variabilité intra-groupe) différentes des autres (forte variabilité inter-groupe). Ces partitions sont emboîtées les unes dans les autres, expliquant que cette méthode soit qualifiée de « hiérarchique ». Ces partitions sont représentées graphiquement par un arbre (dendrogramme), où la hauteur de la branche représente la distance entre les groupes ; par conséquent, l'utilisateur voit immédiatement quelles partitions ont un pouvoir discriminant élevé. Si plusieurs partitions ont un pouvoir discriminant similaire, le choix final est conduit par la pertinence clinique de ces partitions.

Le choix du nombre de groupes étant fait, il est possible de refaire la CAH, en ajoutant à la fin un étape de stabilisation de la classification par une méthode des k-means. La méthode des k-means est une méthode de classification non supervisée, nécessitant la définition *a priori* d'un nombre n de groupes. Elle repose également sur un algorithme d'agrégation en boucle, qui, contrairement à la CAH, est descendant : il ne part pas des observations, mais des centres de gravité des groupes, et agrège progressivement les observations aux groupes. La méthode est initialisée par un nombre n de points aléatoires, représentant les n centres de gravité des n groupes, et la boucle contient deux étapes : calcul de l'ensemble des distances des observations à chacun des centres de gravité, et agrégation du point le plus proche de chaque groupe à ce groupe.

La description d'une population par ces méthodes termine généralement par une description des variables d'origine dans les groupes définis par la CAH, afin de donner une interprétation clinique à ces groupes.

L'avantage de ces méthodes est leur grande souplesse, qui leur permet de s'adapter à de nombreuses questions de recherche. Comme nous l'avons vu, les parcours de soins des patients IC sont très variables, d'abord en fonction des comorbidités et de l'état général du patient, mais aussi en fonction de la forme d'IC et de la tolérance au traitement, caractéristiques difficiles à recueillir. Il est donc absolument nécessaire de décrire les parcours de soins de manière conjointe à la description des caractéristiques cliniques, si l'on veut juger de leur pertinence. Les méthodes de classification non supervisées permettent de faire cette description conjointe, sans *a priori*, ce qui nous semble être un point de départ pertinent pour obtenir une description utile des parcours de soins des patients IC.

4. Travaux de thèse

4.1. Objectif

L'objectif de cette thèse est de proposer une méthode de description simple des parcours de soins des patients IC, en France, et d'évaluer si les enseignements apportés par cette description peuvent se traduire par des propositions concrètes pour la pratique clinique ou la santé publique. Pour répondre à cet objectif, nous exploitons deux bases de données. La première est la base SNIIRAM du Languedoc-Roussillon, qui a permis d'étudier les parcours hospitaliers et ambulatoires. La deuxième est une base de données clinique intra-hospitalière monocentrique, recueillant des variables de parcours et des variables de qualité des soins, qui permet d'étudier en même temps les parcours de soins et leur objectif intermédiaire qu'est la qualité des soins.

4.2. Premier article

4.2.1. Title

The intensity of primary care for heart failure patients: a determinant of readmissions? The CarPaths Study: a French region-wide analysis

Claire Duflos (MD), Economic evaluation unit at Montpellier teaching hospital, Montpellier, France, and PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM U1046, CNRS UMR 9214, 34295 Montpellier

Kamila Solecki (MD), Department of Cardiology, Montpellier teaching hospital, Montpellier, France.

Laurence Papinaud (MD), Information Systems Unit at the Regional medical office of Assurance Maladie, Montpellier, France

Vera Georgescu (PhD), Economic evaluation unit at Montpellier teaching hospital, Montpellier, France.

François Roubille (MD, PhD) Department of Cardiology, Montpellier teaching hospital, Montpellier, France, and PhyMedExp, University of Montpellier, INSERM U1046, CNRS UMR 9214, 34295 Montpellier cedex 5.

Gregoire Mercier (MD, PhD) Economic evaluation unit at Montpellier teaching hospital, Montpellier, France, and MACVIA-LR: Fighting Chronic Diseases for Active and Healthy Ageing (Reference Site of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing)

4.2.2. Abstract

Background

We aimed to classify patients with heart failure (HF) by the style of primary care they receive.

Methods and results

We used the claim data (SNIIRAM: Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) of patients living in a French region. We evaluated three concepts. First, baseline clinical status with age and Charlson index. Second, primary care practice style with mean delay between consultations, quantity of nursing care, and variability of diuretic dose. Third, clinical outcomes with death during follow-up, readmission for HF, and rate of unforeseen consultations. The baseline clinical status and the clinical outcomes were included to give an insight in the reasons for, and performance of, primary care practice style. Patients were classified using a hierarchical ascending classification based on principal components. A total of 2,751 patients were included in this study and were followed for a median of 22 months. The mean age was 78 y (SD : 12); 484 (18%) died, and 818 (30%) were readmitted for HF. We found three different significant groups characterized by their need for care and the intensity of practice style: group 1 (N=734) was "low need-low intensity"; group 2 (N=1,060) was "high need-low intensity"; and group 3 (N=957) was "high need-high intensity". Their readmission rates were 17%, 41% and 28%, respectively.

Conclusions

This study evaluated the link between primary care, clinical status and main clinical outcomes in HF patients. In higher need patients, a low-intensity practice style was associated with poorer clinical outcomes.

Keywords

Heart failure; Readmissions; Primary care; Care pathways; Cohort study

4.2.3. Introduction

Heart failure (HF) affects 1–2% of the general population and 10% of Western inhabitants older than 75 y (51), and it is associated with increased levels of morbidity and mortality, decreased quality of life and increased costs (151). HF patients are particularly vulnerable to readmission; all-cause readmission rates have been reported as between 5.6% after 30 days and 45% after one year (152,153).

The current proposed theoretical framework for determinants of readmission includes health policy, patient-level factors (age, ethnicity, health status and socioeconomic resources (154)), in- and outpatient access to and quality of care, and interfaces between actors (155,156), which included

organizational factors such as transitional care interventions and continuity of care (114). The extent of the impact of these determinants is related to pathology (157); HF is an ambulatory care-sensitive condition (158). Avoiding these admissions by improving the access to and effectiveness of primary care could result in a substantial decrease in costs and could enhance patient outcomes (159).

More precisely, the access to outpatient care has been measured by the density of primary care physicians and nurses and by the number and frequency of general practitioner (GP) visits (87). Among studies assessing the role of primary care features, ecological analyses are prone to bias (160), and patient-level studies have yielded inconsistent results, possibly because they do not take into account the content of primary care. Indeed, this content depends on practice style (161) and should be adapted to the patient's health status. In France, where HF is the leading cause of potentially avoidable hospitalizations, the primary care system allows high variations of practice styles, even in local settings. Primary care is mainly delivered by self-employed physicians in the ambulatory care sector. A semi-gatekeeping role, played by GPs, is driven by financial incentives but is not required by law. Hence, the weak coordination between GPs, specialists and hospitalists is regarded as a major weakness of the system. Some programs aiming to improve community care for patients with HF took place in recent years but failed to perpetuate and spread, such as the ICALOR network (Insuffisance Cardiaque en LORraine) (133), or were not properly assessed for efficiency, such as the nation-wide Prado scheme (162).

Nevertheless, the interest in this subject has not decreased, and clinical trials are currently ongoing to address the interest of new devices and organizations for the follow-up of patients with HF (163,164). An accurate analysis of the efficacy of different practice styles could help to determine the link between primary care and potentially avoidable hospitalizations for HF. This might be used to modify guidelines, to improve medical training, to organize care pathways, and to monitor the impact of these interventions. To date, evidence regarding the impact of primary care practice style is scarce, especially in the French context.

The aim of this study was to evaluate the possibility of classifying patients with HF based on three concepts: baseline clinical status, practice style, and clinical outcomes. Importantly, this classification was built without any predefined conditions or associations to obtain a statistically relevant classification, which we assume to be complementary to the usual clinically relevant classifications.

4.2.4. Methods

4.2.4.1. Data Sources

We used the French national mandatory health insurance database (SNIIRAM), which contains in- and outpatient claim data for all patients and all payers.

4.2.4.2. Population

We included all adult patients of the Languedoc-Roussillon region (LR region, 2.7 million inhabitants) who had a first hospitalization for HF in 2012 (index hospitalization). Heart failure was defined using the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10), diagnostic codes for hospital discharge data (165). We excluded patients who had a previous hospitalization for HF in the two years preceding the index one (2010–2011), who died during the index hospitalization, or who had less than one year of follow-up. This last exclusion criterion has two advantages. First, it prevents any bias induced by patients dying during the early post-hospitalization phase, when the follow-up by the GP has a lesser impact. Second, it allows us to compute reliable practice style variables, and to include the null values in our analyzes.

4.2.4.3. Variables

Patient variables were age, sex, Charlson index (166) (number of comorbidities), recipient of “Couverture Maladie Universelle complémentaire” or “Aide Médicale d’Etat” (CMUc or AME; government health insurance programs for individuals with limited financial resources), and deprivation index at the ZIP code level (“commune” in French) (167). This index follows a normal distribution, and high values denotes deprived areas. It incorporates the percent of blue collar workers, the percent of graduates of high school, the percent of unemployed people, and the median household income. It is routinely computed by the French National Institute of Statistics and Economic Studies.

We described practice style with visit patterns and medication use patterns. Visit patterns included the following: the delay between discharge from the index hospitalization and the first scheduled GP visit (delay to first GP visit); the mean delay between two GP visits (GP mean delay); the delay between the discharge of the index hospitalization and the first scheduled cardiologist visit (delay to first cardiologist visit); the mean delay between two cardiologist visits (cardiologist mean delay); and the percentage of days with at least one nurse home visit (nursing care index). Medication use patterns included two variables: first, the coefficient of variation of daily loop diuretic intake (diuretic variability), as it could reflect treatment adaptation, performed both by the HF specialist or the GP; and second, the delay to the discontinuation of a therapeutic class of long-term HF treatment. Three classes of long-term treatment were considered as follows: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (ACE-I/ARB), beta-blockers (BB), and mineralocorticoids receptor antagonists (MRA). These 3 classes of drugs were chosen because they all reduce mortality when appropriately administered; in 2012, ACE-I/ARB and BB were recommended in the latest guidelines, whereas there was sufficient scientific evidence to recommend MRA in NYHA 3 patients, as this was included in the guidelines of 2012. A patient was considered to need one of these classes if it was dispensed within 42 days after the index hospitalization. After this first dispensation, we tracked all subsequent dispensations of any medication in this class; if the n-th dispensation occurred more than 42 days after the (n-1)-th dispensation, the (n-1)-th dispensation was defined as the date of discontinuation of this class. This threshold was graphically chosen on the histogram of inter-dispensations delays as the breaking point of the slope between frequent and rare delays. The delay to treatment discontinuation was finally computed after the earlier date among the dates of discontinuation for ACE-I/ARB’s, BB’s, and MRA’s.

Clinical outcomes included the number of readmissions for HF (HF readmissions), all-cause deaths, and percentage of unforeseen medical contacts (unforeseenness index). The denominator of this index was all hospitalizations and medical visits, and the numerator was emergent hospitalizations, emergency room visits, and emergent or out-of-schedule fee-for-service medical visits. The latter were defined by extra fees for visits between 8 P.M. and 8 A.M., between noon on Saturday and 8 A.M. on Monday, and on public holidays for which physicians could bill patients.

4.2.4.4. Statistical analysis

We designated groups of patients using a hierarchical ascendant classification (HAC) based on principal components analysis (PCA) (168). This cluster analysis discerns patterns and creates groups that have similar characteristics across clustering variables, which are the quantitative variables that had less than 10% missing data. Such methods are widely used in varied sciences (economics, climatology, genomics ...) and have already been successfully used to analyze claim data (150) and to classify physician practice styles (161).

The PCA is the basis of multivariate descriptive analysis methods developed in the 1970's. It allows describing a population for which we have partially correlated variables, without needing to choose a priori between these variables. It converts the set of original variables, which are partially correlated, into a set of variables called principal components, or axes, which are linear combinations of the original variables. The components have two characteristics: first, all components are independent from each other; second, the first component has the highest variance, followed by the second, and so forth, until the whole variance of the population is represented. The relations of axes and original variables are displayed numerically by a correlation matrix and graphically by correlation circles; whenever clinically relevant, one can therefore attribute a clinical meaning to an axis from the meaning of the original variables that strongly correlate with it. The most interesting means to display the percentages of variance of each axis is a scree plot. Pragmatically, by interpreting these axes, one can tell (a) which variables are the most important for describing the population (b) which the original variables are strongly correlated with each other and (c) in which the original variables are mostly independent of each other.

These axes also have two advantages, which allow them to be used instead of the original variables to sort the population into clusters. First, because an axis concentrates the variance of the variables that it represents, it has high explanation power. Second, by "summarizing" a group of variables, it is less prone to basal noise and therefore is more stable. Moreover, the last axes, which account for a small amount of variance, can themselves be considered as basal noise. Therefore, as classically performed, we applied our clustering method on the first axes of the PCA. The number of clustering axes was chosen according to the 70% criterion, which recommends keeping enough axes to attain 70% of the total variance.

We chose an HAC, because it is a classical clustering method that does not require the determination of a number of clusters a priori. This method starts with clusters defined as the observations themselves. Then, the closest clusters were merged by means of a serial algorithm. Each step of the merging algorithm provided a partition of the population into homogeneous clusters (low within-variability) that were different from the others (high between-variability). These partitions are

displayed graphically on a tree diagram, where the height of the branch represents the distance between the clusters; therefore, the user sees at once which partitions have a high discriminative power. If several partitions have a similar discriminative power, the final choice is led by the clinical relevance of these partitions.

Finally, all original variables were described in the resulting groups. Clinically relevant differences between groups were tested with Student's t-test for quantitative variables and with a chi-squared test for qualitative variables.

4.2.5. Results

4.2.5.1. Summary of results

Population Characteristics

In total, 5,851 patients residing in the LR region were admitted for HF in 2012. Among them, 437 were excluded because they were less than 18 years old or because they died during the index stay, 893 were excluded because they had an HF hospitalization during the two preceding years, and 1,780 were excluded because their follow-up was shorter than 1 year (**Fig 4**). Finally, 2,751 patients were included in the analysis, representing 47% of all patients hospitalized for HF in 2012 in the LR region. Population characteristics are described in **Tables 18 and 19**. The mean age was 78; 34% of patients had a Charlson index of 1 (i.e., only their HF), and 29% had a Charlson index of 2. During the mean follow-up time of 22 months, 18% of the patients died, and 70% were never readmitted for HF.

Figure 4 : Flow diagram of the Carpaths Study

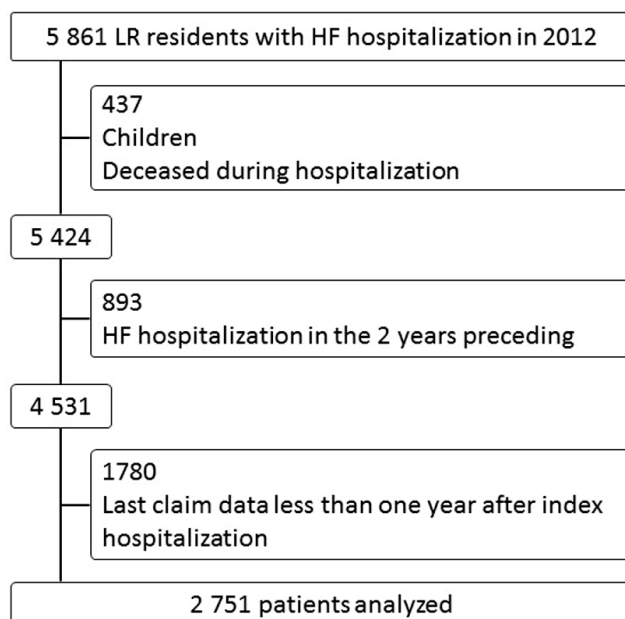


Table 18 : Population characteristics of the Carpaths Study (quantitative variables)

Variable	N	Mean	StD	Min	Median	Max
Follow-up time (m)	2,751	21.7	4.2	12	21.7	33.5
Age (y)	2,751	78.31	11.82	19.46	81.13	101.47
Deprivation index	2,541	0.4	0.63	-2.52	0.5	1.96
Delay to 1st GP visit (d)	2,433	18.64	36.74	0	7	559
Delay to 1st cardiologist visit (d)	855	84.05	124.33	0	36	744
Mean GP delay (d)	2,606	32.89	29.41	0	25.82	532
Mean cardiologist delay (d)	609	134.35	110.5	0	110.25	651
Unforeseenness index	2,751	6.66	9.26	0	4.35	100
Nursing care index	2,328	35.03	41.07	0.11	10.05	100
Diuretic variability	2,458	73.07	40.89	0	64.33	248.38
Delay to treatment discontinuation (d)	1,689	149.47	154.9	0	94	765

N: number; StD: Standard Deviation; d: day; m: month; y: year.

Table 19 : Population characteristics of the Carpaths Study (qualitative variables)

Variable	N	Column %	
Death during follow-up	484	18	
Sex (male)	1,375	50	
CMU / AME*	130	5	
HF Readmission	None	1,933	70
	One	524	19
	At least 2	294	11
Charlson index	1	937	34
	2	808	29
	3	507	18
	4	267	10
	5 or more	232	8

* Government health insurance programs for individuals with limited financial resources

PCA

The PCA showed that a high age, a high nursing care index and a low GP mean delay were positively linked together, and they were independent of the unforeseenness index. Delay to first GP visit was correlated with both groups of variables. Diuretic variability and delay to treatment discontinuation were independent. Detailed results are displayed in Supplementary Appendices S1.

HAC

The HAC was performed on the first 5 axes, which represented 70% of the variance. A 3-cluster solution provided the most descriptive power for the data (**Fig 5**). Variables for the groups are described in **Table 20**. Patients were not evenly distributed across the groups: only 27% of the total ended up in group 1, whereas more than a third (36% and 39%) were in each of groups 2 and 3, respectively. The groups are represented on the three first axes of the MCA (**Fig 6**). Most of the variables followed a similar pattern with relatively similar values in groups 2 and 3 and values in group 1 that were far from the means. For example, the mean age was 67 y, 82 y and 83 y in groups 1, 2, and 3, respectively. The other variables had relatively similar values in groups 1 and 3 or had different values in each group.

Figure 5 : Hierarchical ascendant classification tree of the Carpaths Study

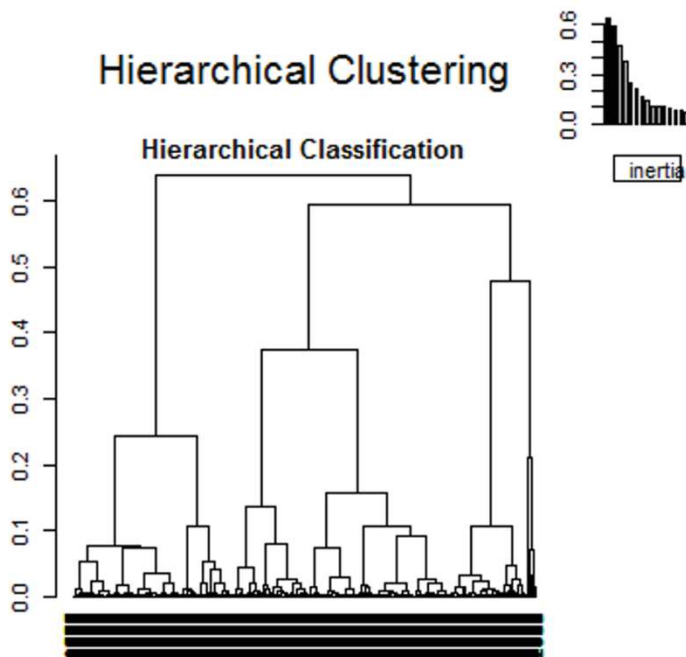


Figure 6 : Scatter plot of individuals in the first two plans of the MCA of the Carpaths Study

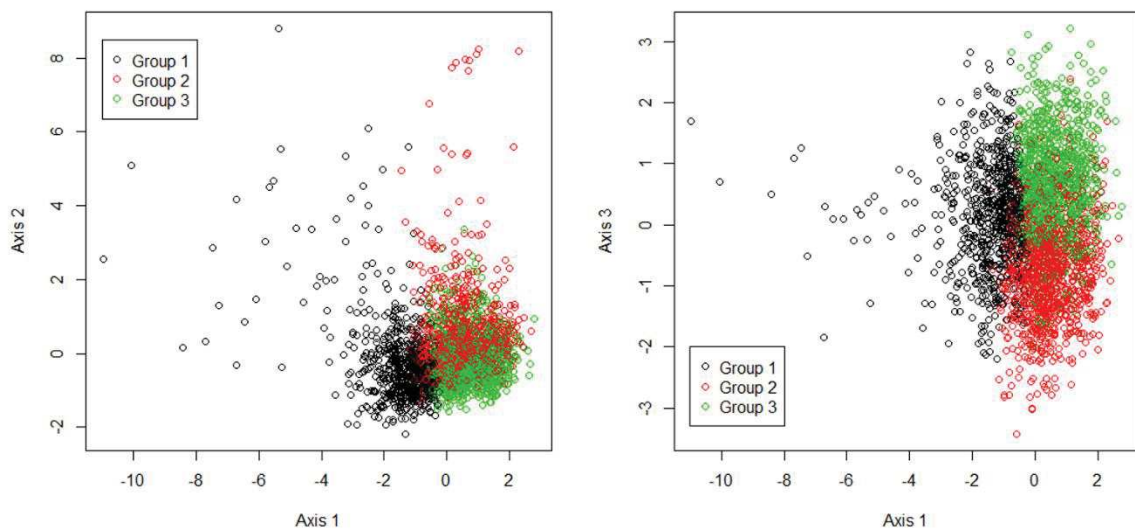


Table 20 : Group characteristics of the Carpaths Study

	Group 1 N = 734	Group 2 N = 1,060	Group 3 N = 957
*Age (y)	66.84 (12.66)	81.98 (8.74)	83.05 (7.47)
*Deprivation index	0.34 (0.64)	0.38 (0.64)	0.48 (0.59)
*Delay to 1st GP visit (d)	33.4 (61.08)	14.95 (22.43)	11.91 (17.5)
Delay to 1st cardiologist visit (d)	89.03 (136.26)	73.86 (106.21)	89.23 (127.69)
*Mean GP delay (d)	53.52 (46)	26.29 (14.38)	24.18 (12.8)
Mean cardiologist delay (d)	129.41 (107.47)	142.84 (122.8)	131 (99.01)
*Unforeseenness index	5.02 (6.01)	8.16 (12.47)	6.25 (6.46)
*Nursing care index	6.56 (15.18)	35.3 (39.92)	53.94 (43.12)
*Diuretic variability	58.28 (33.74)	72.98 (42.16)	83.56 (40.96)
*Delay to treatment discontinuation (d)	144.54 (146.15)	438.77 (153.7)	117.58 (120.9)
Death	55 (7)	221 (21)	208 (22)
Sex (male)	490 (67)	494 (47)	391 (41)
CMU / AME †	76 (10)	26 (2)	28 (3)
HF Readmission			
None	612 (83)	630 (59)	691 (72)
One	87 (12)	265 (25)	172 (18)
At least 2	35 (5)	165 (16)	94 (10)
Charlson index			
1	307 (42)	336 (32)	294 (31)
2	208 (28)	308 (29)	292 (31)
3	126 (17)	205 (19)	176 (18)
4	47 (6)	110 (10)	110 (11)
5 or more	46 (6)	101 (10)	85 (9)

Values are the mean (std) for quantitative variables or number (column percent) for qualitative variables.

* Active variables (used to perform the clustering method)

† Government health insurance programs for individuals with limited financial resources

4.2.5.2. Interpretation of results

Group 1. Group 1 patients were mainly characterized by their age, which was, on average, 15 years younger than the two other groups ($p < 10^{-15}$); their Charlson index was also lower ($p < 10^{-7}$). They received less general care (long GP visit delays and low nursing care index, all $p < 10^{-14}$) but not less cardiologist care ($p \approx 0.40$) as the other groups of patients, and their diuretic delivery was less variable ($p < 10^{-15}$). Thus, group 1 was described as “low need - low intensity of care”. Finally, they had fewer unscheduled visits ($p < 10^{-11}$) and HF readmissions ($p < 10^{-35}$).

Groups 2 and 3. The second and third groups of patients were comparable in terms of age and Charlson index, which were both higher than for group 1 and denoted more medical needs. Group 2 differed from group 3 by its lower quantity of general care and lower diuretic variability ($p \leq 0.001$). On this basis, group 2 was described as “high need - low intensity” and group 3 as “high need - high intensity”. Interestingly, although ages or comorbidities were not significantly different between groups 2 and 3,

patients in group 2 had a higher rate of unforeseen medical contacts and HF readmissions compared with group 3 ($p < 0.0001$).

4.2.5.3. Validation of results

As no independent data set was available, we randomly split our data set in two groups, and replicated the HAC on each one. This analysis is reported in Supplemental Material S2. It supports our main results.

4.2.6. Discussion

4.2.6.1. Findings

In this study, an exploratory approach was taken to describe the primary care management of HF patients in a French region. The description focused on three concepts: baseline clinical status, practice style, and clinical outcomes. We found significant differences in primary care management among the HF patients. Group 1 exhibited less medical need and lower intensity of care; patients in groups 2 and 3 had more medical needs but differed in terms of intensity of care and clinical outcomes. The results suggested that these three concepts mattered in describing separable and homogenous HF patient groups, and they were sufficient to determine meaningful groups. Importantly, this approach allowed discrimination of three different groups with significantly different medical needs and intensity of care, which could help practitioners manage patients better and could help the health care system in counterbalancing discrepancies.

Practice style results from numerous individual choices made by physicians, patients, and from the meeting of these choices. These choices are unobservable in claims data and may depend on preferences, opportunities and constraints (169,170). We characterized practice style by visit delays (first post-discharge visit or mean interval with the GP or cardiologist separately), nursing care index, diuretic variability, and delay to treatment discontinuation. These variables mainly represented the intensity of practice and are practical measures used in health system monitoring (171). The “high responsibility” and “low responsibility” practice patterns, as described by McGrail (161), were partly defined by such variables.

Low intensity can be explained by two very different causes: a low medical need or a lack of mandatory care. To address this question, these variables were interpreted in light of baseline clinical status and clinical outcomes. The size of the imbalance of clinical outcomes and of medical need in group 1, comparatively with the other two (absolute risk of death and absolute risk of HF readmission: + 15% in groups 2 and 3 versus in group 1, $p < 10^{-35}$), suggested that medical need was the most important explanatory factor for clinical outcomes in our population. Furthermore, the difference between groups 2 and 3 (absolute risk of HF readmission: + 10% in group 2 versus group 3, $p < 0.0001$), in spite of similar medical need, could be attributed to the differences in practice style.

4.2.6.2. Clinical Practice and Clinical Research implications

All our findings taken together suggested new research questions to find the optimum effect of practice intensity on clinical outcomes. In the present population with HF, the main medical cause for diuretic variability may be the treatment of acute HF. In particular, in the group 3, which receives a high intensity practice style, the high variability could denote frequent adaptations of the diuretic dose to congestive symptoms. May this explanation be confirmed by an ad hoc designed study, this variable could be included in measures of the reactivity of the primary care system, and help to explore the role of this reactivity in clinical outcomes.

We could not grade the severity, know the etiology, or describe the precise management of HF because the data were not available; i.e., particularly, the NYHA, the natriuretic peptides, the ejection fraction, the context of the interventional cardiological act or heart surgery, patient education and rehabilitation. These data would certainly have led to a more precise clustering. But because of the descriptive nature of our analysis, our results remain valid. This analysis would need to link clinical research data with claim data.

4.2.6.3. Policy and Health Services Research implications

The supply in primary care is an important question in Health Services Policy. In our study, the problem is the low intensity of care. This could be linked to a low primary care supply, or to an inefficient use of a sufficient supply. A geographical refining of our results could help discriminate these two situations. This could help to choose between Health Policy fostering a better organization of care where the primary care supply is high, and development for instance of telemedicine where the primary care supply is low.

The effectiveness of primary care depends on opportunities and constraints, such as supply (87), geographical proximity (172), and financial ability (87), but also on its organization (155). The latter is described through continuity of care (173), practice style (161) and now through practice intensity, but it probably covers far more elements. Three questions should be addressed. First, how to measure the specific performance of primary care – for example, could we measure its ability to early diagnose an acute HF? Second, which constraints, opportunities, and preferences, determine this performance? Third, which health policies could influence these elements?

4.2.6.4. Discussion of methods

We choose to perform a multivariate descriptive analysis; this type of statistical analysis is rarely used in clinical and epidemiological research and has two major advantages. First, the crucial point is that a multivariate descriptive analysis avoids defining an a priori causal model, by contrast to a classical method, i.e. a multivariate regression model, which requires one. In our research question, it would be difficult to build a conceptual framework that is simple enough to compute a regression model: 1/ logical links between variables are complex; 2/ the concepts we aimed to study needed several

variables to be described. The second advantage of our method is that it gave quantitative insight into the relevant and homogenous patients groups, which is important for a public health decisions.

We defined our variables considering the entire study period. In other words, this was a transversal study, in which we could not assume temporality between the variables. We made this choice for two reasons. First, as explained above, as we did not want to assume causal links, we did not need to control the temporality of the variables. Second, we needed a long period to define stable practice style variables. With a median study period of only 22 months, the definition of temporally ordered variables would have led us to censor a large part of our data. We thought that such a choice would greatly impair the internal validity of the study.

Patients who had been hospitalized for HF during the two preceding years or were followed-up for less than 1 year were not included. Hence, patients in the study sample might have a less severe HF than the general hospitalized HF population, and these results should not be transferred to the most severe group of patients. We chose these inclusion criteria to select patients with data available for analysis, as well as patients who were newly treated in a hospital setting for HF, to depict a global population as homogeneous as possible, and to enable us to distinguish consistent profiles. Quantitatively, our study population represented only half of all patients hospitalized for HF. This weakness is shared by recent studies assessing practice style features (174).

A more stringent problem was the patients who were never hospitalized and were therefore invisible to our data collection procedure. In the severity continuum of the disease, little is known about the ability of a hospitalization to correctly indicate a more serious status compared to the basal status. Therefore, it is difficult to evaluate the selection bias driven by this feature of our data.

Claims data contain medication dispensation; however, this is only a proxy of medication intake. In our case, the therapeutic classes of interest were not dispensed over-the-counter, so the measurement bias could have only overestimated the actual intake.

The distinction between HF with a reduced or preserved ejection fraction is an important clinical feature regarding the recommended long-term treatment, and it was not registered in our database. Indeed, the ICD-10, currently used in France, does not describe various HF features. However, the potential classification bias was evenly shared among patients and could only weaken our results. We attempted to partially overcome this problem by considering the proxy of the hospital prescription (i.e., the first prescription after discharge) as the recommended treatment.

We were interested in the discontinuation of long-term treatment because it is a known cause of cardiovascular events (175). Unfortunately, our results were not consistent with other variables; our discontinuation delay might not have correctly measured the concept of persistence. This could be due to excessive simplification of a complex therapeutic strategy, as we aimed to include all therapeutic classes in our variables.

These inconveniences were balanced by major advantages including the ability to analyze an exhaustive population, without volunteering bias, during a long period, and with a nearly null rate of lacking data. Therefore, it is currently the best database for studying the features of primary care delivery. In the future, our results will need to be confirmed and developed by studies integrating other measures such as clinical severity, etiology, local health care supply, and preferences of actors. Such

empirical studies should be conducted simultaneously with the development of a conceptual framework for the performance of primary care.

4.2.7. Conclusion

This study shed light on the role of primary care practice styles in the management of patients with HF. In higher need patients, a low-intensity practice style seemed associated with poorer clinical outcomes.

Hence, pursuing the efforts of front-line specialized networks, several measures may be taken to improve outpatient care, such as financial incentives to promote an effective multidisciplinary preventive follow-up, secure and pragmatic tools to permit easy data sharing between stakeholders, and educational programs to teach health professionals how to use these opportunities.

Furthermore, we strongly advocate that additional research should be conducted on the “physiology” of primary care.

4.3. Choix des points à explorer dans le deuxième article

Ce premier article a montré qu’une méthode de classification classique permet de mettre en évidence des groupes homogènes de patients, avec une bonne stabilité, et une bonne capacité à représenter les enjeux actuels de l’organisation des soins. Cette étude a été réalisée à l’échelle d’une région entière, avec des données de granularité moyenne. L’interprétation de ces résultats nécessite cependant d’accepter des hypothèses sur le type de population clinique présente dans ces groupes de patients, que l’on n’a caractérisés que par l’âge et le score de Charlson. Il nous a donc semblé nécessaire d’évaluer si le même type d’analyses était possible dans une base de données cliniques hospitalières, avec un nombre de patients plus réduit et des données cliniques plus fines. Le cas échéant, ces résultats confirmeraient nos interprétations cliniques, et permettraient d’éclairer le parcours de soins hospitalier. En effet, on se rappelle que l’hospitalisation est une étape importante du parcours de soins d’un patient IC, durant laquelle de nombreuses procédures diagnostiques et modifications thérapeutiques peuvent être proposées. Cette étape mérite donc d’être étudiée en tant que telle.

4.4. Deuxième article

4.4.1. Title

Hospitalization for acute heart failure in the elderly: the in-hospital care pathway predicts the risk for one-year readmission

An observational study, Paris, France

Claire Duflos^{1,2}, Pénélope Troude³, David Strainchamps¹, Christophe Ségouin³, Damien Logeart⁴, Grégoire Mercier^{1,5}

¹ Medico-Economic Research Unit, Medical Information Department, Universitary Hospital of Montpellier, France

² PhyMedExp, U1046, INSERM, Montpellier, France

³ Public Health Department, Universitary Hospital Saint-Louis – Lariboisière – Fernand-Widal, AP-HP, Paris, France

⁴ Cardiology Department, Universitary Hospital Saint-Louis – Lariboisière – Fernand-Widal, AP-HP, Paris, France

⁵ CEPEL, University of Montpellier, France

4.4.2. Abstract

Background

In patients with heart failure, some organizational and modifiable factors could be prognostic factors. We aimed to assess the association between the care pathway during hospitalization for acute heart failure and the risk of readmission.

Methods and Results

This retrospective study included all elderly patients who were hospitalized for acute heart failure at the Universitary Hospital Lariboisière (Paris) during 2013. We collected the wards attended, length of stay, admission and discharge types, diagnostic procedures, and heart failure discharge treatment. The clinical factors were the specific medical conditions, left ventricular ejection fraction, type of heart failure syndrome, sex, smoking status, and age. Consistent groups of care pathways were built using an ascending hierarchical clustering based on a primary components analysis. The association between the groups and the risk of readmission at 1 month and 1 year (for heart failure or for any cause) were measured via a count data model that was adjusted for clinical factors. This study included 223 patients. Associations between the in-hospital care pathway and the 1 year-readmission status were studied in 207 patients. Five consistent groups were defined: 3 described expected care pathways in intensive care units, cardiology and gerontology wards, 1 described deceased patients, and 1 described

chaotic pathways. The chaotic pathway strongly increased the risk ($p=0.0054$) of 1 year readmission for acute heart failure.

Conclusion

The in-hospital care pathway was associated with the risk of readmission. Follow-up research projects should aim to describe the processes causing the generation of chaotic pathways and their consequences.

Keywords: heart failure, care pathway, hospital, readmission

4.4.3. Introduction

The prevalence of heart failure (HF) is estimated at 1-2% in Western countries, and its incidence is estimated at 5 to 10 new cases per 1000 person-years (51). The prevalence of HF is increasing, and this phenomenon is explained in part by the aging of the population. HF is responsible for 1-5% of hospitalizations in Western countries (176) and 30% of avoidable hospitalizations (87), and HF remains the leading cause of hospitalization for people over 65 years of age (177). In patients with HF, the incidence of hospitalizations for HF is 12-45% at one year (32,68), and the incidence of all-cause hospitalizations is 63% (68).

Clinical and sociodemographic features are known risk factors for hospitalization: age, sex, comorbidities, number of recent ED visits or hospitalizations, loneliness, and social deprivation measured by income, education, or ZIP code of residence (71,79,103,178,179). Some characteristics of the health care system are also risk factors, especially disparities in access to care (180): the rate of hospitalizations increases with number of and access to general practitioner (GP), number of acute care bed and number of nurses (87,93), and self-reported low access to primary care and satisfaction with primary care (100,102). Practice styles also were associated with the risk of hospitalization including the continuity of care, length of stay, ward's specialty, and discharge hour (74,79,94,99,179). These features can probably explain less assessed risk factors such as adherence to medication (101,105) and clinical features at discharge (73,99,181). These results led the health care providers to propose organizational interventions in the community care setting (72), especially after hospitalizations (94,106,109,114). The impact of the organization on the in-hospital care has been assessed only in a dispersed manner. Until now, the literature has not dwelled on a refined description of the practice styles in hospitals. Are there differences in the minimal set (21) of investigations and medications prescribed for patients with HF in different wards? Are patients often transferred between wards leading to more challenges in the coordination of care?

The main objective of this study was to characterize the main types of intra-hospital pathways for the management of patients in heart failure. The secondary objective was to determine the prognostic value of this typology on the risk of rehospitalization for heart failure at 30 days or 1 year and for all-cause rehospitalization at 30 days or 1 year.

4.4.4. Methods

4.4.4.1. Settings and study design

This retrospective study was carried out in the University Hospital Lariboisière in Paris, France. This hospital houses one of the largest emergency departments (ED) in Paris (60,000 referrals per year), a short stay unit (SSU), and a cardiology ward with an intensive cardiac care unit (ICCU). ICCU typically manages patients with acute heart failure or myocardial infarction during their first days of hospitalization. Patients with cardiogenic shock and multiorgan deficiencies are typically managed in the intensive care unit (ICU). This structure provides basic care for patients within a narrow area (HF) and specialized care for patients in a broader area (HF accompanied by multiorgan deficiencies). In this retrospective, single-center study, a senior physician collected clinical data from the medical charts and the medico-administrative charts of patients of Lariboisière in 2013, and an experienced pharmacy resident collected data regarding their treatment. In accordance with French law, the authors informed the patients of the study and of their right to decline and obtained the authorization to set the database up from the National Committee for Informatics and Liberty (authorization number 1777475 v 0).

4.4.4.2. Patients

All admitted patients classified in the diagnostic-related group (DRG) “heart failure or cardiogenic shock” (04M09) present in the claim data of our hospital in 2013 were assessed for inclusion by a senior physician. The causes for admission were confirmed with clinical data, and only the first hospitalization of the year for each patient was included. We included only patients older than 65 years old because younger patients are rare in this DRG, and age introduces much heterogeneity regarding readmission risk (71). Therefore, excluding young patients was expected to increase the power of our study. Stays shorter than 2 days were excluded because these patients were frequently transferred to other hospitals, preventing us from studying their complete in-hospital pathway.

4.4.4.3. Variables

Regarding patient demographics and global health status, we collected patients’ age, sex, body mass index, current tobacco use, and data related to the following set of comorbidities: high blood pressure (HBP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, renal failure, and atrial fibrillation. We also collected their zip codes and identified the patients living in the Lariboisière’s catchment area.

Regarding cardiac decompensation, we collected the following data: syndrome (acute pulmonary edema, congestive heart failure, cardiogenic shock, or right heart failure), left ventricular ejection fraction (LVEF), and blood level of B-type natriuretic peptide (BNP).

Regarding the in-hospital management of the patients, we collected the realization of an echocardiography, a chest X-ray, a BNP measurement, a creatinemia measurement, and the prescription of loop diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (ACE-I/ARB), and beta-blockers (BB).

Regarding the in-hospital care pathway, we collected the admission type (from home, from the ER, or transferred from another hospital), the discharge type (to home, to another acute care hospital, to a rehabilitation center, or to a long-term care hospital), the number of wards where the patients stayed during his/her hospitalization, and their passage to the SSU, cardiology ward, ICCU, ICU, and geriatric ward. We also collected the length of stay (LOS). Because LOS depends mainly on the clinical status of the patient, we defined a long stay as a LOS in the upper quartile, stratified on the severity of the patient, as graded by the national diagnostic-related groups algorithm. In the four increasing severity groups, the upper quartile of LOS was respectively of 8, 10, 16 and 31 days.

Regarding the outcomes, we collected readmissions in all hospitals for heart failure or any cause within 30 days or 1 year after discharge.

4.4.4.4. Statistical analysis

We designated homogenous groups of patients using a hierarchical ascendant classification (HAC) based on a multiple correspondence analysis (MCA) [22]. This cluster analysis discerns patterns and creates groups that have similar characteristics across clustering variables. Such methods have already been successfully used to analyze claim data [23] and to classify physician practice styles [14] (see Annex for details). To address our principal aim, we used the care pathway and management variables as our clustering variables. There was no missing data for these variables. Then, all descriptive statistics for all variables were generated according to groups in order to show the main types of care pathways existing in this setting and to determine which types of patients are associated with each pathway.

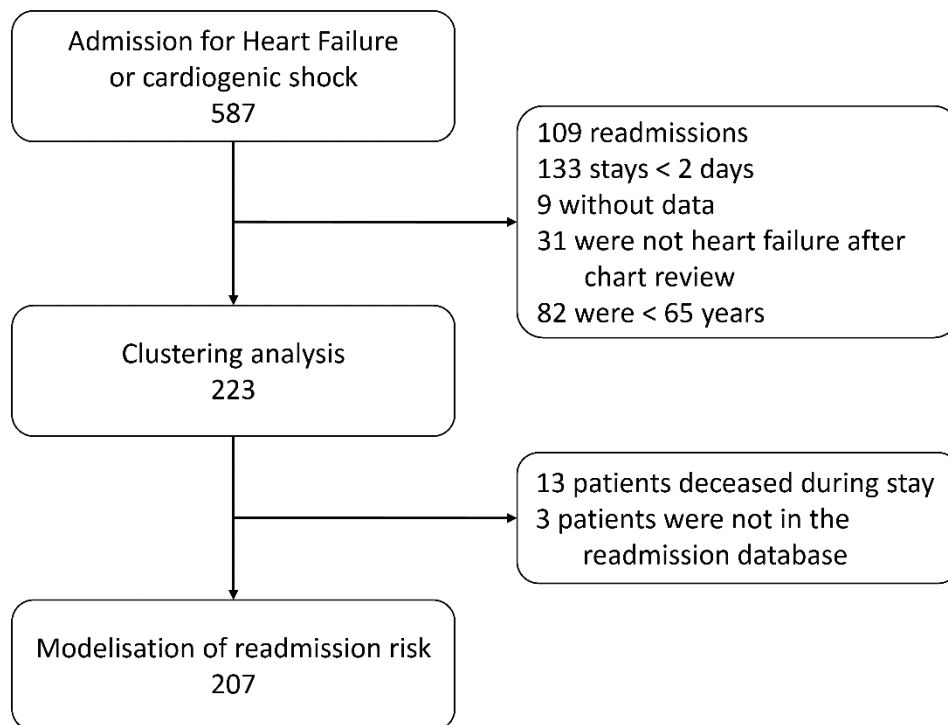
Because our outcomes were in the form of count data, we used negative binomial regression models to test the effect of the care pathway. For potential confounders, all clinical variables were included in the models. We could not include BNP, creatinine, or BMI due to missing data. For smoking status, missing data were considered as specific values. Then, all variables with a p-value lower than 0.1 were selected. The details are provided in the Supplementary data.

The significance threshold was set at 0.05 for all analyzes. No sex-based or race/ethnicity-based differences were presented.

4.4.5. Results

Among the 587 hospitalizations for heart failure in Lariboisière during 2013, 223 patients were included in our clustering analysis (**Figure 7**). The mean age was 82 +/- 9 years, 54% were women, and 70% lived in Lariboisière's catchment area. The patients were mainly admitted from the ER (62%), and the median LOS was of 9 days (quartiles [5-13]). All variables are described in **Table 21**.

Figure 7 : Flow Chart of the PIICA Study



The MCA showed that the more discriminant characteristics were the specialization of the pathway (cardiology versus other) and the complexity of the pathway (measured by the number of wards in the pathway). The clustering method provided a 5-group solution. The projection of groups on the two first axes of the MCA is provided in **Figure 8**. Detailed results of the clustering method are provided in the Supplementary data. The pathway of group 1 (N=57) typically included a passage through the ICCU followed by the cardiology ward, a BNP and an echocardiograph, and a prescription of at least one long-term treatment in 91% of cases. Patients in this group were typically younger, were more often males with fewer comorbidities and presented more often with acute pulmonary edema or a reduced ejection fraction. The pathway of group 2 (N=15), similar to group 1, included stays in cardiology and the ICCU but also in the ICU, leading to a more complex pathway and a longer LOS. Surprisingly, the diagnostic and therapeutic management at discharge was very scarce: only 67% of patients had a prescription of ACE-I, ARB or BB. The clinical characteristics of these patients did not differ from those of group 1, except for a high frequency of renal failure. The pathway of group 3 (N=70) typically included a unique ward, which was often cardiology. Diagnostic and therapeutic management was high, yet not as high as in group 1. Patients in this group had a similar age and comorbidity profile, were often males, and presented often with congestive heart failure. The pathway of group 4 (N=18) was complex, long and not very specialized. Nearly all patients who died during their stay were in this

Table 21 : Description of population and pathways in the PIICA Study

Variable *	Total N=223	Group 1 N=57	Group 2 N=15	Group 3 N=70	Group 4 N=18	Group 5 N=63	p-value
Age (years)	82 +/- 9	80 (+/- 9)	80 (+/- 8)	82 (+/- 9)	87 (+/- 8)	84 (+/- 9)	0.008
Sex (female)	121 (54%)	27 (47%)	7 (47%)	33 (47%)	11 (61%)	43 (68%)	0.09
BMI (kg/m ² , N=85)	28 +/- 6	27 (+/- 5)	24 (+/- 4)	28 (+/- 5)	25 (+/- 1)	33 (+/- 9)	0.01
Smoking status (N=191)	25 (13%)	9 (16%)	2 (13%)	3 (4%)	0 (0%)	11 (17%)	-
HBP	187 (84%)	49 (86%)	13 (87%)	59 (84%)	13 (72%)	53 (84%)	0.72
COPD	29 (13%)	5 (9%)	3 (20%)	4 (6%)	3 (17%)	14 (22%)	0.04
Diabetes	87 (39%)	26 (46%)	6 (40%)	30 (43%)	3 (17%)	22 (35%)	0.22
Renal failure	64 (29%)	10 (18%)	7 (47%)	16 (23%)	9 (50%)	22 (35%)	0.02
Atrial fibrillation	124 (56%)	28 (49%)	5 (33%)	42 (60%)	7 (39%)	42 (67%)	0.05
Hospital near recruitment area	155 (70%)	37 (65%)	8 (53%)	43 (61%)	15 (83%)	52 (83%)	0.02
Syndrome							
Acute pulmonary edema	107 (48%)	40 (70%)	10 (67%)	26 (37%)	9 (50%)	22 (35%)	0.0003†
Congestive heart failure	106 (48%)	17 (30%)	5 (33%)	41 (59%)	7 (39%)	36 (57%)	0.005†
Cardiogenic shock	4 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (11%)	1 (2%)	-
Right heart failure	6 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	4 (6%)	-
LVEF							0.0005
Reduced ($\leq 40\%$)	67 (30%)	24 (42%)	5 (33%)	23 (33%)	8 (44%)	7 (11%)	
Unknown	53 (24%)	5 (9%)	4 (27%)	13 (19%)	5 (28%)	26 (41%)	
BNP value (N=181)	851 (380-1489)	845,5 (395-1424)	2300 (395-3750)	872 (359-1480)	1106 (603-1709)	769 (345-1512)	0.04

(Continues next page)

(Table 21 continued)

Variable *	Total N=223	Group 1 N=57	Group 2 N=15	Group 3 N=70	Group 4 N=18	Group 5 N=63	p-value
Echocardiography	159 (71%)	53 (93%)	12 (80%)	57 (81%)	13 (72%)	24 (38%)	<0.0001
Chest X-ray	133 (60%)	19 (33%)	6 (40%)	48 (69%)	13 (72%)	47 (75%)	<0.0001
BNP dosage	181 (81%)	52 (91%)	3 (20%)	61 (87%)	15 (83%)	50 (79%)	<0.0001
Creatinine dosage	212 (95%)	57 (100%)	5 (33%)	70 (100%)	18 (100%)	62 (98%)	<0.0001
Loop diuretics	161 (72%)	48 (84%)	12 (80%)	53 (76%)	6 (33%)	42 (67%)	0.0006
ACE-I/ARB	124 (56%)	42 (74%)	8 (53%)	44 (63%)	2 (11%)	28 (44%)	<0.0001
BB	118 (53%)	40 (70%)	4 (27%)	42 (60%)	0 (0%)	32 (51%)	<0.0001
ACE-I/ARB or BB	164 (74%)	52 (91%)	10 (67%)	56 (80%)	2 (11%)	44 (70%)	<0.0001
Admission mode							
Home	71 (32%)	25 (44%)	8 (53%)	35 (50%)	2 (11%)	1 (2%)	<0.0001†
ER	138 (62%)	23 (40%)	6 (40%)	33 (47%)	14 (78%)	62 (98%)	<0.0001†
Other hospital	14 (6%)	9 (16%)	1 (7%)	2 (3%)	2 (11%)	0 (0%)	-
Discharge mode							
Home	162 (73%)	40 (70%)	9 (60%)	60 (86%)	1 (6%)	52 (83%)	<0.0001†
Other hospital	21 (9%)	8 (14%)	3 (20%)	5 (7%)	2 (11%)	3 (5%)	-
Mid- or long-term care hospital	27 (12%)	8 (14%)	3 (20%)	5 (7%)	3 (17%)	8 (13%)	-
Death	13 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (67%)	0 (0%)	-
Number of wards							
1	93 (42%)	9 (16%)	7 (47%)	69 (99%)	5 (28%)	3 (5%)	<0.0001†
2	113 (51%)	45 (79%)	3 (20%)	1 (1%)	5 (28%)	59 (94%)	-
3	12 (5%)	3 (5%)	4 (27%)	0 (0%)	4 (22%)	1 (2%)	-
4	5 (2%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	4 (22%)	0 (0%)	-

(Continues next page)

(Table 21 continued)

Variable *	Total N=223	Group 1 N=57	Group 2 N=15	Group 3 N=70	Group 4 N=18	Group 5 N=63	p-value
Wards							
SSU	75 (34%)	7 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (44%)	60 (95%)	<0.0001
Cardiology	119 (53%)	50 (88%)	12 (80%)	44 (63%)	8 (44%)	5 (8%)	<0.0001
ICCU	65 (29%)	48 (84%)	7 (47%)	1 (1%)	9 (50%)	0 (0%)	<0.0001
ICU	17 (8%)	2 (4%)	7 (47%)	1 (1%)	6 (33%)	1 (2%)	<0.0001
Geriatric	34 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6%)	2 (11%)	28 (44%)	<0.0001
Length of stay	9 (5-13)	7 (5-11)	11 (6-19)	7 (4-11)	16,5 (11-22)	12 (7-16)	<0.0001
Long stay	63 (28%)	13 (23%)	6 (40%)	15 (21%)	12 (67%)	17 (27%)	0.002

* When variables had missing values, the number of available values were provided.

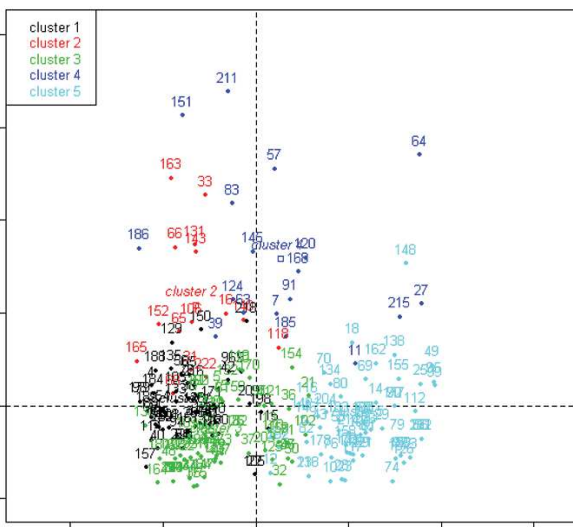
† p-value of a test comparing this modality versus all others. Indeed, for these variables, global tests could not be performed because of low frequencies. Therefore, we only tested specific modalities.

Values are n (col %), mean +/- standard deviation or median (Q1-Q3) depending on the type and distribution of the variable.

Tests are Chi-square, Fisher, ANOVA, or Kruskal-Wallis depending on the type and distribution of the variable.

HBP: high blood pressure. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. LEVF: left ventricular ejection fraction. BNP: b-type natriuretic peptide. ACE-I/ARB: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. BB: beta-blockers. SSU: short stay unit. ICCU: intensive cardiac care unit. ICU: intensive care unit.

Figure 8 : Projection of clusters based on the two first axes of the MCA of the PIICA Study



The horizontal axis is the first axis. It opposes pathways with passages in cardiology wards on the left and pathways with passages in geriatrics on the right. The vertical axis is the second axis. It opposes simple pathways on the bottom and complex pathways on the top.

group, which explains why the rate of treatment prescription at discharge was low. The pathway of group 5 (N=63) typically included an admission from the ER to the SSU, followed by a passage through another ward, which was often geriatrics. The diagnostic management was often performed - with the particularity that the chest X-ray was more frequent than an echocardiograph - and a long-term treatment was prescribed to 70% of patients. Patients in this group were older, more often females with more comorbidities, and presented often with congestive heart failure.

The association between the care pathway and readmission rate was assessed for the 207 patients for whom readmission data were available. Overall, at 30 days, 11% and 27% of patients were readmitted at least once for HF and for any cause, respectively. These rates increased to 38% and 75% at one year (**Table 22**). The care pathway had a significant impact on the risk of 1 year readmission for heart failure ($p=0.0015$), and this result was primarily due to the data from group 2, which increased this risk (**Table 23**). The care pathway had no significant impact on other risks for readmission (30 day readmission for HF or all cause, 1 year readmission for all cause).

Table 22 : Number and incidence of readmissions (N=207)

	N	Incidence (95% CI)
30-d readmission for HF	22	11% (6% - 15%)
30-d readmission for any cause	55	27% (21% - 33%)
1-y readmission for HF	79	38% (32% - 45%)
1-y readmission for any cause	156	75% (69% - 81%)

Table 23 : Effect of pathway group on 1-year readmission risk for heart failure

Group	Parameter estimate	95% Confidence Interval	p-value
1	1 (ref)		
2	1.2955	[0.3829; 2.2082]	0.0054
3	-0.6191	[-1.2829; 0.0446]	0.0675
4	-0.2866	[-1.6906; 1.1174]	0.6891
5	-0.3179	[-1.0267; 0.3909]	0.3793

Binomial negative regression model with offset on the follow-up time, adjusted on COPD, syndrome, and current tobacco use.

4.4.6. Discussion

This single-center, retrospective study reports the building of homogenous groups based on in-hospital care pathways among patients hospitalized for heart failure. Five groups emerged from the clustering method: group 1 was typical of highly specialized cardiology care; group 3 was typical of usual cardiology care; and group 5 was typical of geriatric care with less echocardiography and fewer long-term treatments prescribed at discharge. Nevertheless, the latter group had no increased risk of readmission. Group 2 was very similar to group 1 regarding the specialization of the pathway and the clinical features of the patients; however, the pathways were more complex, and the diagnostic and therapeutic management was scarce. This group had an increased risk of 1-year readmission for heart failure. Group 4 was characterized by complex pathways and a low rate of discharge treatments, due to the high rate of deaths in this group.

The LOS observed in this study was very similar to a nationwide study on medico-administrative data (165). Another nationwide study, Ofica (124), described the spectrum of hospitalized heart failure syndromes and a part of their care pathways. We observed comparable ER use and ICU/ICCU use and a similar rate of natriuretic peptide testing. Similar to the findings in the Ofica study, acute pulmonary edema was more often managed in the ICCU or ICU. Nevertheless, some differences may be noted. We report fewer echocardiographic examinations (71 vs 82%), and the rate of medication prescribed at discharge was slightly lower in our study. Loop diuretics, ACE-I/ARB and BB were prescribed in 72%, 56%, and 53% of patients, respectively, compared to 85%, 68%, and 56% of patients in the Ofica study. Additionally, in the Ofica study, 77% of patients were admitted to cardiology or the ICCU, while in our study this pathway applied to only 48% of patients, which is certainly due to our exclusion of younger patients. These differences are linked probably because specialized wards tend to have more exhaustive management (182,183). The question is, are these differences in management justified by less formal indications (i.e., preserved LVEF) or more contra-indications in patients hospitalized in noncardiology wards or are they truly risk factors? Because pay-for-performance systems are growing and rely partly on quality indicators, this is a crucial question. Therefore, future studies should properly adjust for case-mix and assess the association between proposed quality indicators and clinical outcomes. For example, we wished to describe the prescriptions for patients receiving long-term heart failure treatments, because it is a major quality indicator of HF-rEF. However, these treatments are not recommended in HF-pEF. Therefore, because the EF data was missing for many patients, we could not assess the pertinence of “missing treatment” as a failed quality indicator for these patients. This missing data is a recurrent flaw in the analysis of HF care pathways. This flaw can be overcome when analyzing big data (184), or, as we did, when assessing case-mix and clinical outcomes. Indeed, we believe that the fact that Group 5 did not have an increased risk of readmission, despite less exhaustive management, shows that these patients are in a blind area regarding quality indicators. This finding is supported by epidemiological data in which older HF patients more often have a preserved EF (39). In this case, considering the case-mix may have corrected the impact of this blind area.

In our study, the second group had an increased risk of one-year readmission for heart failure, despite the adjustment for case-mix. The findings from this group are very surprising because the findings do not match any typical HF patients. We do not understand why these patients were prescribed this management. Therefore, we believe that their management was not optimal, which raises several questions. First, was the complexity of the pathway responsible for the flaws in the patients’ diagnostic

and therapeutic management? In a simulation study, Saillour-Glénisson et al. (185) showed that adherence to guidelines was higher when a cooperation culture was observed. This cooperation culture could be more difficult to obtain across separate wards, implying that complex pathways are challenging for guideline adherence. Second, were the incomplete prescriptions at discharge responsible for an incomplete ambulatory management, leading to an increased risk for decompensation? In a previous study, we showed that after a hospitalization for heart failure, only 31% of patients had follow-up visits with a cardiologist (186). Given the difficulty of managing this disease for GPs (187), it is likely that for the remaining patients, flaws in specialized therapeutic management are not corrected after discharge. This hypothesis should be explored in a study assessing both the in-hospital organization and the organization of early follow-up after discharge. Third, could we prevent such flaws or react swiftly when they occur? Coordination between wards could be improved by protocols of care (188), by developing proximity between physicians from different wards (189), and by efficient communication tools (190). However, because uncertainty cannot be totally eliminated in medicine, we should also establish security nets. Checklists are inexpensive, easy to use, and effective (191), and they could detect patients with incomplete management before their discharge.

Our study has several strengths. First, all charts were manually reviewed by a senior physician. Therefore, the diagnoses were less biased than ICD codes. Second, we collected both clinical and organizational data, which is rarely done. Third, we used a heuristic methodology that allowed us to find clinically significant results. Indeed, a classical regression method on our many variables, in this small sample, would not have provided stable results. The preprocessing of variables by the clustering method allowed us to reduce the number of potential predictors, without discarding any of them. Therefore, overfitting was limited. The limits of this study include the single-center and retrospective features. The small size of group 4 and the fact that it included the highest in-hospital death rate prevented us from assessing the impact of this very complex pathway on readmission risks. Therefore, our results need to be replicated.

In conclusion, the flaws in guideline adherence in the management of hospitalized heart failure patients may have two meanings. In most cases, these flaws concern patients for which guidelines are contra-indicated. However, in some cases, these flaws may indicate real nonoptimal management. Detecting these cases could help providers identify their causes and propose corrective actions.

4.5. Synthèse des résultats

Ces deux études retrouvent des groupes homogènes de patients cliniquement significatifs, notamment les patients jeunes avec une prise en charge spécialisée, et les patients âgés avec une prise en charge gériatrique ou généraliste. L'inclusion de variables cliniques plus précises dans la deuxième étude permet d'identifier, parmi les patients pris en charge en cardiologie, deux parcours différents. En revanche, cette étude identifie aussi un groupe difficilement interprétable, contenant les patients décédés durant l'hospitalisation. Ce groupe, heureusement minoritaire, est probablement dû à notre choix de variables actives ; mais il est possible que des groupes résiduels soient d'autant plus fréquents que la base de données contient peu d'observations et beaucoup de variables.

Les deux études retrouvent un groupe de patients qui ressemble à un autre sur le plan clinique, mais dont la prise en charge est moins intense, et dont le devenir clinique est plus péjoratif. On identifie donc les patients qui doivent bénéficier prioritairement des interventions améliorant le parcours de soins. Ces analyses permettent de les quantifier, et, dans le cas de la deuxième étude où les lieux de prise en charge ont été évalués, de repérer quelles sont les filières contenant des failles de parcours de soins.

5. Discussion générale

Ces travaux de thèse ont reposé sur des choix méthodologiques habituellement peu utilisés. Nous commencerons par discuter ces choix. Ensuite, nous rappellerons les biais liés à l'utilisation des différents types de bases de données. Une troisième partie reprendra certains des déterminants des réhospitalisations que nous avons décrits dans le chapitre 2, pour construire les diagrammes causaux nécessaires à leur analyse. En effet, l'analyse causale dans le champ des parcours de soins est complexe, et ne doit pas être négligée. Pour finir, nous décrirons les trois utilisations principales que l'on pourrait faire de nos résultats en recherche et en santé publique.

5.1. Apports méthodologiques de la thèse et comparaison à la littérature

Le principal apport de cette thèse est de montrer que les parcours de soins effectivement réalisés par les patients IC peuvent être décrits sans a priori, et que ces descriptions peuvent servir à évaluer les risques qui leur sont associés. En effet, notre premier article a montré que les patients ayant un parcours de soins ambulatoire peu intense, malgré leur mauvais état de santé général, avaient plus de réhospitalisations, et plus de contacts médicaux en urgence. Dans notre deuxième article, nous avons montré que les patients ayant un parcours hospitalier chaotique ont un risque de réhospitalisation plus élevé.

Nous avons utilisé des méthodes descriptives multidimensionnelles et des méthodes de classification, connues mais peu utilisées dans ce champ, et nous avons introduit deux mesures complétant les outils de description des parcours de soins : l'indice d'imprévision et la variabilité de la dose de diurétiques. Nous allons discuter ces points dans ce premier chapitre de discussion.

5.1.1. Méthodes descriptives multidimensionnelles et méthodes de classification

Nous avons utilisé des méthodes descriptives multidimensionnelles, l'analyse en composante principale pour les variables quantitatives et l'analyse des correspondances multiples pour les variables qualitatives, suivies de classifications ascendantes hiérarchiques, une méthode de classification non supervisée. Ce ne sont pas des méthodes d'inférence, permettant de soutenir le rejet d'une hypothèse par le calcul de probabilités d'erreur, mais des méthodes descriptives, permettant, par une représentation des rapports multidimensionnels entre les différentes variables, une interprétation clinique plus aisée. Comme les méthodes inférentielles, les méthodes de classification sont d'ordre épidémiologiques, et ne sont qu'un des éléments de preuve aboutissant à la constitution d'une connaissance médicale, comme l'avait théorisé Sir Bradford Hill. Ces méthodes ont cependant deux apports non négligeables.

Premièrement, elles permettent de repérer les caractéristiques défavorables des parcours de soins qui sont fréquemment associées entre elles. Cela revient à une approche originale des facteurs de confusion : au lieu de tenter d'isoler leurs effets propres, comme dans les méthodes de régression, on cherche des groupes de facteurs plus corrélés entre eux qu'avec les autres facteurs, et on les considère comme les différentes facettes du même phénomène. Cela pourrait être décrit comme la mise en évidence de syndromes, à partir des différents symptômes caractérisant les parcours de soins. La logique est la même que celle des modèles à classe latente, et les conclusions sont souvent similaires entre ces deux méthodes (192). Dans une optique centrée sur le patient, la connaissance de tels « syndromes de parcours de soins » peuvent aider à compléter les interrogatoires et les plans de prise en charge. Cette approche viendrait compléter les actions centrées sur le services, comme par exemple la promotion de l'exhaustivité de l'envoi des courriers d'hospitalisation dans la semaine suivant la sortie. Deuxièmement, les méthodes de classification permettent de quantifier le nombre de patients ayant le même parcours de soins, de repérer quels types de patients sont concernés, et dans quelles filières ils sont pris en charge. Toutes ces informations pourraient avoir un intérêt en planification des interventions de santé publique ciblées sur l'amélioration des parcours de soins. Lors de la mise en place des interventions, elles permettraient d'évaluer les moyens nécessaires. Lors du suivi, elles permettraient de repérer certains effets indésirables de ces interventions, comme l'apparition d'un nouveau parcours inefficace.

D'autres méthodes de description des parcours de soins ont été utilisées avec succès dans la littérature, et certaines pourraient s'appliquer au champ de l'IC : la méthode des concepts formels (150) et celle des données symboliques (149). Les descriptions séquentielles de parcours (148), en revanche, dont un exemple a été donné dans le cancer, s'appliqueraient sans doute moins aisément à cette pathologie. En effet, la prise en charge de l'IC, à son stade chronique, ne comporte pas vraiment de stades de traitement différents, s'organisant en schémas de prise en charge prédéfinis (comme un schéma chimiothérapie néoadjuvante – chirurgie – radiothérapie du cancer du sein infiltrant, par exemple). Dans l'IC, on s'attend à ce que tous les patients avec IC à FE diminuée bénéficient au minimum de la bi-thérapie recommandée (IEC/ARA II et BB). Cette méthode pourrait cependant être appliquée à l'exploration des parcours d'augmentation de doses de ces médicaments, à condition de recueillir des données de granularité plus fine que celles que nous avons utilisées. Il faudrait notamment disposer de données cliniques précises, cette augmentation de dose étant en grande partie conditionnée par la tolérance du patient.

Il faut aussi noter que dans ce paysage complexe qu'est l'épidémiologie des parcours de soins, les méthodes de classification peuvent être appliquées avec succès à des domaines connexes. Un exemple encourageant a été publié par une équipe canadienne, qui a appliqué la méthode des k-means au style de pratique des médecins généralistes (161). Cette équipe identifiait ainsi les médecins investis dans les soins préventifs et chroniques, et les médecins investis dans la prise en charge des épisodes aigus. Cette information est également très intéressante pour comprendre le phénomène d'accès réel aux soins, et pourrait aussi être utilisée à des fins de planification : des actions de promotion de tel ou tel type de pratique déficitaire pourraient être proposés en fonction de la situation d'un bassin de santé particulier (formations à la prise en charge des maladies chroniques, soutien à la permanence des soins pour la prise en charge des urgences ...).

Les possibilités ouvertes par les méthodes de classification dans la description des parcours de soins des patients IC sont donc importantes ; comme nous le verrons dans le chapitre 5.4, les descriptions

des parcours de soins qu'elles permettent d'obtenir ont des implications potentielles multiples en santé publique. Leur place, en tant que méthodes libres d'hypothèses, est à définir aux côtés des méthodes classiques reposant sur la validation d'hypothèses (193).

5.1.2. Introduction de l'indice d'imprévision

Les critères décrivant les parcours de soins incluent parfois le nombre de visites aux urgences, par exemple en tant que facteur de risque de réhospitalisation (71,72,102). Cette variable est utilisée en valeur absolue, et le nombre de visites chez le médecin généraliste n'est pas toujours pris en compte : que le patient ait été suivi régulièrement ou non, une visite aux urgences a la même valeur informative. Autrement dit, on ne fait pas la distinction entre la maladie grave, échappant à un suivi consciencieux – caractérisée par de nombreuses consultations programmées et une visite aux urgences –, et une rupture de parcours – défaut de consultations programmées – aboutissant à une consultation aux urgences qui aurait pu être évitée. Par ailleurs, en ne considérant que les visites aux services d'accueil des urgences, sans prendre en compte les visites en urgences auprès du médecin généraliste, on peut passer à côté de patients consultant leur médecin de ville en cas d'urgence. On introduit donc un biais lié à la non prise en compte de la préférence du patient pour la médecine de ville ou pour l'hôpital, – que cette préférence soit l'expression de la personnalité du patient, ou qu'elle lui soit imposée par l'offre de soins de son bassin de vie. Pour pallier ces défauts, nous proposons l'indice d'imprévision (« unforeseenness index ») qui prend en compte tous les contacts urgents avec les médecins, qu'ils exercent en ville ou à l'hôpital, et rapporte ces contacts urgents à la totalité des contacts avec les médecins. Cet indice ne dépend pas de la préférence pour la médecine de ville ou pour l'hôpital, et représente la propension à consulter en urgence plutôt que de manière programmée pour tous les patients, quel que soit leur rythme de suivi habituel. Une variable proche est utilisée par Naylor pour évaluer l'efficacité d'un programme de transition (194).

5.1.3. Introduction de la variabilité de la dose de diurétiques

La prise en charge d'une surcharge hydrosodée en ville est possible dans certains cas, par une augmentation transitoire de la dose de diurétiques, et une surveillance accrue. Cette augmentation de dose ne fait pas nécessairement l'objet d'une délivrance médicamenteuse dédiée, si le patient dispose de suffisamment de diurétiques. En revanche, dans ce cas, la délivrance suivante sera avancée par rapport au délai de renouvellement habituel. Nous proposons donc de repérer cette augmentation de dose provisoire en calculant la dose quotidienne de diurétiques entre deux délivrances, en supposant que le patient a consommé tous ses diurétiques pendant la période exacte séparant les deux délivrances. Le coefficient de variation de cette dose quotidienne chez un patient est notre indicateur de variabilité, qui sera augmenté en cas de décompensation traitée en ville. Il faut cependant noter qu'une autre cause d'élévation du coefficient de variation pourrait être un manque d'observance. Il sera donc nécessaire, à l'avenir, de disposer d'une variable ne représentant que l'observance, par exemple le taux de couverture (195), pour différencier les patients peu observants des patients pris en charge en ville.

5.2. Bases de données

Nos études exploitent plusieurs types de bases de données. Dans ce deuxième chapitre, nous discuterons leurs avantages et leurs inconvénients.

5.2.1. Bases médico-administratives hospitalières

Les bases médico-administratives sont des bases dont le premier objectif est le remboursement des prestations de soins à l'hôpital et en ville. Les plus répandues sont les bases hospitalières, produites par le Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) aux Etats-Unis, où elles sont utilisées depuis 1983 pour déterminer le remboursement du séjour, et via le PMSI en France. Ces bases utilisent la CIM pour coder la principale pathologie prise en charge ou le motif principal de l'hospitalisation (Diagnostic principal, DP), et les comorbidités ayant alourdi la charge de soins des patients (Diagnostic associé, DAS). Dans les études épidémiologiques, ces codes sont utilisés pour repérer les événements de santé que vivent les patients. L'utilisation de ces bases de données pose la question de leur représentativité, et l'utilisation des codes CIM qu'elles contiennent pose la question de leur validité diagnostique, qui, si elle est faible, peut provoquer de nombreux types de biais.

5.2.1.1. Biais dûs à l'utilisation des bases hospitalières comme bases de recrutement des patients

Dans de nombreux pays, dont la France, la seule façon de repérer les patients IC dans les bases médico-administratives est de repérer les hospitalisations pour IC dans les bases hospitalières. En effet, les bases de remboursement de ville ne contiennent aucun code CIM-10. De plus, pour l'IC, il n'existe aucun acte traceurs (tel que la prescription d'insuline pour repérer les diabétiques de type I). Quant au repérage par les déclarations d'Affections Longue Durée, il est trop sujet à caution, et ne peut être utilisé seul (196).

Mais repérer les patients IC dans les bases hospitalières exclut de fait les patients qui ne sont jamais hospitalisés. Dans la Rochester Study (Comté d'Olmsted, USA), suivant l'apparition de pathologies cardiovasculaires en population générale, 26% des patients IC n'étaient jamais hospitalisés durant un suivi moyen de 4,2 ans (49).

L'exclusion des cas prévalents est un critère de qualité méthodologique important pour les études étiologiques. Le premier intérêt est d'éviter le biais de sélection dû au biais du survivant, mais cette exclusion permet aussi d'homogénéiser la population, et donc de gagner de la puissance dans l'estimation des effets des facteurs de risque. Dans les bases de données hospitalières, l'exclusion des cas prévalents ne peut être réalisée qu'en excluant les patients pour lesquels on peut retrouver une hospitalisation pour IC précédente. Cette méthode est biaisée par les cas d'IC diagnostiqués en ville, qui représentent 42% des patients dans la Rochester Study (49).

Ces patients qui sont diagnostiqués en ville, et qui parfois ne sont même jamais hospitalisés, souffrent sans doute de formes d'IC particulières. On pense notamment à des patients avec IC à FE préservée

due à l'HTA chronique, de développement lent, plutôt qu'à des patients avec IC à FE diminuée séquellaire d'IDM, qui sont le plus souvent hospitalisés. Il persiste donc, dans les populations de patients IC sélectionnées dans les bases hospitalières, un certain biais de sélection : la réputation d'exhaustivité des bases médico-administratives ne doit pas faire oublier de quelle exhaustivité il est question. Elle est assurément géographique, puisque ces bases sont centralisées ; et sociale, en France, puisque tous les régimes de couverture maladie participent. Mais ce n'est pas une exhaustivité clinique : de manière générale, puisqu'elles ne recrutent que des patients hospitalisés, ceux-ci sont plus sévères. De plus, dans l'IC, comme nous venons de le voir, elles reproduisent sans doute partiellement le biais de sélection commun à l'essentiel des études sur l'IC, qui portent surtout sur les IC à FE diminuée.

5.2.1.2. Biais dûs à l'utilisation des diagnostics d'IC dans les bases hospitalières

De nombreuses études ont montré que la Valeur Prédictive Positive (VPP) des codes d'IC était élevée (197–199). Devant ces constatations partielles, Psaty a tiré parti de la Cardiovascular Health Study pour compléter l'estimation des valeurs diagnostiques par le calcul de la sensibilité, et pour quantifier les biais de sélection et les biais de confusion qui pouvaient résulter de l'utilisation des codes CIM (33). Dans cette étude, la procédure de collecte des cas incidents d'IC utilisait plusieurs approches complémentaires (cas rapportés par les patients, recherche dans les dossiers médicaux et dans les bases médico-administratives ...), qui lui donnaient une exhaustivité importante, grâce notamment au recueil de cas d'IC diagnostiqués en ville comme à l'hôpital. Une adjudication par comité d'experts assurait une bonne spécificité, vérifiée par un calcul de reproductibilité sur un échantillon aléatoire de cas soumis. Les auteurs ont évalué les valeurs diagnostiques de deux algorithmes utilisant les codes CIM-9 d'IC (428, 402.x1, 404.x1 et 404.x3) dans les bases hospitalières. **Le premier algorithme relevait les hospitalisations ayant un code d'IC en DP, et le deuxième relevait les hospitalisations ayant un code d'IC en n'importe quelle position. Le premier algorithme avait une VPP de 93%, mais n'identifiait que 27% des cas d'IC, alors que le deuxième avait une VPP de 73% et identifiait 54% des cas d'IC.**

Psaty et ses collègues évaluent l'impact de ces biais de classement sur deux types de mesures. La première est l'estimation de l'incidence des hospitalisations pour IC. Avec le premier algorithme, l'incidence est trois fois plus faible que l'incidence réelle (7,3 versus 25,6 pour 1000 personnes-années). En revanche, avec le deuxième algorithme, l'incidence était proche de l'incidence réelle pour les âges jeunes, et même légèrement supérieure dans les tranches d'âges plus élevées. Les algorithmes développés plus récemment, comme celui que nous avons utilisé, tentent d'approcher un meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité, en relevant les hospitalisations avec un code d'IC (I50) en DP, et les hospitalisations avec un code d'IC en DAS à condition que le DP soit en rapport étroit avec l'IC (par exemple, I11.0 : cardiopathie hypertensive avec IC) (165). Mais à notre connaissance, ces algorithmes n'ont pas été validés, bien que la liste des codes choisis ait un impact important sur cette estimation. Par exemple, dans une étude suivant la même méthodologie que celle de Psaty mais avec une liste de codes légèrement différentes, un algorithme recherchant les codes dans n'importe quelle position faisait estimer l'incidence des hospitalisations pour IC à 24,6 pour 1000 personnes-années, alors que l'incidence réelle, reposant sur une adjudication centrale des diagnostics, était estimée à 17,1 pour 1000 personnes-années (200). La grande diversité des algorithmes retrouvés dans la

littérature (201–210) pour repérer les patients IC dans les bases hospitalières est donc probablement une des sources des difficultés de ce champ de recherche.

La deuxième mesure qui peut être biaisée par ces biais de classement est l'estimation des effets des facteurs de risque. En effet, il est possible que les facteurs de risque soient différents parmi les patients IC retrouvés par les algorithmes, et parmi les patients IC non retrouvés par les algorithmes. Pour explorer cette possibilité, Psaty a comparé les mesures de risques associées à différents facteurs de risques connus d'IC, entre les modèles prédisant les hospitalisations repérées par le comité d'adjudication, et les modèles prédisant les hospitalisations repérées par les codes CIM. Ces analyses montraient que les HR étaient toujours très proches, à l'exception de l'âge, qui avait un HR légèrement plus élevé avec les codes CIM, et du diabète traité, qui avait un HR légèrement plus faible. On peut donc considérer que le biais dans l'estimation des effets des facteurs de risque est faible, à condition de s'intéresser à une large population de patients IC.

La conclusion des auteurs était donc que les codes CIM sous-estimant les cas, ils ne pouvaient être utilisés quand il s'agit de produire des incidences ou des prévalences, ou lorsque la puissance de l'étude était en jeu. En revanche, leur utilisation pour les études étiologiques portant sur les grandes bases de données, et donc sans risque de manque de puissance, était jugée pertinente.

5.2.1.3. Mesure des comorbidités dans les bases hospitalières

La mesure des comorbidités est exposée aux mêmes biais que la mesure de l'IC. Les bases hospitalières étant des bases de facturation, la présence et la validité des codes CIM n'est pas assurée. Le risque d'absence étant considéré comme plus élevé que le risque de présence par excès, il est préférable d'utiliser plusieurs hospitalisations pour saturer le recueil des comorbidités. La méthodologie en vigueur à la CNAMTS recommande la prise en compte des hospitalisations des 5 dernières années (196) pour repérer les patients avec ICC.

Deux stratégies existent pour prendre en compte les comorbidités. La première est de les introduire indépendamment dans les modèles. Cette stratégie souple maximise l'ajustement à la population analysée, et expose donc au surajustement et au manque de puissance, deux problèmes statistiques obérant la reproductibilité des résultats. La deuxième est de calculer un score de comorbidités, généralement le score de Charlson, ce qui présente également des inconvénients. D'abord, ce score de comorbidités est déjà ancien (211) ; les méthodes diagnostiques ayant évolué pour un grand nombre de pathologies depuis 30 ans, les pondérations ne sont peut-être plus adaptées. Ensuite, ce score a été construit pour prédire la mortalité, et son utilisation pour prédire d'autres critères de jugement n'est pas forcément justifiée. En effet, le choix du critère de jugement a un impact important sur le score le plus adapté, comme cela a été montré récemment pour la mortalité et le coût du parcours (212).

5.2.2. Données recueillies dans les bases de consommation de ville

La mise à disposition des bases de données de consommation de soins de ville, par le SNIIRAM en France, est une des clés du développement de la recherche sur les parcours de soins. En effet, des consommations de soins aussi fréquentes que les consultations en ville ou les soins infirmiers étaient quasiment impossibles à recueillir dans des suivis de cohorte.

Le SNIIRAM apporte une exhaustivité théoriquement parfaite pour la mesure de certaines consommations de soins : les consultations médicales, les délivrances médicamenteuses, et les analyses médicales. Le seul défaut d'exhaustivité viendrait de soins pour lesquels le patient ne demande pas de remboursement. La mesure des caractéristiques de ces consommations est en revanche plus sujette à caution. Par exemple, la caractérisation des consultations de ville imprévues par l'utilisation des codes de supplément d'urgence, de nuit ou de week-end, est soumise aux biais de classement dus aux différences de codages entre les médecins.

Les délivrances médicamenteuses ne reflètent pas nécessairement les prises médicamenteuses ; cependant, elles en sont plus proches que les prescriptions médicamenteuses. Pour les traitements de fond, ce biais est certainement moins important que pour les traitements symptomatiques tels que le paracétamol. Les données issues de piluliers électroniques (213), croisées avec les données issues des bases de consommation de soins, pourraient permettre d'évaluer l'importance de ce biais.

Le recueil des actes dans les bases de consommation de ville est plus complexe. En effet, les règles de cumul d'actes, limitant le nombre d'actes pouvant être remboursés en même temps, peuvent amener les professionnels à ne pas coter les actes les moins rémunérés. Les infirmiers, kinésithérapeutes, et radiologues, sont les plus concernés. Un contact entre un de ces professionnels et le patient peut donc être recueilli avec la même exhaustivité que les consultations médicales, mais étudier les actes eux-mêmes demande de bien connaître les règles de codage.

Les bases de données médico-administratives servent aussi à étudier l'offre de soins à laquelle a accès le patient, en utilisant le code commune disponible dans ces bases. Une critique récurrente adressée à ces analyses est que l'environnement de vie d'un patient n'est pas limité à sa commune de résidence. Cependant, cette critique est sans doute beaucoup moins pertinente pour des patients retraités, *a fortiori* pour les patients souvent très âgés que sont les patients IC.

5.2.3. Problèmes méthodologiques posés par l'excès de puissance des grandes bases

Les analyses réalisées sur les grandes bases de données ont une puissance extrêmement élevée, ce qui conduit potentiellement à des résultats instables (214,215). Ce problème semble déjà présent à l'échelle d'une région : dans notre premier article, de nombreuses p-values étaient très faibles, en dépit de tailles d'effet parfois minimales. Ici plus qu'ailleurs, il est donc nécessaire de ne considérer les tests statistiques que comme des aides à la décision : l'interprétation des tailles d'effet doit précéder l'interprétation des p-values. Il est aussi recommandé de donner la valeur précise des p-values, et pas seulement leur position par rapport au seuil de significativité clinique prédéfini dans le protocole. En

modélisation, il est recommandé de sélectionner les variables sur le critère d'information bayésien (BIC) qui tient compte du nombre d'observations dans l'échantillon (216,217).

5.2.4. Bases de données cliniques

Les bases de données cliniques conservent l'avantage d'être les seules à disposer de données cliniques complexes. En effet, les codes CIM des bases de données médico-administratives ne renseignent que peu sur la gravité et l'histoire de la pathologie.

Cependant, les bases de données cliniques ont aussi leurs inconvénients. Elles sont généralement très sélectionnées, parce qu'elles sont monocentriques ou parce que l'essentiel de leur recrutement se fait en cardiologie. Dans ce dernier cas, les patients avec IC à FE diminuée sont sous-représentés. Mais comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, seules des bases cliniques peuvent atteindre un recrutement exhaustif, à condition d'être construites dans cet objectif.

Une base particulière, fondée sur des données cliniques, était utilisée par Brettel pour décrire les parcours de soins ambulatoires des patients IC au Royaume-Uni (93). Cette base de données est renseignée par les médecins généralistes, et est utilisée pour calculer la part de paiement à la performance qu'ils peuvent percevoir. L'interprétation des données de cette base doit donc se faire à la lumière des règles de paiement à la performance en vigueur au moment du recueil des données.







5.3. Potentiels des diagrammes causaux pour l'étude des parcours de soins

Nous avons décrit, dans le chapitre 2, l'ensemble des prédicteurs de réhospitalisations proposés dans la littérature chez les patients IC. Les grands thèmes étaient les caractéristiques démographiques, les caractéristiques socio-économiques, l'état de santé général, le traitement habituel de l'IC, la gravité de l'épisode de l'hospitalisation index, la consommation habituelle de soins, l'organisation des soins primaires, l'accessibilité, et l'organisation intra-hospitalière. Les parcours de soins reprennent une partie de ces prédicteurs, notamment certains éléments d'organisation des soins et le traitement habituel de l'IC, et sont la résultante plus ou moins directe d'une grande partie des autres. En effet, les parcours sont faits de l'ensemble des consommations de soins des patients ; consommations qui surviennent si le patient a potentiellement accès aux professionnels de soins et s'il fait la démarche de consommer les soins. Avoir potentiellement accès aux professionnels de soins suppose trois conditions : que des professionnels de soins soient présents dans un environnement proche, que leur niveau d'activité soit suffisant y compris en ce qui concerne les urgences et les visites à domicile, et que les patients aient des revenus ou un taux de couverture suffisants. Faire la démarche de consommer des soins dépend de l'état de santé, mais aussi des représentations psycho-sociales de la santé et du système de soins qui influencent l'adhérence aux soins de manière globale. Cet ensemble de déterminants convergeant vers les consommations de soins est de plus pris dans un réseau de causalité complexe. Par exemple, les représentations du système de soins dépendent de la culture du

patient, qui est associée à son NSE, qui influence le lieu de résidence et donc l'accès géographique aux soins.

Ces constatations sont évidentes, mais méritaient d'être rappelées, car elles peuvent avoir un impact important sur les résultats rapportés par les études observationnelles. En effet, on sait que dans les réseaux de causalité complexes, certains ajustements peuvent créer des biais de confusion dans l'estimation de l'effet d'un facteur d'exposition sur un critère de jugement (218). C'est le cas, par exemple, dans la situation simple où l'on ajuste sur un facteur qui est à la fois la conséquence du facteur d'exposition et la conséquence du critère de jugement ; mais plus le réseau est complexe, plus les ajustements potentiellement délétères sont difficiles à repérer. Pour faciliter les analyses causales, les diagrammes causaux (Directed Acyclic Graphs, DAG) ont été adaptés au champ de l'épidémiologie. Les analyses causales par les diagrammes causaux se déroulent en trois étapes. La première est de représenter le facteur de risque d'intérêt, le critère de jugement, tous les facteurs qui leur sont associés, et les liens de causalité reliant toutes ces variables entre elles. Par « tous les facteurs », il faut bien entendre tous les facteurs connus ou plausibles, et pas seulement les facteurs que l'on compte inclure dans notre analyse. Ensuite, il faut identifier les variables non mesurables, et les variables que l'on souhaite forcer dans le modèle. Pour finir, une analyse du diagramme par des algorithmes logiques permet de déterminer, parmi les variables mesurables, les ensemble de variables qui permettent d'estimer le lien entre le facteur de risque et le critère de jugement de manière non biaisée.

Nous montrons quatre exemples de diagrammes causaux portant sur la question des réhospitalisations dans l'IC, réalisés et analysés grâce au package R dagitty (219) et à son interface dagitty.net. Parmi les conventions graphiques utilisées par dagitty, celles qui sont nécessaires pour suivre notre propos sont les suivantes :

- Facteur d'exposition : 
- Critère de jugement : 
- Facteurs d'ajustement potentiels : tous les autres, dont
 - Facteurs d'ajustement forcés dans le modèle : 
 - Facteurs non mesurables : 
- Associations biaisant l'estimation : 
- Associations ne biaisant pas l'estimation : 

Lire un diagramme causal dans l'ordre où nous présentons ces éléments en facilite la lecture.

Figure 9 : Diagramme causal sur le lien entre Echographie à l'entrée d'hospitalisation et Réhospitalisation

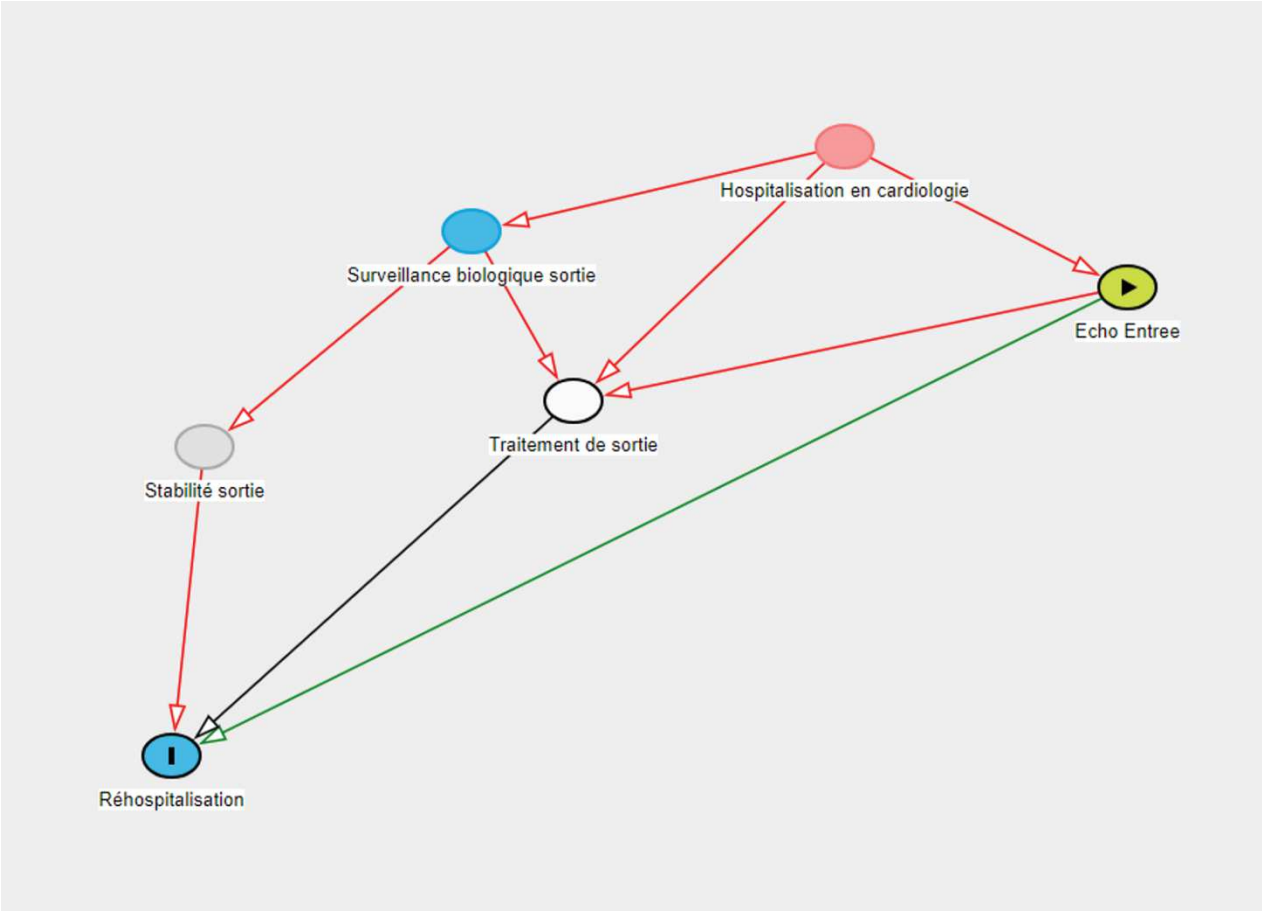
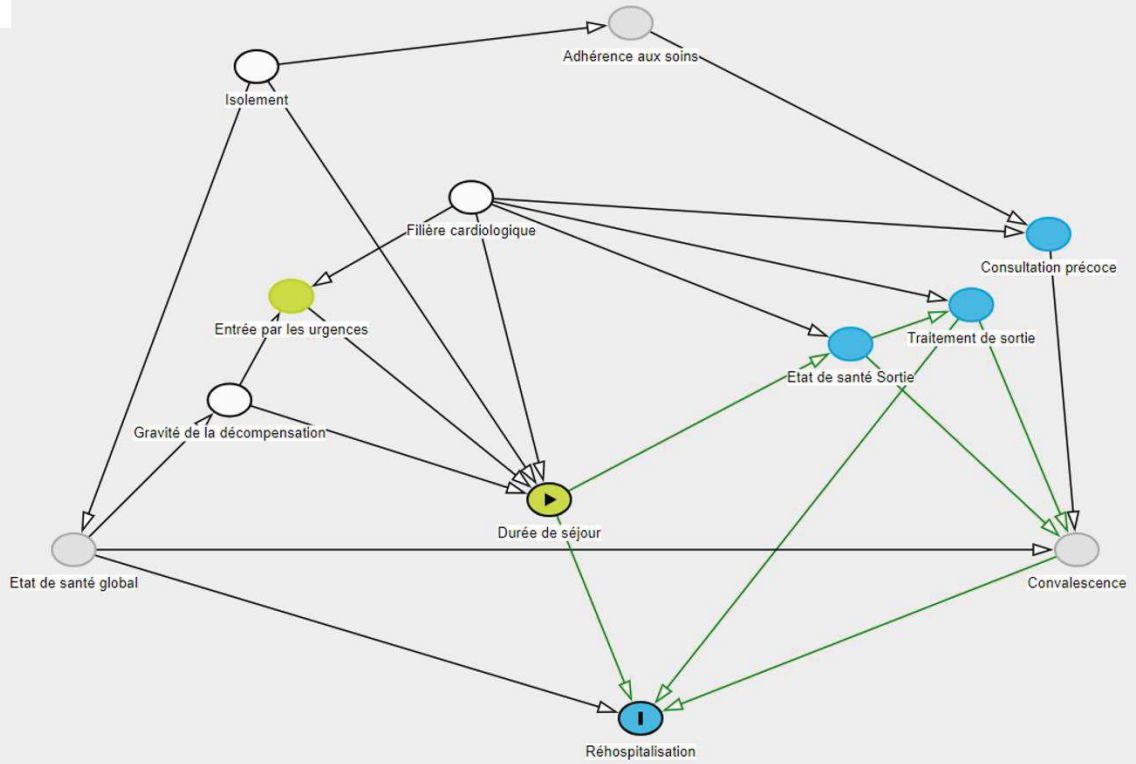


Figure 10 : Diagramme causal sur le lien entre Durée de séjour et Réhospitalisation

A



B

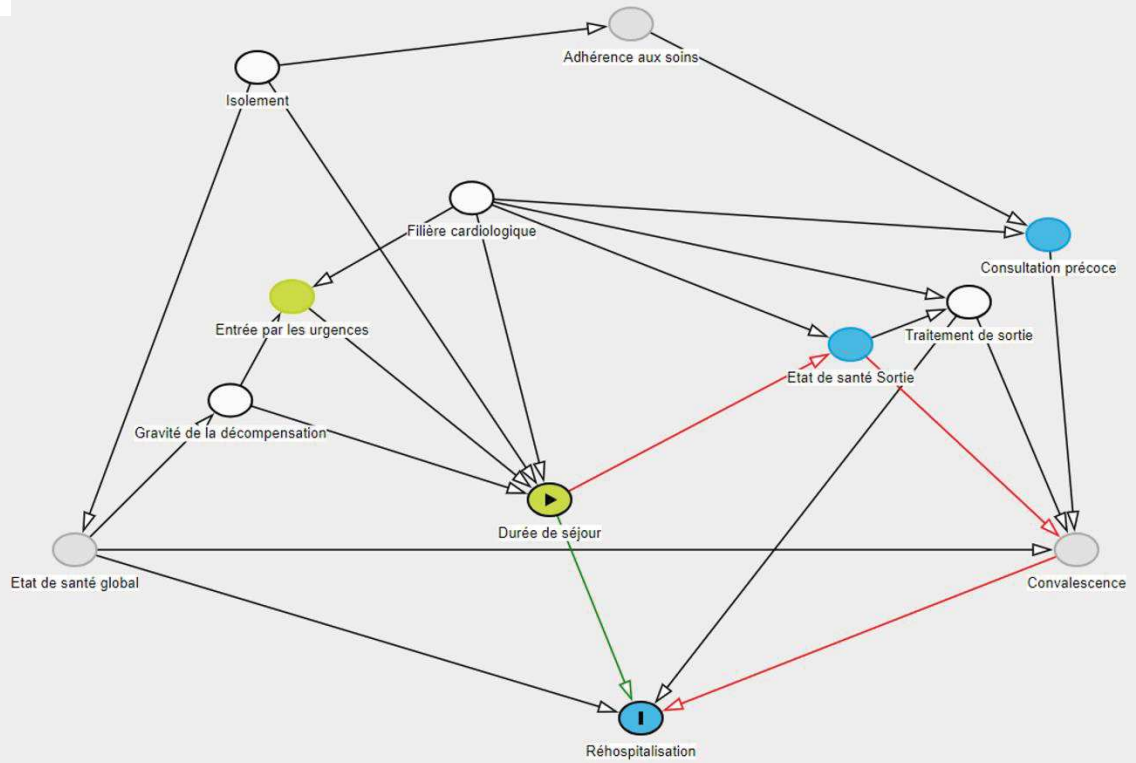


Figure 11 : Diagramme causal sur le lien entre Fréquence des consultations et Réhospitalisation

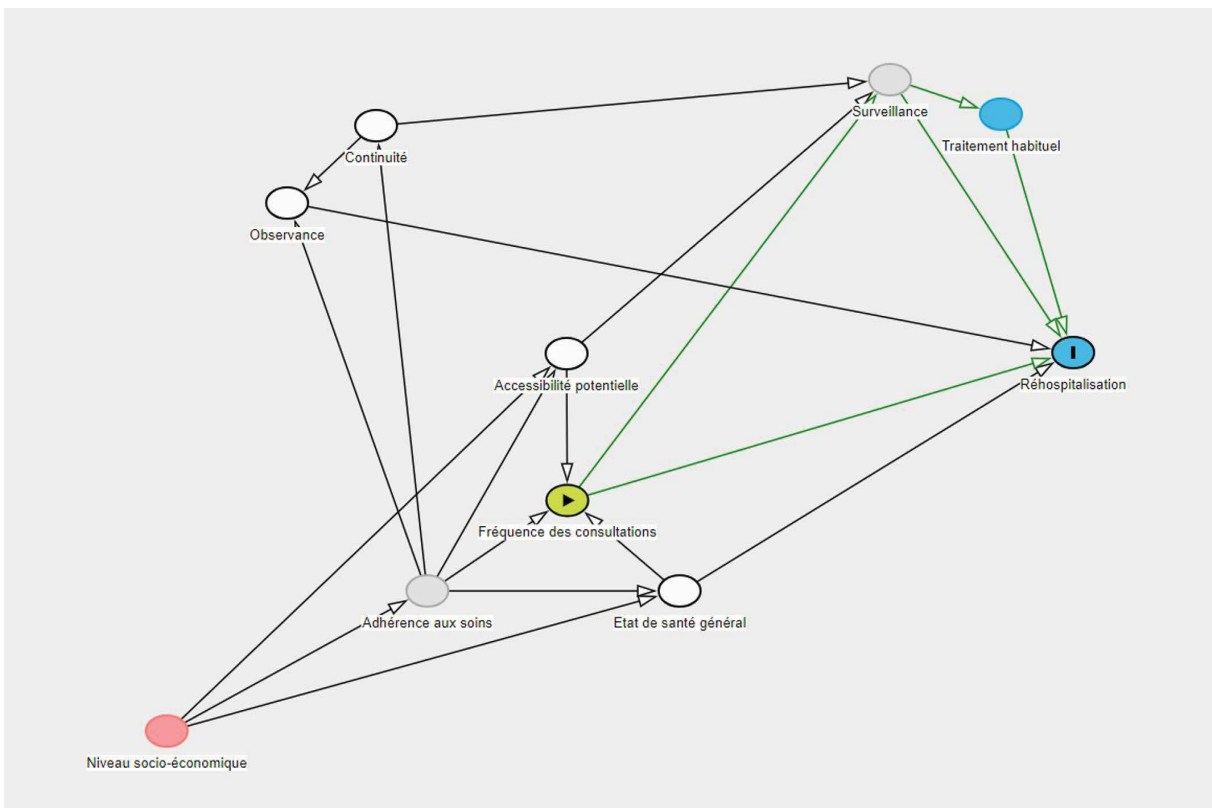
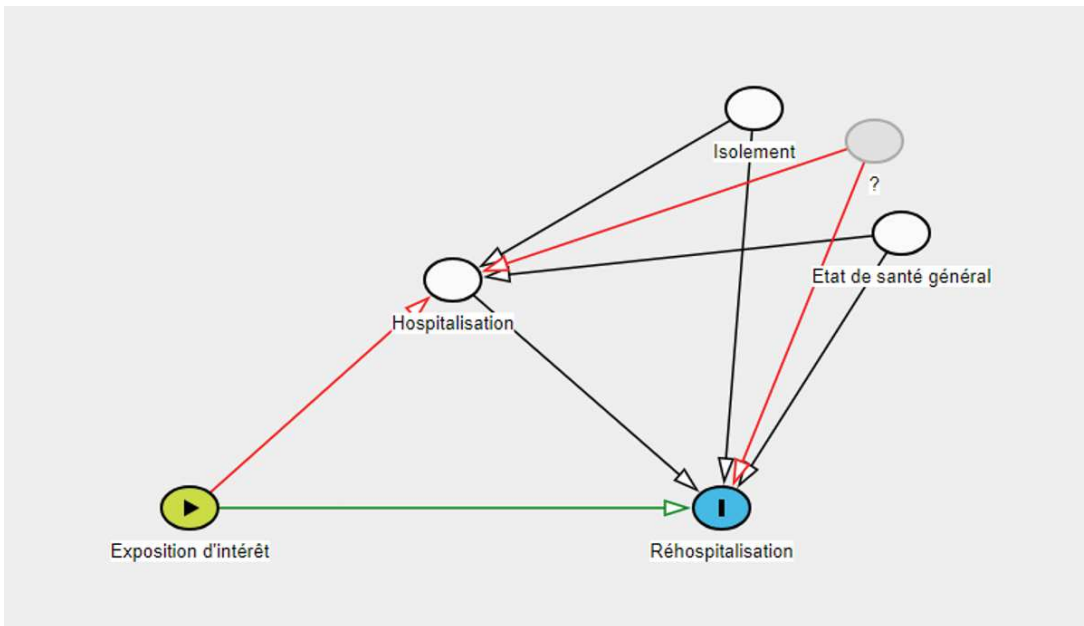


Figure 12 : Diagramme causal sur le risque de Réhospitalisation, ajusté sur le nombre d'hospitalisations précédents



5.3.1. Un facteur de qualité des soins hospitaliers : l'échographie à l'entrée

Nous proposons le diagramme causal de la **Figure 9**, représentant l'influence de l'échographie à l'entrée de l'hospitalisation index sur les réhospitalisations.

On introduit d'abord dans ce diagramme le traitement de sortie, et on postule le chemin causal suivant : l'échographie à l'entrée influence le traitement de sortie via la connaissance de la FEVG, et le traitement de sortie influence le risque de réhospitalisation. L'on voudrait savoir si l'échographie a un impact sur le risque de réhospitalisation indépendamment du traitement de sortie. Il serait donc classique de faire un modèle du risque de réhospitalisation contenant l'échographie d'entrée et le traitement de sortie.

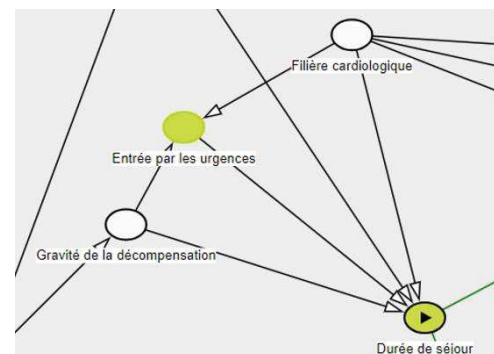
Introduisons maintenant dans le diagramme causal les variables liées aux trois premières (échographie d'entrée, traitement de sortie, réhospitalisation). L'hospitalisation en cardiologie influence les mesures de qualité de prise en charge que sont l'échographie d'entrée, le traitement de sortie, et la surveillance biologique à la sortie. La surveillance biologique à la sortie influence la stabilité de l'état clinique à la sortie, qui influence le risque de réhospitalisation ; mais nous supposons que la stabilité à la sortie n'est pas mesurable dans notre base de données.

Dans ces conditions, l'analyse causale nous montre qu'un modèle n'utilisant que l'échographie d'entrée et le traitement de sortie serait biaisé. Il est nécessaire d'ajuster également sur la surveillance biologique à la sortie.

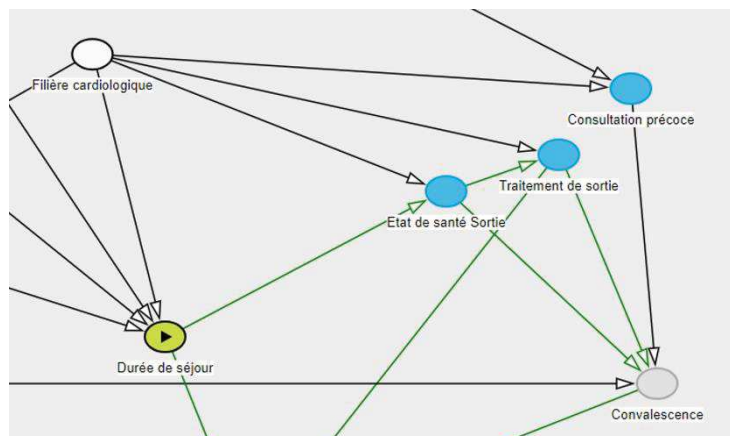
5.3.2. Un facteur très utilisé : la durée de séjour

La durée de séjour de l'hospitalisation index est en soit un facteur complexe, car il dépend de déterminants divers. Ses liens avec le risque de réhospitalisation sont représentés dans la **Figure 10**, dont nous allons dérouler la lecture.

Certains déterminant de la durée de séjour sont mesurés au moment de l'hospitalisation index : la gravité de la décompensation, et l'inclusion dans une filière spécialisée, qui agissent toutes deux partiellement via le passage par les urgences (extrait de la **Figure 10** ci-contre).



L'inclusion dans une filière spécialisée influence aussi le risque de réhospitalisation par un autre chemin : elle influence les caractéristiques de la sortie d'hospitalisation (état de santé, traitement) et de la période de transition (consultation précoce), qui ont un impact sur le risque de réhospitalisation (extrait de la **Figure 10** ci-contre).

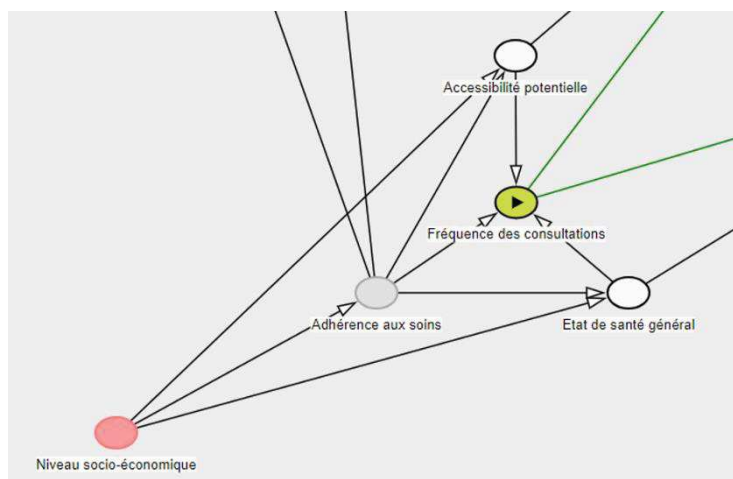


Le dernier déterminant de la durée de séjour, représenté dans le coin haut gauche du diagramme, est une caractéristique du patient : l'isolement social. Or, l'isolement social a des conséquences psychologiques qui modifient l'état de santé global et les comportements de santé, variables qui sont à leur tour des déterminants de réhospitalisation.

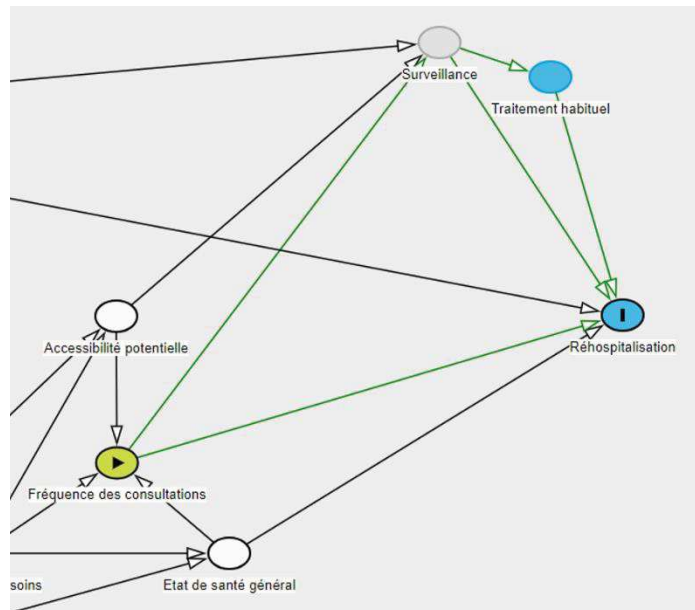
Tous les facteurs déterminants de la durée de séjour influencent donc le risque de réhospitalisation par divers chemins, enfermant le lien entre durée de séjour et réhospitalisation dans un réseau complexe. L'analyse de ce diagramme montre que l'estimation de ce lien peut se faire de manière non biaisée en ajustant sur l'inclusion dans une filière cardiologique, l'isolement, et la gravité de la décompensation (**Figure 10 A**) ; mais qu'ajuster en plus sur le traitement de sortie biaiserait l'estimation (**Figure 10 B**).

5.3.3. Un élément typique des parcours de soins : la fréquence des consultations

Comme nous le disions au début de ce chapitre sur la causalité, la fréquence des consultations dépend de l'état de santé, de l'accessibilité potentielle (qu'elle soit organisationnelle, géographique, ou financière), et de l'adhérence aux soins (extrait de la **Figure 11** ci-contre), tous trois influencés par le NSE.



Nous postulons que la fréquence des consultations influence le risque de réhospitalisation en permettant une surveillance efficace, qui, dans le temps long, permet les ajustements de traitement de fond pertinents, et, dans le temps court, permet les réactions adéquates aux décompensations (extrait de la **Figure 11** ci-contre).



Postulons pour finir que l'adhérence aux soins se traduit aussi par l'observance médicamenteuse et la continuité des soins, et que l'adhérence aux soins et la qualité de la surveillance ne sont pas habituellement mesurables.

L'analyse causale de ce diagramme montre qu'il faut ajuster sur l'accessibilité potentielle, l'état de santé générale, l'observance, et la continuité des soins. Cependant, comme dans l'exemple précédent, ajuster en plus sur le traitement habituel conduirait à une estimation biaisée.

5.3.4. Ajuster sur le nombre d'hospitalisations précédentes

De nombreux articles introduisent dans leur modèle prédictif de réhospitalisation le nombre d'hospitalisations précédentes (71,72,79,99,101,102), c'est-à-dire le critère de jugement lui-même, mesuré l'année d'avant plutôt que l'année d'après. Il est évident que ce critère de jugement et ce critère d'ajustement partagent tous leurs facteurs déterminants – dont le facteur d'intérêt.

L'analyse du diagramme causal présenté en **Figure 12** montre que l'ajustement sur le nombre d'hospitalisations nécessite d'ajuster également sur *tous* les déterminants des hospitalisations et réhospitalisations. Dès lors que l'un d'eux est inconnu ou non mesurable, l'estimation de l'impact du facteur d'exposition d'intérêt, quel qu'il soit, est biaisée.

5.3.5. Conclusion des diagrammes causaux

Tous ces exemples représentent des cas courants dans les études épidémiologiques. Le premier exemple montre que l'ajustement sur un facteur intermédiaire, souhaité pour évaluer la part d'effet propre et d'effet médié par le facteur intermédiaire, peut nécessiter des ajustements supplémentaires. Les deux exemples suivants montrent que dans des cas complexes, un ajustement supplémentaire peut se révéler malheureux. Le dernier exemple, enfin, démontre, s'il en était besoin, le danger

d'ajuster les analyses sur le critère de jugement. Les impacts potentiels des diagrammes causaux dans la recherche sur les parcours de soins sont donc importants, et il nous semble important de les utiliser autant que possible. Mais cet exercice est extrêmement difficile.

D'abord, les diagrammes causaux que nous avons présentés ne sont que des extraits du diagramme causal réel du risque de réhospitalisation, qui est d'une complexité digne d'un évènement dépendant de déterminants tant biologiques que psycho-sociaux ou politiques. Construire ce diagramme causal dans son ensemble nécessite une connaissance aussi large qu'approfondie du sujet traité, et n'est peut-être accessible qu'à un groupe d'experts multidisciplinaire.

Ensuite, les postulats que nous avons représentés dans ces diagrammes sont toujours plausibles, mais ne sont pas toujours vérifiés. Etant donné l'impact de l'ajout d'un élément sur ces diagrammes, il sera nécessaire de documenter autant de facteurs et de liens que possibles. Ici, les analyses descriptives de parcours peuvent avoir un apport. Prenons l'exemple, dans la **Figure 5**, du facteur « filière cardiologique ». Ce facteur peut se manifester sous différentes formes : une hospitalisation en cardiologie, la visite au patient d'un expert en IC durant le séjour, la mise en place d'un parcours intra-hospitalier dédié pour les patients IC hospitalisés dans des services non spécialisés ... ou une combinaison de ces formes. Documenter l'impact de chacune de ces formes de filière sur chaque élément de parcours ou indicateur qui lui serait associé, dans un cadre nécessairement observationnel si l'on veut garantir une bonne représentativité, pourrait être difficile. Mais cette variable « filière cardiologique » est en fait une sous-partie du parcours des patients, et à ce titre, elle peut être reconstruite par des méthodes de description de parcours, comme ce que nous avons fait dans le deuxième article.

5.4. Utilisation des parcours de soins en santé publique

La description des parcours de soins, dont nous tentons de développer la méthodologie, pourrait avoir plusieurs impacts en Santé Publique, que ce soit en recherche ou dans ses applications. En effet, nous pourrions raffiner encore la description des parcours, en décrivant, conjointement à leurs parcours, non seulement les caractéristiques cliniques et socio-démographiques des patients, mais aussi les caractéristiques des lieux de soins qui les accueillent – comme ce que nous avons fait dans le deuxième article –, ainsi que les caractéristiques de l'environnement de vie du patient, les caractéristiques des praticiens qui les prennent en charge ... c'est-à-dire finalement tous les déterminants supposés des décompensations et des hospitalisations. Parmi ces déterminants, certains sont probablement des marqueurs de risque, qui nous permettraient d'identifier les patients les plus à risque, et d'autres sont des causes de rupture de parcours de soins, sur lesquelles on pourrait agir. Nous allons détailler trois utilisations pratiques des parcours de soins.

5.4.1. Comprendre les modes d'actions des interventions modifiant les parcours de soins

Les interventions de type « parcours de soins », qui visent à définir exactement le parcours de soins que doit suivre un patient, concernent des moments bien particuliers de l'histoire de la maladie : diagnostic initial ou sortie d'hospitalisation, notamment – le dernier exemple correspondant aux programmes de transition. Mais en dehors de ces cas précis, le parcours de soins réel d'un patient chronique ne peut être entièrement prévu, ni entièrement contrôlé par les professionnels de santé. En effet, il dépend de l'état de santé général de chaque patient – qui est apprécié de manière individuelle par le praticien –, des événements aigus, mais aussi des compétences de santé du patient ; en conséquence, la HAS ne peut être plus précise que de recommander « 4 à 12 consultations annuelles » pour le parcours de soins d'un patient IC (220). Les parcours devant être très adaptables aux patients et réactifs aux épisodes aigus, leur diversité est infinie, et les interventions sur le parcours de soins ne peuvent être entièrement prescriptives. Il est donc nécessaire de trouver des interventions qui permettront aux acteurs (patients, aidants et professionnels) de s'emparer des parcours de soins pour les rendre efficaces, adaptables, et réactifs. C'est déjà un objectif, plus ou moins explicite, de plusieurs champs d'intervention en santé : éducation thérapeutique, accès aux soins, coordination des professionnels, qualité des pratiques ...

L'évaluation de l'efficacité de ces interventions est cependant difficile : la chaîne de causalité aboutissant au critère de jugement clinique est longue et complexe – diluant d'autant leur effet – puisqu'elle passe par les modifications de parcours de soins. Mais comprendre dans les détails comment ces interventions améliorent les parcours de soins, et comment ces parcours de soins améliorent l'état de santé, nécessite de pouvoir décrire les parcours de soins. Il s'agit de développer la recherche en « physiopathologie des parcours de soins », qui permettra de mieux cibler l'emploi de ces différentes interventions.

Un deuxième problème important de l'évaluation de ce type d'intervention est qu'elles sont difficilement transposables d'un environnement à l'autre, puisque leur efficacité dépend en grande partie de cet environnement (221). Là encore, décrire les parcours de soins permettrait d'explorer l'impact de l'environnement sur les parcours, et de mieux cibler les interventions en fonction de l'environnement local.

5.4.2. Participer à la surveillance des patients en temps réel

La prédiction individuelle du risque de réhospitalisation est très difficile (107). Le repérage des signes précoces de décompensation cardiaque a fait l'objet de plusieurs études, évaluant les capacités pronostiques du poids (222) ou de biomarqueurs tels que le BNP (223). Ces études, dont nous n'avons donné que deux exemples, rapportent certains résultats intéressants ; par exemple, l'analyse des variations individuelles de poids permettrait de repérer 82% des décompensations d'IC (222). Le futur de la prédiction des décompensations sera aussi probablement fait d'analyses de données massives, tirant parti de l'analyse en temps réel de flux de données divers recueillis automatiquement (193) : délivrances voire prises médicamenteuses, résultats biologiques, activités sociales comme l'utilisation de moyens de communication ... Cependant, les données médicales (surveillance du poids, de

marqueurs biologiques, ou de l'hémodynamique) resteront d'importance majeure. Or, cette surveillance quotidienne nécessite une bonne observance, et compte tenu de l'observance médicamenteuse observée, on peut douter de la transposabilité à grande échelle de ces expérimentations. Chez certains patients – ceux ne faisant pas reposer leur observance sur des routines quotidiennes –, l'observance pourrait être améliorée si elle n'était nécessaire que sur une durée courte, ciblée sur des périodes à risque plus élevé.

Une surveillance en temps réel des parcours de soins pourrait aider à repérer ces périodes, et déclencher des alertes à des professionnels de soins impliqués dans le suivi chronique du patient (médecin généraliste, infirmier en pratique avancée ...). Ces derniers ne sont en effet pas systématiquement au courant de tous les éléments du parcours de soins de leur patient : les visites aux urgences, ou les événements survenus durant les vacances, par exemple, peuvent ne pas être portés à leur connaissance assez vite. Les programmes de transition, ciblant la période vulnérable suivant une hospitalisation, sont les précurseurs et les parangons de ces dispositifs de surveillance ciblés sur un point de parcours particulier. La connaissance précise des parcours pourrait permettre de repérer d'autres épisodes à risque, pouvant échapper à la surveillance effectuée de manière habituelle par le généraliste et les infirmiers. Ces périodes pourraient être une visite aux urgences ou une consultation avec un médecin généraliste autre que le médecin traitant, suivie d'une délivrance d'antibiotiques et de corticoïdes, ou un retard inhabituel dans la délivrance du traitement de fond ... Le développement de l'intelligence artificielle ouvrira probablement des pistes d'analyse performantes, et la nouvelle d'anticipation Minority Report verra peut-être le jour dans le champ médical plutôt que dans le champ policier.

L'acceptabilité de ces dispositifs de surveillance adaptatifs reposera sur trois éléments d'importance égale : l'acceptation de la surveillance par les patients et les praticiens, les effets anxiogènes de la surveillance ciblée, et l'impact sur les inégalités de santé. Aucun de ces éléments, qui doivent être nécessairement pris en compte, ne disqualifie a priori le développement de ces dispositifs. Dans le cadre du dépistage du cancer colo-rectal, une étude récente repérait, dans les bases médico-administratives, les patients qui n'étaient pas à jour du dépistage, et communiquait, le cas échéant, cette information au médecin traitant (224). Cette étude montrait notamment que les médecins utilisaient cette information, ce qui avait un effet faible mais significatif sur le pourcentage de patients à jour. Vis-à-vis des patients, la crainte d'un dispositif de surveillance et l'anxiété générée par les alertes peuvent être diminuées si ce dispositif est construit comme une aide aux relations de soins et aux prises en charge déjà existantes, et non comme un élément supplémentaire voire concurrent. Concernant les inégalités de santé, ces interventions sur les parcours de soins sont à double tranchant. Leur effet principal est d'améliorer la prise en charge des patients intégrés dans le système de soins. Mais leur effet délétère potentiel est de rendre encore moins visibles les patients dont les consommations de soins sont les plus rares, notamment les patients les plus précaires (SDF, non francophones ...). Ce constat, reconnu particulièrement en France (225), doit rester en permanence présent à l'esprit des professionnels travaillant à l'amélioration des parcours de soins.

5.4.3. Monitorer l'allocation des ressources

L'allocation des ressources est une question qui se pose à grande échelle, au niveau du système de santé, comme à l'échelle individuelle, au niveau du patient. Les interventions agissant sur les parcours de soins sont généralement coûteuses, essentiellement en ressources humaines, imposant une réelle prise en compte de leur efficacité.

Au niveau individuel, nous avons décrit dans le paragraphe précédent comment la description des parcours en temps réel pourrait participer à une surveillance réactive aux premiers signes de décompensation. Mais de plus, dans une optique préventive, la description du parcours de soins habituel du patient permet, comme nous l'avons montré dans cette thèse, de discriminer les patients à haut risque et à bas risque de réhospitalisation. Le développement des modèles de risque de réhospitalisation à l'ère des données massives continuera à bénéficier de la description du parcours de soins ; en effet, cette dernière permet de reconnaître certains comportements de santé, amenant à consommer ou non certains types de soins. Il sera alors possible de réallouer certaines ressources des patients à faible risque vers les patients à haut risque, ou d'allouer de nouvelles ressources aux patients à plus haut risque.

Au niveau du système de santé, l'allocation des ressources peut reposer sur les descriptions de parcours dans deux cas. Le premier est le repérage de points chauds – services, établissements, bassins de vie – où sont fréquemment repérées des points de rupture de parcours de soins. Le deuxième concerne les paiements à l'épisode, mis en place – ou en passe de l'être – en Suède dans le Comté de Stockholm (226), aux USA avec la BPCI Initiative (Bundled Payments for Care Improvement) (227), et en France avec le lancement des expérimentations dites « Article 51 » depuis la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2018 (228). Mais à quoi ressemble ce parcours de soins idéal qui devrait être pris en charge par le paiement à l'épisode ? Il est probable que les premiers essais soient perfectibles. Repérer les écarts persistants entre les parcours réellement réalisés par les patients, et les consommations de soins prises en charge par le paiement au parcours, pourrait donner des pistes d'amélioration. En effet, la persistance d'écart, malgré les pénalités financières, serait un signe fort que la qualité des soins nécessite un parcours différent du parcours pris en charge par le paiement à l'épisode.

6. Conclusion

La description des parcours de soins par les méthodes de classification apporte des informations originales : elle permet de repérer des groupes de patients dont le parcours de soins est sous-optimal compte tenu de leur état de santé, de quantifier ces groupes, et d'identifier les structures qui les accueillent. A contrario, cette description peut également repérer des groupes de patients chez qui une prise en charge allégée n'est pas associée à de mauvais résultats cliniques. Ces résultats peuvent intéresser tant les cliniciens, pour la surveillance individuelle du patients, que les décideurs, pour l'allocation des ressources à différents niveaux. De plus, sur le plan fondamental, les descriptions des parcours de soins devraient être un outil puissant pour comprendre les modes d'actions des interventions visant l'amélioration de la qualité des soins via une réorganisation du système de soins. Devant ces impacts potentiellement importants, il nous semble nécessaire de poursuivre l'utilisation des classifications de parcours de soins, par différentes méthodes, dans différents environnements, et d'évaluer prospectivement la pertinence des décisions prises grâce à elles. La réalisation de ces études doit reposer sur des choix méthodologiques importants, notamment le choix de la base de données à utiliser. Lorsque ces études reposent sur des modélisations inférentielles, l'utilisation de diagrammes causaux, soutenue par la connaissance des mécanismes à l'œuvre dans les parcours de soins, pourrait permettre d'améliorer la validité interne des résultats.

7. Annexes

7.1. Annexe 1 : Mesures de risques significatives dans les modèles de prédiction des réhospitalisations

	Caractéristiques démographiques					Caractéristiques socio-économiques				Etat de santé général			habitud de l'IC		Gravité de l'épisode				
	Age	Sexe	Race	isolement	Sédentarité	Niveau Socio-Economique	Absence d'assurance	Niveau d'Education	Revenu	Propension à consulter	Comorbidités	Etat de santé perçu	Ancienneté de l'IC	Traitement à l'entrée d'hospitalisation	Adhérence aux traitements de fond	Gravité à l'entre d'hospitalisation	Bilan biologique à la sortie	Symptômes 12 j après la sortie	Aggravation de l'IC pendant l'hospitalisation
Au 2012	1.11 pour 10 ans										1.09								
Bethavas	NS	NS		NS	NS						NS	NS							
Bhatia	??		??								??	??	??						
chen 2012																			
Farré	1.02	0.71 (pour les femmes)									1.42 (au moins 1)								
Farré	1.02	1.13 (pour les femmes)									1.19 (au moins 1)								
Ansari 2012	1.45	NS				NS													
Avaldi	NS	NS									??		??						
Avaldi	??	NS									??		??						
Avaldi	??	NS									??		??						
Avaldi	??	NS									??		??						
Billings						1		1			NS				NS				
Bindman	NS	NS	beta 0,3 pour les afro				Beta: 0.8 beta: - (bac ou moins)	beta: 1 (faibles revenus)	NS										
Brettel						1.01					NS								
Cooper	??	??	??								??				??				NS
Cooper	??	??	??								??				??				NS
Cooper	??	??	??								??				??				1.10
Cooper	??	??	??								??				??				NS
Fleming	NS	NS	NS				NS	NS									1		
Krumholz 2016	NS	NS	NS	??			??	??			??	??		??	??	??	??	??	
Lenzi	1.0	NS									1.9 (IDM), 0.3 (HTA)		NS		NS				
Marzluf														??					
Mockler	NS	NS												3.2	NS				
Mockler	NS	NS												NS	NS				
Nyweide	NS	1.17 pour les femmes	1.07 pour les blacks et hispano, 0.84 pour les asiat			1.06					1.41 à 1.84								
Rizza	NS	NS		NS			NS				NS	0.5							

	Consommation habituelle de soins			Organisation des soins primaires								Accessibilité					Organisation intra-hospitalière							
	Nombre passé de visites aux urgences	Nombre passé d'hospitalisations	Nombre passé de consultations médicales	Accès à des infirmiers en pratique avancée	MG exerçant en groupe	Programme de coordination du parcours de soins	Age et sexe du MG	Type de pratique du MG	Qualité soins primaires	Satisfaction du patient vis-à-vis des soins	Continuité des soins	Nombre de patients par médecin ou densité des MG	Heures d'ouverture des cabinets de soins primaires	Ruralité	Accès aux soins ressentis	Accessibilité aux services	Prévalence	Durée de séjour	Traitement de sortie	Entrée par les urgences	Hospitalisation en cardiologie	Passage en réanimation	Jour de sortie	Heure de sortie
Au 2012	1,2	?																0,99						
Bethihavas																								
Bhatia																			NS					
chen 2012				NS																				
Farré	1.43 dès 1 visite, 2.29 si plus de 5	1.26 dès 1, 2.06 si plus de 3 significatif		0.76																				
Farré	1.3 dès 1 visite, 1.53 si plus de 5	seulement si plus de 3 : 1.21		0.76																				
Ansari 2012															0.76									
Avaldi					NS	0.57	NS				NS	NS	NS					NS		NS	NS			
Avaldi					NS	0.82	NS				NS	NS	NS					NS		NS	NS			
Avaldi					NS	0.73	NS				NS	NS	NS					??		NS	NS			
Avaldi					NS	NS	NS				NS	NS	NS					??		NS	NS			
Billings																	1							
Bindman							NS							beta : -44		NS								
Brettel								NS			0.99			0.99		0.98								
Cooper																			??					
Cooper																			??					
Cooper																			??					
Cooper																			??					
Fleming		1.24 pour chaque hospit supplémentaire dans les 6 mois précédents											1.64 à 1.72					NS	NS		NS	NS	NS	1.89
Krumholz 2016 (random forrest)									??					??				1.38		NS				
Lenzi																								
Marzluf			NS																					
Mockler		0.42																						
Mockler		NS																						
Nyweide		1.17	1.01																					
Rizza	NS	NS	0.12						0.98 (score de 1 à 24, HR pour une augmentation de 0.1)		2.2		NS	NS				0.94		NS				

7.2. Annexe 2 : Annexes du premier article

Supplementary Appendix S1 : Detailed results of the PCA

As the PCA applies to quantitative variables, we included age, deprivation index, delay to first GP visit, GP mean delay, unforeseenness index, diuretic variability, and delay to treatment discontinuation. We did not include the delay to first cardiologist visit or the cardiologist mean delay because less than a third of the patients were referred to a cardiologist during follow-up.

The table shows the numerical results. The contributions show which variables contributed the most to each axis or dimension; the \cos^2 shows the correlation between variables and axes; the coordinates show which variables were correlated. The correlation circles show variables as vectors, defined by the coordinates. The variables close to the circle are well represented on this plane, which allows the interpretation of their relative position. The first circle (Figure 1) shows that age and nursing care index were positively correlated and negatively correlated to GP mean delay, respectively. These variables are independent of the unforeseenness index, and the delay to first GP visit was correlated to both GP mean delay and the unforeseenness index. The second circle (Figure 2) shows that delay to treatment discontinuation was independent of diuretic variability.

The scree plot (Figure 3) shows the percentage of total variance absorbed by each axis. There was no slope failure, indicating that there was probably not much basal noise in our data. The five first axes absorbed 72% of the total variance.

Table: Numerical results

	Coordinates					Cos2					Contribution				
	Dim 1	Dim 2	Dim 3	Dim 4	Dim 5	Dim 1	Dim 2	Dim 3	Dim 4	Dim 5	Dim 1	Dim 2	Dim 3	Dim 4	Dim 5
Age	0.67	0.26	-0.18	-0.04	0.26	0.45	0.07	0.03	0.00	0.07	29.53	6.03	3.13	0.14	7.35
Deprivation index	0.05	0.07	0.50	0.78	0.16	0.00	0.00	0.25	0.61	0.03	0.15	0.42	23.67	60.44	2.85
Delay to 1st GP visit	-0.39	0.50	-0.04	-0.33	0.16	0.15	0.25	0.00	0.11	0.03	10.19	22.74	0.12	10.96	2.90
GP mean delay	-0.68	0.16	0.01	-0.02	0.15	0.47	0.03	0.00	0.00	0.02	30.62	2.42	0.01	0.03	2.26
Unforeseenness index	0.05	0.78	0.07	0.12	0.17	0.00	0.61	0.00	0.01	0.03	0.17	54.69	0.42	1.44	3.10
Nursing care index	0.60	-0.02	0.10	-0.26	0.33	0.37	0.00	0.01	0.07	0.11	24.07	0.05	0.94	6.87	11.73
Diuretic variability	0.23	0.28	0.58	-0.27	-0.66	0.05	0.08	0.33	0.07	0.43	3.49	6.81	31.63	7.15	46.16
Discontinuation delay	0.16	0.28	-0.65	0.36	-0.47	0.03	0.08	0.42	0.13	0.22	1.77	6.85	40.09	12.97	23.65

Figure 1: Correlation circle of axes 1 and 2

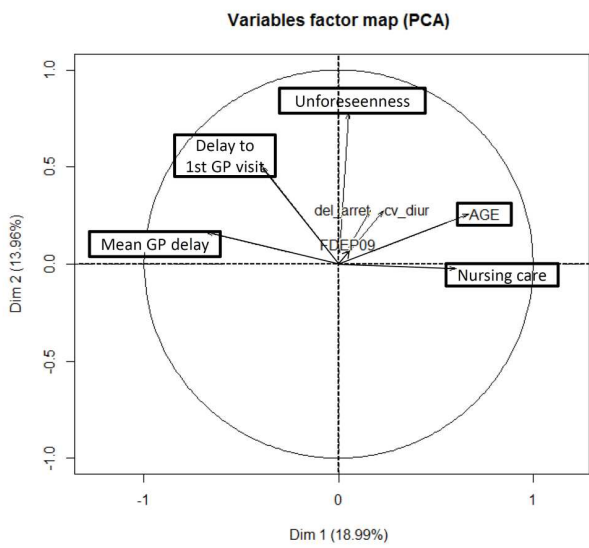


Figure 2: Correlation circle of axes 3 and 5

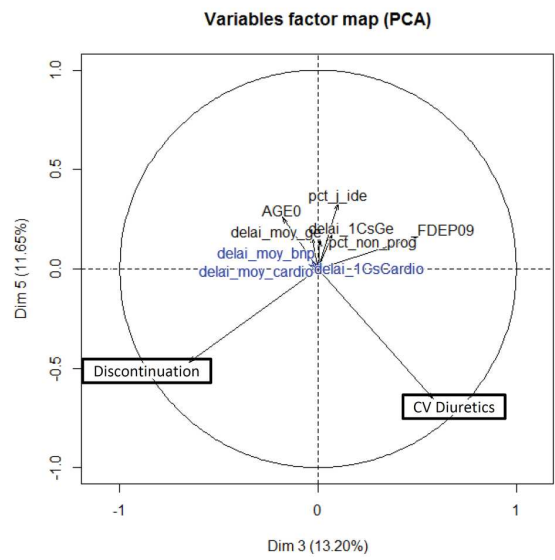


Figure 3: Scree plot

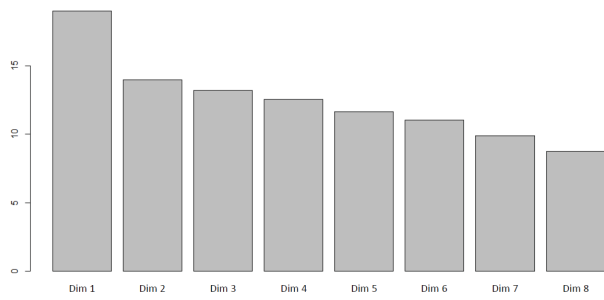


Figure 13 : Hierarchical ascendant classification tree of the Carpaths Study

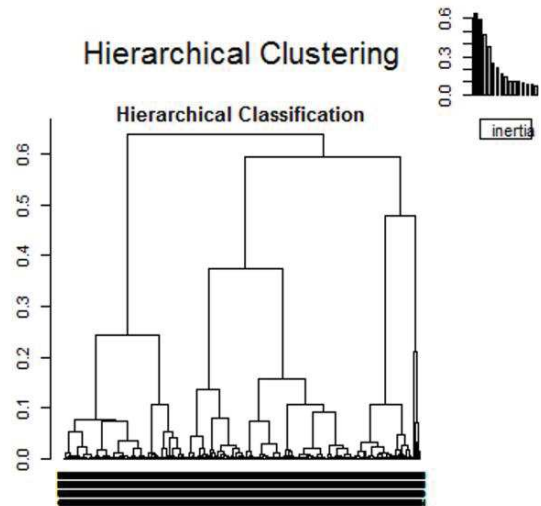


Figure 14 : Scatter plot of individuals in the first two plans of the MCA of the Carpaths Study

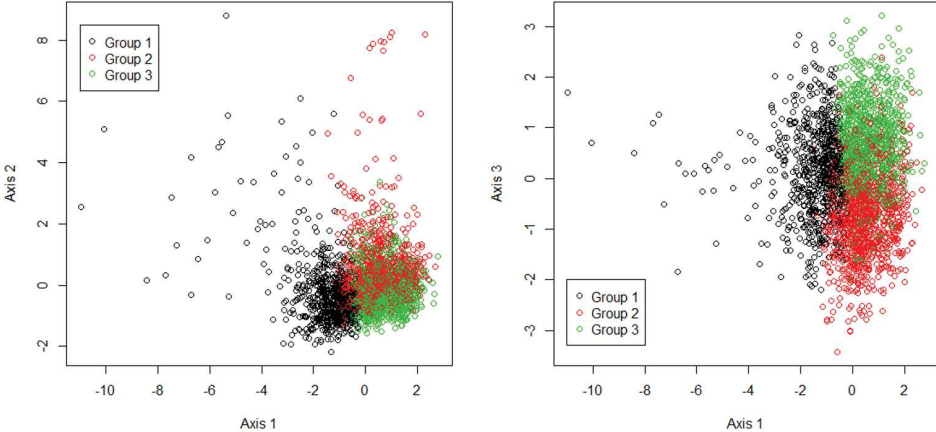


Tableau 24 : Group characteristics of the Carpaths Study

		Group 1 N = 734	Group 2 N = 1,060	Group 3 N = 957
*Age (y)		66.84 (12.66)	81.98 (8.74)	83.05 (7.47)
*Deprivation index		0.34 (0.64)	0.38 (0.64)	0.48 (0.59)
*Delay to 1st GP visit (d)		33.4 (61.08)	14.95 (22.43)	11.91 (17.5)
Delay to 1st cardiologist visit (d)		89.03 (136.26)	73.86 (106.21)	89.23 (127.69)
*Mean GP delay (d)		53.52 (46)	26.29 (14.38)	24.18 (12.8)
Mean cardiologist delay (d)		129.41 (107.47)	142.84 (122.8)	131 (99.01)
*Unforeseenness index		5.02 (6.01)	8.16 (12.47)	6.25 (6.46)
*Nursing care index		6.56 (15.18)	35.3 (39.92)	53.94 (43.12)
*Diuretic variability		58.28 (33.74)	72.98 (42.16)	83.56 (40.96)
*Delay to treatment discontinuation (d)		144.54 (146.15)	438.77 (153.7)	117.58 (120.9)
Death		55 (7)	221 (21)	208 (22)
Sex (male)		490 (67)	494 (47)	391 (41)
CMU / AME †		76 (10)	26 (2)	28 (3)
HF Readmission	None	612 (83)	630 (59)	691 (72)
	One	87 (12)	265 (25)	172 (18)
	At least 2	35 (5)	165 (16)	94 (10)
Charlson index	1	307 (42)	336 (32)	294 (31)
	2	208 (28)	308 (29)	292 (31)
	3	126 (17)	205 (19)	176 (18)
	4	47 (6)	110 (10)	110 (11)
	5 or more	46 (6)	101 (10)	85 (9)

Values are the mean (std) for quantitative variables or number (column percent) for qualitative variables.

* Active variables (used to perform the clustering method)

† Government health insurance programs for individuals with limited financial resources

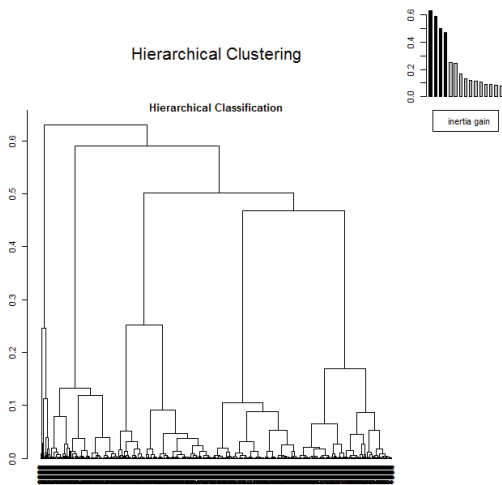
Supplemental Appendix S2 : Validation of the clustering

In order to assess the reliability of our results (original HAC), we randomly split our data set in 2 parts, and applied a HAC on each part (HAC 1, HAC 2). The objective was to retrieve a 3-groups clustering that matched the clustering of the whole data set.

Part 1 (n=1375):

The dendrogram (Figure 4) shows the early separation of a residual group, that we will not describe. As the 4-groups clustering had not a high variance gain, we choose the 5-groups clustering.

Figure 4 : Dendrogram of HAC 1



As detailed in Table 2, 77% of patients who were in Group 1 are in the Group B of the new HAC; 63% of Group 2 patients are in the Group C, and 89% of Group 3 patients are dispatched in Groups D and E.

Table 2: Contingency table of membership of patients of the Part 1, in the original HAC and in the HAC 1.

		Groups of HAC 1					Total
		A	B	C	D	E	
Groups of original HAC	1	31	286	24	20	12	373
	2	20	0	329	94	80	523
	3	1	53	0	107	318	479
Total		52	339	353	221	410	1375

The description of original variables in the groups of the HAC 1 is in Table 3. The patients of Group B are younger and have less comorbidities. Their intensity of care (delays, nursing care index, diuretic variability) is lower, and they have less clinical outcomes (unforeseen care, hospitalization, death). Now, the differences between the Group C and the Groups D+E include a younger age and slightly less comorbidities in the Group C. The Group C has a lower intensity of care. However, the differences in clinical outcomes are far less important than in the original HAC.

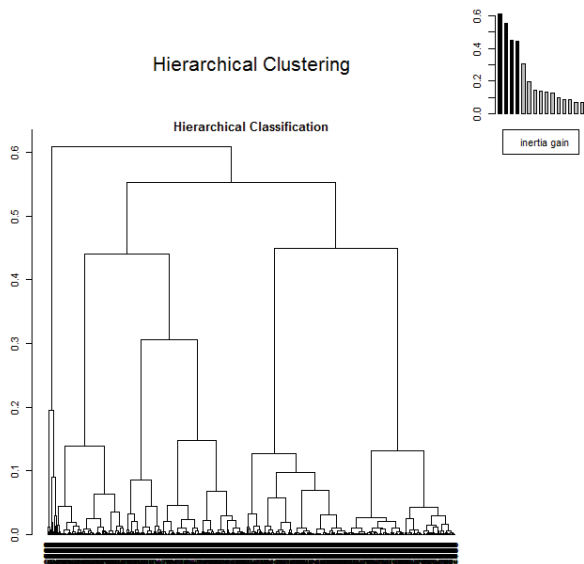
Table 3: description of the groups of HAC 1

	Group A (n = 52)		Group B (n = 339)		Group C (n = 353)		Group D (n = 221)		Group E (n = 410)		Groups D+E	
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	Weighted mean or %	
Age (y)	70,22	18,8	68,06	12,74	79,75	10,01	79,12	10,17	85,24	6,25	83,1	
Deprivation index	0,43	0,63	0,51	0,59	0,36	0,66	0,44	0,63	0,34	0,62	0,38	
Delay to 1st GP visit (d)	107,32	94,13	19,7	25,47	13,85	19,08	16,27	21,67	13,06	18,82	14,18	
Delay to 1st cardiologist visit (d)	66,43	79,88	90,57	141,98	83,8	132,82	63,6	96,66	87,65	121,36	79,23	
Mean GP delay (d)	148,21	135,6	44,93	25,28	27,92	15,03	24,54	13,23	24,19	12,99	24,31	
Mean cardiologist delay (d)	131,62	79,36	136,97	106,48	147,22	135,03	118,98	104,51	124,84	93,66	122,79	
Unforeseenness index	29,45	28,34	4,32	5,1	6,27	7,21	6,75	5,9	5,99	5,5	6,26	
Nursing care index	4,37	12,72	6,24	16,76	12,76	21,39	32,71	38,19	65,32	42,07	53,9	
Diuretic variability	70,53	43,88	55,95	25,82	56,01	26,97	139,97	26,81	63,29	26,57	90,15	
Delay to treatment discontinuation (d)	379,15	336,27	171,85	206,99	737,34	90,23	395,25	322,04	244,46	270,08	297,27	
Death	12	23	270	8	64	18	46	21	85	21	21	
≥ 1 HF Readmission	15	29	46	13	126	36	106	50	111	27	34	
Charlson index												
	1	15	29	145	43	117	33	63	29	120	29	29
	2	19	37	90	27	113	32	60	27	136	33	31
	3	8	15	58	17	68	19	47	21	80	20	20
	4	7	13	19	6	31	9	26	12	41	10	11
	5	3	6	27	8	24	7	25	11	33	8	9

Part 2 (n=1376):

The dendrogram (Figure 5) shows the early separation of a residual group, that we will not describe. We choose the 4-groups clustering.

Figure 5 : Dendrogramm of HAC 2



As detailed in Table 4, 92% of patients who were in Group 1 are in the Group B of the new HAC; 92% of Group 2 patients are in the Group C, and 84% of Group 3 patients are dispatched in Groups D and E.

Table 4: Contingency table of membership of patients of the Part 2, in the original HAC and in the HAC 2

		Groups of HAC 2				Total
		A	B	C	D	
Groups of original HAC	1	16	331	12	2	361
	2	11	13	494	19	537
	3	0	71	5	402	478
Total		27	415	511	423	1376

The description of original variables in the groups of the HAC 2 is in Table 5. The patients of Group B are younger and have less comorbidities. Their intensity of care (delays, nursing care index, diuretic variability) is lower, and they have less clinical outcomes (unforeseen care, hospitalization, death). The differences between the Group C and the Groups D+E still include a younger age and slightly less comorbidities in the Group C, though less important than in HAC 1. The Group C has a lower intensity of care. However, the differences in clinical outcomes are less important than in the original HAC : only the rehospitalization rate is higher in Group C, and the unforeseenness index is even slightly lower in Group C.

Table 5 : Description of the groups of HAC 2

	Group A (n = 27)		Group B (n = 415)		Group C (n = 511)		Group D (n = 423)		
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	
Age (y)	81.22	11.80	68.75	11.86	82.23	8.09	83.65	7.58	
Deprivation index	0.36	0.61	0.43	0.61	0.31	0.66	0.46	0.60	
Delay to 1st GP visit (d)	252.47	155.71	18.09	24.30	14.05	18.80	12.60	19.07	
Delay to 1st cardiologist visit (d)	170.00	175.03	86.57	130.44	78.58	119.70	81.85	104.42	
Mean GP delay (d)	99.04	66.94	43.98	29.57	27.44	15.31	24.13	13.55	
Mean cardiologist delay (d)	198.92	87.77	122.28	107.21	142.13	113.02	142.68	111.84	
Unforeseenness index	36.32	36.90	4.23	4.37	6.66	7.15	7.14	7.34	
Nursing care index	16.09	36.73	6.57	14.86	26.74	37.66	56.44	44.31	
Diuretic variability	61.83	34.38	57.58	32.24	68.13	37.96	91.09	42.84	
Delay to treatment discontinuation (d)	398.33	316.11	216.86	238.54	733.05	108.97	150.64	190.71	
Death		4	15	39	9	111	22	96	23
≥ 1 HF Readmission		4	15	83	20	196	38	131	31
Charlson index									
	1	8	30	173	42	170	33	126	30
	2	8	30	119	29	149	29	114	27
	3	7	26	60	14	95	19	84	20
	4	2	7	35	8	52	10	54	13
	5	2	7	28	7	45	9	45	11

Conclusion

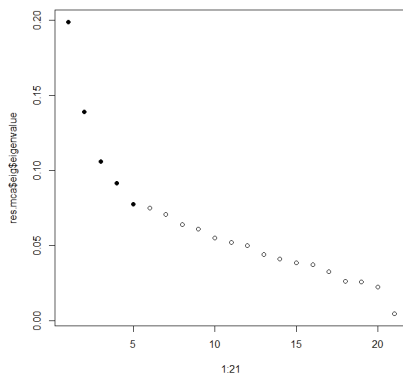
These two HAC validate mostly the results of the original HAC. The Group 1 keeps its features. The differences and similarities between the Groups 2 and 3 are less distinctive, but remain grossly the same. This validation method confirms the reliability of the original analysis.

7.3. Annexe 2 : Annexes du deuxième article

Annex 1 : Explanation of the clustering method.

The Multiple Component Analysis (MCA) is part of multivariate descriptive analysis methods developed in the 1970's. It allows describing a population for which we have partially correlated variables, without needing to choose a priori between these variables. It converts the set of original variables, which are partially correlated, into a set of variables called principal components, or axes, which are linear combinations of the original variables. The components have two characteristics: first, all components are independent from each other; second, the first component has the highest variance, followed by the second, and so forth, until the whole variance of the population is represented. The relations of axes and original variables are displayed numerically by a correlation matrix and graphically by correlation circles; whenever clinically relevant, one can therefore attribute a clinical meaning to an axis from the meaning of the original variables that strongly correlate with it. The most interesting means to display the percentages of variance of each axis is a scree plot. Pragmatically, by interpreting these axes, one can tell (a) which variables are the most important for describing the population (b) which the original variables are strongly correlated with each other and (c) in which the original variables are mostly independent of each other. These axes also have two advantages, which allow them to be used instead of the original variables to sort the population into clusters. First, because an axis concentrates the variance of the variables that it represents, it has high explanation power. Second, by "summarizing" a group of variables, it is less prone to basal noise and therefore is more stable. Moreover, the last axes, which account for a small amount of variance, can themselves be considered as basal noise. Therefore, as classically performed, we applied our clustering method on the first axes of the MCA. The number of clustering axes was chosen according to the elbow criterion, which recommends keeping all axes which allow to gain a sufficient part of variance. We chose an HAC, because it is a classical clustering method that does not require the determination of a number of clusters a priori. This method starts with clusters defined as the observations themselves. Then, the closest clusters were merged by means of a serial algorithm. Each step of the merging algorithm provided a partition of the population into homogeneous clusters (low within-variability) that were different from the others (high between-variability). These partitions are displayed graphically on a tree diagram, where the height of the branch represents the distance between the clusters; therefore, the user sees at once which partitions have a high discriminative power. If several partitions have a similar discriminative power, the final choice is led by the clinical relevance of these partitions.

Annex 2 : Eigenvalues of the Multiple Components Analysis

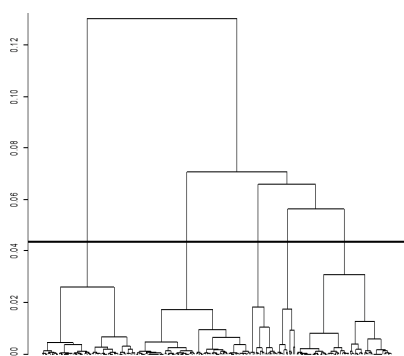


Annex 3 : Results of the Multiple Components Analysis

		Coordinates					Contributions					Cos ²				
		Dim.1	Dim.2	Dim.3	Dim.4	Dim.5	Dim.1	Dim.2	Dim.3	Dim.4	Dim.5	Dim.1	Dim.2	Dim.3	Dim.4	Dim.5
Admission mode	Home	-0,725	-0,109	0,666	0,141	0,225	5,264	0,171	8,347	0,432	1,294	0,246	0,006	0,207	0,009	0,024
	ER	0,492	0,017	-0,286	-0,084	-0,172	4,699	0,008	2,991	0,296	1,466	0,392	0	0,133	0,011	0,048
	Other hospital	-1,167	0,391	-0,559	0,11	0,551	2,685	0,431	1,158	0,052	1,535	0,091	0,01	0,021	0,001	0,02
Discharge mode	Death	0,211	2,028	0,598	-2,156	0,335	0,082	10,79	1,233	18,51	0,527	0,003	0,255	0,022	0,288	0,007
	Home	0,014	-0,312	0,012	0,054	0,001	0,005	3,175	0,007	0,144	0	0,001	0,258	0	0,008	0
	Other hospital	-0,5	0,417	-0,609	0,135	-0,544	0,74	0,738	2,064	0,117	2,242	0,026	0,018	0,039	0,002	0,031
	Mid- or long-term hospital	0,202	0,569	0,111	0,61	0,257	0,155	1,764	0,088	3,08	0,642	0,006	0,045	0,002	0,051	0,009
Number of wards	1	-0,431	-0,31	0,814	-0,139	-0,421	2,434	1,804	16,337	0,55	5,939	0,133	0,069	0,474	0,014	0,127

	2	0,375	-0,108	-0,522	0,012	0,484	2,243	0,268	8,155	0,005	9,565	0,145	0,012	0,28	0	0,241
	3	-0,174	2,082	-1,146	1,275	-1,212	0,051	10,498	4,176	5,971	6,356	0,002	0,247	0,075	0,092	0,083
	4	-0,048	3,218	-0,6	-0,746	-0,213	0,002	10,451	0,477	0,853	0,082	0	0,238	0,008	0,013	0,001
Cardiology	No	0,801	-0,055	0,191	-0,046	0,128	9,393	0,063	1,007	0,067	0,615	0,56	0,003	0,032	0,002	0,014
	Yes	-0,7	0,048	-0,167	0,04	-0,112	8,209	0,055	0,88	0,058	0,537	0,56	0,003	0,032	0,002	0,014
ICU	No	0,005	-0,177	0,009	-0,03	0	0,001	1,305	0,004	0,055	0	0	0,38	0,001	0,011	0
	Yes	-0,059	2,147	-0,107	0,358	-0,001	0,008	15,809	0,052	0,669	0	0	0,38	0,001	0,011	0
SSU	No	-0,579	0,022	0,256	-0,048	0,002	6,988	0,014	2,578	0,106	0	0,661	0,001	0,13	0,005	0
	Yes	1,142	-0,043	-0,506	0,096	-0,004	13,789	0,028	5,087	0,21	0	0,661	0,001	0,13	0,005	0
Geriatry	No	-0,278	0,008	-0,065	-0,109	-0,099	2,063	0,002	0,213	0,693	0,673	0,431	0	0,024	0,067	0,055
	Yes	1,547	-0,044	0,362	0,608	0,552	11,468	0,013	1,183	3,852	3,743	0,431	0	0,024	0,067	0,055
ICCU	No	0,312	-0,23	0,266	-0,018	-0,256	2,162	1,69	2,969	0,016	3,725	0,236	0,129	0,172	0,001	0,159
	Yes	-0,757	0,56	-0,647	0,044	0,621	5,255	4,107	7,217	0,039	9,054	0,236	0,129	0,172	0,001	0,159
BNP dosage	No	0,356	0,488	0,678	1,239	0,011	0,749	2,02	5,124	19,736	0,002	0,029	0,055	0,107	0,356	0
	Yes	-0,083	-0,113	-0,157	-0,287	-0,003	0,174	0,469	1,189	4,58	0	0,029	0,055	0,107	0,356	0
Creatinine dosage	No	-0,687	1,314	1,27	2,664	-0,086	0,731	3,831	4,704	23,907	0,029	0,024	0,09	0,084	0,368	0
	Yes	0,036	-0,068	-0,066	-0,138	0,004	0,038	0,199	0,244	1,24	0,002	0,024	0,09	0,084	0,368	0
Echocardiography	No	0,992	-0,081	-0,009	0,176	-0,095	8,872	0,084	0,002	0,61	0,209	0,396	0,003	0	0,013	0,004
	Yes	-0,399	0,033	0,004	-0,071	0,038	3,571	0,034	0,001	0,245	0,084	0,396	0,003	0	0,013	0,004
Chest X-ray	No	-0,344	-0,027	-0,072	0,156	0,794	1,499	0,013	0,123	0,673	20,496	0,08	0	0,003	0,017	0,427
	Yes	0,233	0,018	0,049	-0,106	-0,538	1,015	0,009	0,083	0,456	13,87	0,08	0	0,003	0,017	0,427
Loop diuretics	No	0,335	0,507	0,463	-0,588	0,193	0,981	3,215	3,527	6,571	0,836	0,043	0,099	0,083	0,133	0,014
	Yes	-0,129	-0,195	-0,178	0,227	-0,074	0,378	1,238	1,358	2,53	0,322	0,043	0,099	0,083	0,133	0,014
ACE-I/ARB	No	0,376	0,431	0,395	-0,156	0,19	1,969	3,706	4,104	0,739	1,285	0,113	0,148	0,125	0,019	0,029
	Yes	-0,3	-0,344	-0,316	0,125	-0,151	1,572	2,959	3,276	0,59	1,026	0,113	0,148	0,125	0,019	0,029
BB	No	0,164	0,436	0,352	-0,19	0,155	0,4	4,025	3,456	1,163	0,907	0,024	0,169	0,111	0,032	0,021
	Yes	-0,146	-0,388	-0,314	0,169	-0,138	0,356	3,581	3,075	1,035	0,807	0,024	0,169	0,111	0,032	0,021
Long stay	No	-0,006	-0,316	0,153	0,029	0,244	0,001	3,23	0,992	0,042	3,426	0	0,254	0,059	0,002	0,151
	Yes	0,015	0,803	-0,388	-0,074	-0,619	0,002	8,203	2,519	0,107	8,701	0	0,254	0,059	0,002	0,151

Annex 4 : Hierarchical Cluster Analysis performed on the 5 first axes of the MCA



Annex 5 : Variables independently associated with outcomes

	Significant variables	p-value
30-d readmission for HF	High Blood Pressure	0.0674
	Renal failure	0.0156
30-d readmission for any cause	Syndrome	0.0722
1-y readmission for HF	Groupe	0.0015
	COPD	0.0172
	Syndrome	0.0460
	Smoking status	0.0428
1-y readmission for any cause	Diabetes	0.0459
	Sex	0.1003

Binomial negative regression model, with offset on the follow-up time, adjusted on significant variables

8. Bibliographie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
2. Fromm RE, Varon J, Gibbs LR. Congestive heart failure and pulmonary edema for the emergency physician. *J Emerg Med*. févr 1995;13(1):71-87.
3. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 3 janv 2002;87(3):235-41.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991(325):293–302.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
6. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet*. 5 juill 2003;362(9377):7-13.
7. Pitt B, Zannad F, Remme W, others. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
8. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. 11 sept 2010;376(9744):875-85.
9. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 14 2017;38(15):1132-43.
10. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet*. 5 mai 2001;357(9266):1385-90.
11. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *The Lancet*. 6 sept 2003;362(9386):759-66.
12. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *The Lancet*. 6 mai 2000;355(9215):1582-7.

13. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
14. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 3 sept 1992;327(10):669-77.
15. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 févr 1997;336(8):525-33.
16. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667–1675.
17. Cleland JGF, Task Force on HF of the ESC. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J*. 1 juin 1995;16(6):741-51.
18. Remme W. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1 sept 2001;22(17):1527-60.
19. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1 juin 2005;26(11):1115-40.
20. Dickstein K, Authors/Task Force Members, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008†: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaborati. *Eur J Heart Fail*. oct 2008;10(10):933-89.
21. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2 juill 2012;33(14):1787-847.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):777-81.
23. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. févr 2005;26(3):215-25.
24. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 1 août 2006;114(5):397-403.
25. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. oct 2006;27(19):2338-45.

26. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 20 oct 2012;380(9851):1387-95.
27. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 27 mars 2013;309(12):1268-77.
28. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 27 févr 2013;309(8):781-91.
29. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 10 avr 2014;370(15):1383-92.
30. Carson PE, Anand IS, Win S, Rector T, Haass M, Lopez-Sendon J, et al. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction). *JACC Heart Fail*. juin 2015;3(6):429-41.
31. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1495-503.
32. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 1 déc 2017;19(12):1574-85.
33. Psaty BM, Delaney JA, Arnold AM, Curtis LH, Fitzpatrick AL, Heckbert SR, et al. Study of Cardiovascular Health Outcomes in the Era of Claims Data: CLINICAL PERSPECTIVE: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 12 janv 2016;133(2):156-64.
34. Felker GM, Adams KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: Nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J*. févr 2003;145(2):S18-25.
35. Kannel WB. Current status of the epidemiology of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. mai 1999;1(1):11-9.
36. Donkor A, McDonagh T, Hardman S. National Heart Failure audit for England and Wales. 2014-2015 [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/annual_report_2014_15_v2
37. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions: ESC-HF-LT: 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail*. juin 2016;18(6):613-25.

38. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, Cheriya P, Wert Y. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013 – 2014 epidemiological follow-up study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 31 mars 2017;7(1):15-20.
39. Zhang Y, Zhang J, Butler J, Yang X, Xie P, Guo D, et al. Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry. *J Card Fail*. déc 2017;23(12):868-75.
40. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk Factors for Heart Failure: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med*. nov 2009;122(11):1023-8.
41. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas [Internet]. Pan American Health Organization; 2006 [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <http://ops-uruguay.bvsalud.org/pdf/chagas19.pdf>
42. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation*. 12 mars 2013;127(10):1105-15.
43. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet Lond Engl*. 17 avr 2010;375(9723):1388-402.
44. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. sept 2007;8(9):784-96.
45. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2 juin 2015;131(22):1981-8.
46. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;509–538.
47. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health*. janv 1994;84(1):20-8.
48. Van Nuys KE, Xie Z, Tysinger B, Hlatky MA, Goldman DP. Innovation in Heart Failure Treatment. *JACC Heart Fail*. mai 2018;6(5):401-9.
49. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 21 juill 2004;292(3):344-50.
50. Johnson KM, Bryan S, Ghanbarian S, Sin DD, Sadatsafavi M. Characterizing undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* [Internet]. déc 2018 [cité 19 sept 2018];19(1). Disponible sur: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0731-1>
51. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. sept 2007;93(9):1137-46.
52. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med*. 23 déc 1971;285(26):1441-6.

53. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, Wang TJ, Levy D, O'Donnell CJ, et al. Association of Parental Heart Failure with Risk of Heart Failure in Offspring. *N Engl J Med*. 13 juill 2006;355(2):138-47.
54. Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 10 déc 2002;106(24):3068-72.
55. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failureThe Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1 sept 2004;25(18):1614-9.
56. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes P-M, Villemot J-P, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol*. mars 1999;33(3):734-42.
57. Redfield MM, Jacobsen SJ, John C. Burnett J, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA*. 8 janv 2003;289(2):194-202.
58. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. *Rev Médecine Interne*. nov 2005;26(11):845-50.
59. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med*. 31 oct 2002;347(18):1397-402.
60. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol*. août 2011;151(1):40-5.
61. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 1 avr 2008;101(7):1016-22.
62. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al. Differences in the Incidence of Congestive Heart Failure by Ethnicity: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 27 oct 2008;168(19):2138-45.
63. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 25 févr 2008;168(4):418-24.
64. Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Manolio TA, Fried LP, et al. Incidence of Cardiovascular Disease in Older Americans: The Cardiovascular Health Study: INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHS. *J Am Geriatr Soc*. févr 2005;53(2):211-8.
65. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 15 juin 2001;87(12):1417-9.
66. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe A, Hare R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *The Lancet*. 11 août 2001;358(9280):439-44.

67. Données de survie des cancers en France [Internet]. e-cancer. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/survie>
68. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrè Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis.* mars 2014;107(3):158-68.
69. Pattenden JF, Roberts H, Lewin RJP. Living with Heart Failure; Patient and Carer Perspectives. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 1 déc 2007;6(4):273-9.
70. Murray SA, Boyd K, Kendall M, Worth A, Benton TF, Clausen H. Dying of lung cancer or cardiac failure: prospective qualitative interview study of patients and their carers in the community. *BMJ.* 26 oct 2002;325(7370):929.
71. Au AG, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz J, Kaul P, Walraven C van. Predicting the risk of unplanned readmission or death within 30 days of discharge after a heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 1 sept 2012;164(3):365-72.
72. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS ONE* [Internet]. 24 févr 2017;12(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325273/>
73. Cooper LB, Hammill BG, Sharma PP, DeVore AD, Mentz RJ, Fonarow GC, et al. Differences in health care use and outcomes by the timing of in-hospital worsening heart failure. *Am Heart J.* déc 2015;170(6):1124-32.
74. Lenzi J, Avaldi VM, Hernandez-Boussard T, Descovich C, Castaldini I, Urbinati S, et al. Risk-adjustment models for heart failure patients' 30-day mortality and readmission rates: the incremental value of clinical data abstracted from medical charts beyond hospital discharge record. *BMC Health Serv Res* [Internet]. déc 2016 [cité 15 déc 2017];16(1). Disponible sur: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1731-9>
75. Parashar S, Katz R, Smith NL, Arnold AM, Vaccarino V, Wenger NK, et al. Race, Gender, and Mortality in Adults ≥ 65 Years of Age With Incident Heart Failure (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* avr 2009;103(8):1120-7.
76. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* févr 2014;171(3):368-76.
77. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J.* déc 1998;19 Suppl P:P9-16.
78. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 1 janv 2013;127(1):143-52.
79. Nyweide DJ, Anthony DL, Bynum JPW, Strawderman RL, Weeks WB, Casalino LP, et al. Continuity of Care and the Risk of Preventable Hospitalization in Older Adults. *JAMA Intern Med.* 11 nov 2013;173(20):1879.
80. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart Failure-Related Hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol.* août 2008;52(6):428-34.

81. Gnani S, Ellis C, Azeem M. Trends in hospital admissions and case fatality due to heart failure in England, 1990/91 to 1999/2000. *Health Stat Q.* 2002;13:16-21.
82. Billings J, Zeitel L, Lukomnik J, Carey TS, Blank AE, Newman L. Impact of socioeconomic status on hospital use in New York City. *Health Aff (Millwood).* 2 janv 1993;12(1):162-73.
83. Weissman J, Gatsonis C, Epstein A. Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland. *Jama.* 4 nov 1992;268(17):2388-94.
84. Sundmacher L, Fischbach D, Schuettig W, Naumann C, Augustin U, Faisst C. Which hospitalisations are ambulatory care-sensitive, to what degree, and how could the rates be reduced? Results of a group consensus study in Germany. *Health Policy.* nov 2015;119(11):1415-23.
85. Lavenberg JG, Leas B, Umscheid CA, Williams K, Goldmann DR, Kripalani S. Assessing preventability in the quest to reduce hospital readmissions: Hospital Readmissions and Preventability. *J Hosp Med.* sept 2014;9(9):598-603.
86. Clancy CM. The Persistent Challenge of Avoidable Hospitalizations. *Health Serv Res.* août 2005;40(4):953-6.
87. Mercier G, Georgescu V, Bousquet J. Geographic Variation In Potentially Avoidable Hospitalizations In France. *Health Aff (Millwood).* 1 mai 2015;34(5):836-43.
88. Thygesen LC, Christiansen T, Garcia-Armesto S, Angulo-Pueyo E, Martínez-Lizaga N, Bernal-Delgado E. Potentially avoidable hospitalizations in five European countries in 2009 and time trends from 2002 to 2009 based on administrative data. *Eur J Public Health.* févr 2015;25(suppl_1):35-43.
89. Medicare C for, Baltimore MS 7500 SB, Usa M. Readmissions-Reduction-Program [Internet]. 2018 [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/AcuteInpatientPPS/Readmissions-Reduction-Program.html>
90. Zhang W, Watanabe-Galloway S. Ten-Year Secular Trends for Congestive Heart Failure Hospitalizations: An Analysis of Regional Differences in the United States. *Congest Heart Fail.* 14(5):266-71.
91. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, et al. Risk Prediction Models for Hospital Readmission: A Systematic Review. *JAMA.* 19 oct 2011;306(15):1688.
92. Ansari Z, Haider SI, Ansari H, de Gooyer T, Sindall C. Patient characteristics associated with hospitalisations for ambulatory care sensitive conditions in Victoria, Australia. *BMC Health Serv Res.* 21 déc 2012;12:475.
93. Brettell R, Soljak M, Cecil E, Cowie MR, Tuppin P, Majeed A. Reducing heart failure admission rates in England 2004-2011 are not related to changes in primary care quality: national observational study. *Eur J Heart Fail.* déc 2013;15(12):1335-42.
94. Avaldi VM, Lenzi J, Castaldini I, Urbinati S, Di Pasquale G, Morini M, et al. Hospital Readmissions of Patients with Heart Failure: The Impact of Hospital and Primary Care Organizational Factors in Northern Italy. Manzoli L, éditeur. *PLOS ONE.* 26 mai 2015;10(5):e0127796.

95. Krumholz HM, Chaudhry SI, Spertus JA, Mattera JA, Hodshon B, Herrin J. Do Non-Clinical Factors Improve Prediction of Readmission Risk? *JACC Heart Fail.* janv 2016;4(1):12-20.
96. Bhatia V, Bajaj NS, Sanam K, Hashim T, Morgan CJ, Prabhu SD, et al. Beta-blocker Use and 30-day All-cause Readmission in Medicare Beneficiaries with Systolic Heart Failure. *Am J Med.* juill 2015;128(7):715-21.
97. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, et al. Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 1 sept 2009;2(5):407-13.
98. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 19 oct 2011;306(15):1669.
99. Fleming LM, Gavin M, Piatkowski G, Chang JD, Mukamal KJ. Derivation and Validation of a 30-Day Heart Failure Readmission Model. *Am J Cardiol.* nov 2014;114(9):1379-82.
100. Bindman A, Grumbach K, Osmond D, Komaromy M, Vranizan K, Lurie N, et al. Preventable hospitalizations and access to health care. *Jama.* 26 juill 1995;274(4):305-11.
101. Mockler M, O'Loughlin C, Murphy N, Ryder M, Conlon C, McDonald KM, et al. Causes and Consequences of Nonpersistence With Heart Failure Medication. *Am J Cardiol.* mars 2009;103(6):834-8.
102. Rizza P, Bianco A, Pavia M, Angelillo IF. Preventable hospitalization and access to primary health care in an area of Southern Italy. *BMC Health Serv Res [Internet].* déc 2007 [cité 20 juill 2016];7(1). Disponible sur: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-7-134>
103. Betihavas V, Frost SA, Newton PJ, Macdonald P, Stewart S, Carrington MJ, et al. An Absolute Risk Prediction Model to Determine Unplanned Cardiovascular Readmissions for Adults with Chronic Heart Failure. *Heart Lung Circ [Internet].* mai 2015 [cité 27 juill 2015]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443950615003509>
104. Chen J, Ross JS, Carlson MDA, Lin Z, Normand S-LT, Bernheim SM, et al. Skilled Nursing Facility Referral and Hospital Readmission Rates after Heart Failure or Myocardial Infarction. *Am J Med.* janv 2012;125(1):100.e1-100.e9.
105. Marzluf BA, Reichardt B, Neuhofer LM, Kogler B, Wolzt M. Influence of drug adherence and medical care on heart failure outcome in the primary care setting in Austria: QUALITY OF PRIMARY CARE AND HEART FAILURE OUTCOME. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2015;24(7):722-30.
106. Feigenbaum P, Neuwirth E, Trowbridge L, Teplitsky S, Barnes CA, Fireman E, et al. Factors contributing to all-cause 30-day readmissions: a structured case series across 18 hospitals. *Med Care.* 2012;50(7):599–605.
107. Allaudeen N, Schnipper JL, Orav EJ, Wachter RM, Vidyarthi AR. Inability of Providers to Predict Unplanned Readmissions. *J Gen Intern Med.* juill 2011;26(7):771-6.
108. Vanhaecht K, Panella M, van Zelm R, Sermeus W. An overview of the history and concept of care pathways as complex interventions. *Int J Care Pathw.* 2010;13:117-23.

109. Albert NM, Barnason S, Deswal A, Hernandez A, Kociol R, Lee E, et al. Transitions of care in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;HHF-0000000000000006.
110. Gonthier J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J.* 2004;25:1570–1595.
111. Holland R. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart.* 1 juill 2005;91(7):899-906.
112. Takeda A, Taylor SJC, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 sept 2012;(9):CD002752.
113. Feltner C. Transitional Care Interventions To Prevent Readmissions for People With Heart Failure | Effective Health Care Program [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality. [cité 30 juill 2018]. Disponible sur: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/heart-failure-transition-care/research>
114. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):774–784.
115. Vedel I, Khanassov V. Transitional Care for Patients With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2015;13:562-71.
116. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of transitional care services in patients hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail.* nov 2017;19(11):1427-43.
117. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):520–528.
118. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 19 févr 2011;377(9766):658-66.
119. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Thompson JW, Elma M, et al. Contemporary Evidence About Hospital Strategies for Reducing 30-Day Readmissions. *J Am Coll Cardiol.* août 2012;60(7):607-14.
120. Vrijhoef HJ, de Belvis AG, de la Calle M, de Sabata MS, Hauck B, Montante S, et al. IT-supported integrated care pathways for diabetes: A compilation and review of good practices. *Int J Care Coord.* 2017;20(1-2):26-40.
121. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation.* 24 juill 2012;126(4):501-6.
122. Van Spall HGC, Lee SF, Xie F, Ko DT, Thabane L, Ibrahim Q, et al. Knowledge to action: Rationale and design of the Patient-Centered Care Transitions in Heart Failure (PACT-HF) stepped wedge cluster randomized trial. *Am Heart J.* mai 2018;199:75-82.

123. Féry-Lemonnier E. Les parcours, une nécessité. Actual Doss En Santé Publique. sept 2014;88:12-5.
124. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde M-F, de Groot P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail.* avr 2013;15(4):465-76.
125. Heidenreich PA, Hernandez AF, Yancy CW, Liang L, Peterson ED, Fonarow GC. Get With The Guidelines Program Participation, Process of Care, and Outcome for Medicare Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 1 janv 2012;5(1):37-43.
126. Heidenreich PA, Zhao X, Hernandez AF, Yancy CW, Fonarow GC. Patient and hospital characteristics associated with traditional measures of inpatient quality of care for patients with heart failure. *Am Heart J.* févr 2012;163(2):239-245.e3.
127. DeVore AD, Cox M, Eapen ZJ, Yancy CW, Bhatt DL, Heidenreich PA, et al. Temporal Trends and Variation in Early Scheduled Follow-Up After a Hospitalization for Heart FailureCLINICAL PERSPECTIVE: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure. *Circ Heart Fail.* janv 2016;9(1):e002344.
128. Points critiques du parcours de soins, Insuffisance Cardiaque. Haute Autorité de Santé; 2014.
129. Care Coordination Measures Atlas. Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
130. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* juin 2002;4(3):361-71.
131. Boiteux M-C, Rey P, Cadiou F, Chauvet C. Un service de télésurveillance et de coordination des soins de l'insuffisant cardiaque. *Soins.* nov 2016;(810):45-7.
132. Arrêté du 28 février 2018 fixant la liste des indicateurs obligatoires pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins et les conditions de mise à disposition du public de certains résultats par l'établissement de santé [Internet]. *Journal Officiel de la République Française,* 0053 mars 4, 2018. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/2/28/SSAH1805844A/jo/texte>
133. Réseau Icalor [Internet]. [cité 26 juill 2015]. Disponible sur: www.icalor.fr
134. Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. Continuity of care: a multidisciplinary review. *Bmj.* 2003;327(7425):1219-1221.
135. Breslau N, Reeb KG. Continuity of care in a university-based practice. *J Med Educ.* oct 1975;50(10):965-9.
136. Bice TW, Boxerman SB. A quantitative measure of continuity of care. *Med Care.* avr 1977;15(4):347-9.
137. Steinwachs DM. Measuring provider continuity in ambulatory care: an assessment of alternative approaches. *Med Care.* juin 1979;17(6):551-65.
138. Chan C-L, You H-J, Huang H-T, Ting H-W. Using an integrated COC index and multilevel measurements to verify the care outcome of patients with multiple chronic conditions. *BMC Health Serv Res.* 19 nov 2012;12:405.

139. Magill MK, Senf J. A new method for measuring continuity of care in family practice residencies. *J Fam Pract.* févr 1987;24(2):165-8.
140. Dreihier J, Comaneshter DS, Rosenbluth Y, Battat E, Bitterman H, Cohen AD. The association between continuity of care in the community and health outcomes: a population-based study. *Isr J Health Policy Res.* 2012;1(1):1.
141. Cho KH, Lee SG, Jun B, Jung B-Y, Kim J-H, Park E-C. Effects of continuity of care on hospital admission in patients with type 2 diabetes: analysis of nationwide insurance data. *BMC Health Serv Res* [Internet]. déc 2015 [cité 20 juill 2016];15(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/15/107>
142. Gruneir A, Bronskill SE, Maxwell CJ, Bai YQ, Kone AJ, Thavorn K, et al. The association between multimorbidity and hospitalization is modified by individual demographics and physician continuity of care: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. déc 2016 [cité 20 juill 2016];16(1). Disponible sur: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1415-5>
143. Rodriguez HP, Marshall RE, Rogers WH, Safran DG. Primary Care Physician Visit Continuity: A Comparison of Patient-reported and Administratively Derived Measures. *J Gen Intern Med.* sept 2008;23(9):1499-502.
144. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 1 juin 2007;153(6):1021-8.
145. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, et al. Clinical Features and Outcome in Hospitalized Heart Failure in Japan (From the ATTEND Registry). *Circ J.* 2013;77(4):944-51.
146. National Health Service. 2016/17 General Medical Services (GMS) contract Quality and Outcomes Framework (QOF). Guidance for GMS contract 2016/17 [Internet]. 2016 [cité 8 août 2018]. Disponible sur: <http://www.nhsemployers.org/-/media/Employers/Documents/Primary-care-contracts/QOF/2016-17/2016-17-QOF-guidance-documents.pdf?la=en&hash=2E80C3A7304E39EE61419EDB257F97F8D21FF262>
147. Lee SE, Cho H-J, Lee H-Y, Yang H-M, Choi J-O, Jeon E-S, et al. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Eur J Heart Fail.* 1 juin 2014;16(6):700-8.
148. Defossez G, Rollet A, Dameron O, Ingrand P. Temporal representation of care trajectories of cancer patients using data from a regional information system: an application in breast cancer. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2014;14(1):24.
149. Nuemi G, Afonso F, Roussot A, Billard L, Cottenet J, Combier E, et al. Classification of hospital pathways in the management of cancer: Application to lung cancer in the region of burgundy. *Cancer Epidemiol.* oct 2013;37(5):688-96.
150. Jay N, Nuemi G, Gadreau M, Quantin C. A data mining approach for grouping and analyzing trajectories of care using claim data: the example of breast cancer. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13(1):130.

151. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere MT, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1259–1266.
152. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrè Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. mars 2014;107(3):158-68.
153. Khan H, Greene SJ, Fonarow GC, Kalogeropoulos AP, Ambrosy AP, Maggioni AP, et al. Length of hospital stay and 30-day readmission following heart failure hospitalization: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 9 mai 2015;
154. Padhukasahasram B, Reddy CK, Li Y, Lanfear DE. Joint Impact of Clinical and Behavioral Variables on the Risk of Unplanned Readmission and Death after a Heart Failure Hospitalization. Passino C, éditeur. *PLOS ONE*. 4 juin 2015;10(6):e0129553.
155. Kangovi S, Grande D. Hospital readmissions—not just a measure of quality. *Jama*. 2011;306(16):1796–1797.
156. Lindquist LA, Baker DW. Understanding preventable hospital readmissions: Masqueraders, markers, and true causal factors. *J Hosp Med*. févr 2011;6(2):51-3.
157. Billings J, Zeitel L, Lukomnik J, Carey TS, Blank AE, Newman L. Impact of socioeconomic status on hospital use in New York City. *Health Aff (Millwood)*. 1 févr 1993;12(1):162-73.
158. Weissman J, Gatsonis C, Epstein A. Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland. *Jama*. 4 nov 1992;268(17):2388-94.
159. Byrd L. Reducing avoidable hospitalizations in nursing could save \$1 billion annually—so why delay? *Geriatr Nur (Lond)*. 2009;30(5):365–368.
160. Morgenstern H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health*. déc 1982;72(12):1336-44.
161. McGrail K, Lavergne R, Lewis SJ, Peterson SL, Barer M, Garrison SR. Classifying Physician Practice Style: A New Approach Using Administrative Data in British Columbia. *Med Care*. 2015;53(3):276–282.
162. Prado Insuffisance Cardiaque [Internet]. [cité 22 août 2015]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/infirmiers/votre-caisse-gard/en-ce-moment/prado-insuffisance-cardiaque_gard.php
163. Optimization of the Ambulatory Monitoring for Patients With Heart Failure by Tele-cardiology (OSICAT) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068118>
164. Heart Failure Educational and Follow up Platform (HELP) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02110433>
165. Pérel C, Chin F, Tuppin P, Danchin D, Alla F, Juillièrè Y, et al. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002–2008, France. *Bull Epidémiologique Hebd*. 2012;41:466–470.

166. Charlson M E, Mackenzie CR, Pompei P, Ales K L, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-83.
167. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* [Internet]. déc 2009 [cité 25 juill 2016];9(1). Disponible sur: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-33>
168. FactoMineR [Internet]. [cité 23 août 2015]. Disponible sur: <http://factominer.free.fr/index.html>
169. Mousquès J, Renaud T, Scemama O. Is the “practice style” hypothesis relevant for general practitioners? An analysis of antibiotics prescription for acute rhinopharyngitis. *Soc Sci Med.* avr 2010;70(8):1176-84.
170. de Jong JD. *Explaining Medical practice variation.pdf*. Utrecht: Nivel; 2008.
171. OECD. *Health at a Glance 2013* [Internet]. OECD Publishing; 2013 [cité 23 août 2015]. (Health at a Glance). Disponible sur: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2013_health_glance-2013-en
172. Dinwiddie GY, Gaskin DJ, Chan KS, Norrington J, McCleary R. Residential segregation, geographic proximity and type of services used: evidence for racial/ethnic disparities in mental health. *Soc Sci Med* 1982. mars 2013;80:67-75.
173. GIDROL J-C, INSEE. Le Languedoc-Roussillon vieillit moins vite grâce aux migrations. *Reperes Chiffres* [Internet]. 2009 [cité 6 mars 2016];5. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/insee_regions/languedoc/themes/chiffres/chi0905/chi0905.pdf
174. Hussey PS, Schneider EC, Rudin RS, Fox DS, Lai J, Pollack CE. Continuity and the Costs of Care for Chronic Disease. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2014;174(5):742.
175. Böhm M, Schumacher H, Laufs U, Sleight P, Schmieder R, Unger T, et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. *Am Heart J.* août 2013;166(2):306-314.e7.
176. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization: Improving care in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* déc 2014;1(2):110-45.
177. Picard F, Dos Santos P, Harcaut E. Données épidémiologiques nationales de l’insuffisance cardiaque. *Concours Méd.* 22 mars 2010;132(6):234.
178. Cheng S-H, Chen C-C, Hou Y-F. A longitudinal examination of continuity of care and avoidable hospitalization: evidence from a universal coverage health care system. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1671–1677.
179. Gruneir A, Silver MJ, Rochon PA. Emergency department use by older adults: a literature review on trends, appropriateness, and consequences of unmet health care needs. *Med Care Res Rev MCR.* avr 2011;68(2):131-55.

180. Rosano A, Loha CA, Falvo R, van der Zee J, Ricciardi W, Guasticchi G, et al. The relationship between avoidable hospitalization and accessibility to primary care: a systematic review. *Eur J Public Health*. 1 juin 2013;23(3):356-60.
181. Donzé J, Aujesky D, Williams D, Schnipper JL. Potentially Avoidable 30-Day Hospital Readmissions in Medical Patients: Derivation and Validation of a Prediction Model. *JAMA Intern Med*. 22 avr 2013;173(8):632.
182. Martinez F, Troude P, Hangoc B, Logeart D, Bertrand D, Laribi S. Différences de prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë aux urgences et dans une unité spécialisée: exemple d'un hôpital universitaire de la région parisienne. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2012;60:S29.
183. Fedyk-Łukasik M, Wizner B, Opolski G, Zdrojewski T, Czech M, Dubiel JS, et al. Quality of care of hospitalised patients with heart failure in Poland in 2013: results of the second nationwide survey. *Kardiol Pol*. 2017;75(6):527-34.
184. Merlière J, Couvreur C, Smadja L, Jolivet A. Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général. *CNAM Points Repères*. 2012;38.
185. Saillour-Glénisson F, Kret M, Domecq S, Sibé M, Daucourt V, Migeot V, et al. Organizational and managerial factors associated with clinical practice guideline adherence: a simulation-based study in 36 French hospital wards. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 1 août 2017;29(4):579-86.
186. Duflos CM, Solecki K, Papinaud L, Georgescu V, Roubille F, Mercier G. The Intensity of Primary Care for Heart Failure Patients: A Determinant of Readmissions? The CarPaths Study: A French Region-Wide Analysis. *PloS One*. 2016;11(10):e0163268.
187. Smeets M, Roy SV, Aertgeerts B, Vermandere M, Vaes B. Improving care for heart failure patients in primary care, GPs' perceptions: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open*. 1 nov 2016;6(11):e013459.
188. Donaho EK, Hall AC, Gass JA, Elayda MA, Lee V, Paire S, et al. Protocol-Driven Allied Health Post-Discharge Transition Clinic to Reduce Hospital Readmissions in Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 22 déc 2015;4(12):e002296.
189. Okhuysen GA, Bechky BA. 10 Coordination in Organizations: An Integrative Perspective. *Acad Manag Ann*. janv 2009;3(1):463-502.
190. Willemse E, Adriaenssens J, Dilles T, Remmen R. Do telemonitoring projects of heart failure fit the Chronic Care Model? *Int J Integr Care*. 2014;14(3).
191. Stelfox HT. The Impact of Checklists on Inpatient Safety Outcomes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Hosp Med [Internet]*. 1 août 2017 [cité 20 avr 2018];12(8). Disponible sur: <https://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/143603/hospital-medicine/impact-checklists-inpatient-safety-outcomes-systematic>
192. Aitkin M, Francis B, Raynal N. Une étude comparative d'analyses de correspondances ou de classifications et des modèles de variables latentes ou à classes latentes. *Rev Stat Appliquée*. 1987;35(3):53-82.

193. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. *Health Aff Proj Hope*. juill 2014;33(7):1123-31.
194. Naylor MD, Brooten D, Campbell R, Jacobsen BS, Mezey MD, Pauly MV, et al. Comprehensive Discharge Planning and Home Follow-up of Hospitalized Elders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 17 févr 1999;281(7):613.
195. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-12.
196. Quantin C, Roussot A, Cottenet J, Besson J, Fagot-Campagna A, Tala S. Méthodologie détaillée du repérage de 56 pathologies, événements de santé ou traitements [Internet]. CNAMTS; 2015 [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/methodologie.php>
197. Goff DC, Pandey DK, Chan FA, Ortiz C, Nichaman MZ. Congestive heart failure in the United States: is there more than meets the I(CD code)? The Corpus Christi Heart Project. *Arch Intern Med*. 24 janv 2000;160(2):197-202.
198. Birman-Deych E, Waterman AD, Yan Y, Nilasena DS, Radford MJ, Gage BF. Accuracy of ICD-9-CM codes for identifying cardiovascular and stroke risk factors. *Med Care*. mai 2005;43(5):480-5.
199. Lee DS, Donovan L, Austin PC, Gong Y, Liu PP, Rouleau JL, et al. Comparison of coding of heart failure and comorbidities in administrative and clinical data for use in outcomes research. *Med Care*. févr 2005;43(2):182-8.
200. Schellenbaum GD, Heckbert SR, Smith NL, Rea TD, Lumley T, Kitzman DW, et al. Congestive Heart Failure Incidence and Prognosis: Case Identification Using Central Adjudication Versus Hospital Discharge Diagnoses. *Ann Epidemiol*. févr 2006;16(2):115-22.
201. So L, Evans D, Quan H. ICD-10 coding algorithms for defining comorbidities of acute myocardial infarction. *BMC Health Serv Res* [Internet]. déc 2006 [cité 20 juill 2016];6(1). Disponible sur: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-6-161>
202. Quan H, Li B, Duncan Saunders L, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing Validity of ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data in Recording Clinical Conditions in a Unique Dually Coded Database: Assessing Validity of ICD-9-CM and ICD-10. *Health Serv Res*. 7 janv 2008;43(4):1424-41.
203. Ingelsson E, Ärnlöv J, Sundström J, Lind L. The validity of a diagnosis of heart failure in a hospital discharge register. *Eur J Heart Fail*. août 2005;7(5):787-91.
204. Kümler T, Gislason GH, Kirk V, Bay M, Nielsen OW, Køber L, et al. Accuracy of a heart failure diagnosis in administrative registers. *Eur J Heart Fail*. juill 2008;10(7):658-60.
205. Khand AU, Shaw M, Gemmel I, Cleland JGF. Do discharge codes underestimate hospitalisation due to heart failure? Validation study of hospital discharge coding for heart failure. *Eur J Heart Fail*. août 2005;7(5):792-7.

206. Blackburn DF, Schnell G, Lamb D, Tsuyuki RT, Stang M, Wilson TW. Coding of heart failure diagnoses in Saskatchewan: a validation study of hospital discharge abstracts. *Circulation*. 2010;122(Suppl 21):A20517–A20517.
207. Teng T-HK, Finn J, Hung J, Geelhoed E, Hobbs M. A validation study: how effective is the Hospital Morbidity Data as a surveillance tool for heart failure in Western Australia? *Aust N Z J Public Health*. oct 2008;32(5):405-7.
208. Frolova N, Bakal JA, McAlister FA, Rowe BH, Quan H, Kaul P, et al. Assessing the Use of International Classification of Diseases-10th Revision Codes From the Emergency Department for the Identification of Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. mai 2015;3(5):386-91.
209. Pfister R, Michels G, Wilfred J, Luben R, Wareham NJ, Khaw K-T. Does ICD-10 hospital discharge code I50 identify people with heart failure? A validation study within the EPIC-Norfolk study. *Int J Cardiol*. 9 oct 2013;168(4):4413-4.
210. Mard S, Nielsen FE. Positive predictive value and impact of misdiagnosis of a heart failure diagnosis in administrative registers among patients admitted to a University Hospital cardiac care unit. *Clin Epidemiol*. 21 oct 2010;2:235-9.
211. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
212. Constantinou P, Tuppin P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Ménager C, Schellevis FG, Pelletier-Fleury N. Two morbidity indices developed in a nationwide population permitted performant outcome-specific severity adjustment. *J Clin Epidemiol*. 14 juill 2018;
213. Goldstein CM, Gathright EC, Dolansky MA, Gunstad J, Sterns A, Redle JD, et al. Randomized controlled feasibility trial of two telemedicine medication reminder systems for older adults with heart failure. *J Telemed Telecare*. sept 2014;20(6):293-9.
214. Austin PC, Tu JV. Automated variable selection methods for logistic regression produced unstable models for predicting acute myocardial infarction mortality. *J Clin Epidemiol*. nov 2004;57(11):1138-46.
215. Lin M, Lucas HC, Shmueli G. Too big to fail: Large samples and the p-value problem. *Inf Syst Res*. 22 oct 2013;24(4):906-17.
216. Posada D, Buckley TR. Model selection and model averaging in phylogenetics: advantages of akaike information criterion and bayesian approaches over likelihood ratio tests. *Syst Biol*. oct 2004;53(5):793-808.
217. Stone M. Comments on Model Selection Criteria of Akaike and Schwarz. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1979;41(2):276-8.
218. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiol Camb Mass*. janv 1999;10(1):37-48.
219. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package « dagitty ». *Int J Epidemiol*. 01 2016;45(6):1887-94.

220. Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque ». Juin 2014. Paris: Haute Autorité de Santé; (Les parcours de soins).
221. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci.* 2009;4(1):50.
222. Ledwidge MT, O'Hanlon R, Lalor L, Travers B, Edwards N, Kelly D, et al. Can individualized weight monitoring using the HeartPhone algorithm improve sensitivity for clinical deterioration of heart failure? *Eur J Heart Fail.* avr 2013;15(4):447-55.
223. McDonald K, Troughton R, Dahlström U, Dargie H, Krum H, van der Meer P, et al. Daily home BNP monitoring in heart failure for prediction of impending clinical deterioration: results from the HOME HF study. *Eur J Heart Fail.* mars 2018;20(3):474-80.
224. Rat C, Pogu C, Le Donné D, Latour C, Bianco G, Nanin F, et al. Effect of Physician Notification Regarding Nonadherence to Colorectal Cancer Screening on Patient Participation in Fecal Immunochemical Test Cancer Screening: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 05 2017;318(9):816-24.
225. Lombraïl P, Lang T, Pascal J. Accès au système de soins et inégalités sociales de santé : que sait-on de l'accès secondaire ? *Santé Société Solidar.* 2004;3(2):61-71.
226. Wohlin J, Stalberg H, Ström O, Rolfson O, Willers C, Brommels M. Effects of introducing bundled payment and patients' choice of provider for elective hip and knee replacements in Stockholm county [Internet]. Uppföljningsrapport. Karolinska Institutet, Institutionen för Lärande, informatik, management och etik; 2017. Disponible sur: <http://ivbar.com/wp-content/uploads/2018/02/Effects-of-introducing-bundled-payment-and-patients-choice-of-provider-for-elective-hip-and-knee-replacements-in-Stockholm.pdf>
227. Medicare the USC for, Boulevard MS 7500 S, Baltimore, Baltimore M 21244 7500 SB, Usa M 21244. Bundled Payments for Care Improvement (BPCI) Initiative: General Information | Center for Medicare & Medicaid Innovation [Internet]. [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <https://innovation.cms.gov/initiatives/bundled-payments/>
228. DGOS. Expérimenter et innover pour mieux soigner [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-10918/article-51>