



HAL
open science

Analyse du risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées à l'aide de modèles de durée pour les évènements récurrents avec risque concurrent

Fabien Visade

► **To cite this version:**

Fabien Visade. Analyse du risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées à l'aide de modèles de durée pour les évènements récurrents avec risque concurrent. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2022. Français. NNT : 2022ULILS006 . tel-03900654

HAL Id: tel-03900654

<https://theses.hal.science/tel-03900654v1>

Submitted on 15 Dec 2022

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

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

UNIVERSITE DE LILLE
Ecole Doctorale Biologie-Santé

Année universitaire 2021-2022

Thèse de doctorat d'Université

Epidémiologie, santé publique, recherche clinique, technologies biomédicales

Présentée et soutenue publiquement par

Fabien VISADE

Analyse du risque de ré-hospitalisation chez les personnes
âgées à l'aide de modèles de durée pour les événements
récurrents avec risque concurrent

Soutenue le lundi 21 mars 2022 devant le jury composé de :

**Rapporteurs : Madame le Professeur Séverine HENRARD
Monsieur le Professeur Achille TCHALLA**

**Examineurs : Monsieur le Professeur Cristian PREDA
Madame le Docteur Catherine HELMER**

Co-encadrante de Thèse : Madame le Docteur Eugenia BABYKINA

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Résumé en français

Contexte : Les hospitalisations répétées chez les personnes âgées augmentent la morbidité, la mortalité, la perte d'indépendance fonctionnelle et le coût des dépenses de santé. De nombreuses études se sont intéressées à la ré-hospitalisation chez les personnes âgées, mais elles se sont limitées à l'analyse de la première ré-hospitalisation sur une durée déterminée allant de 30 jours à 24 mois. L'effet de chaque ré-hospitalisation sur le risque de ré-hospitalisation future a été très peu étudié. De plus, les études sur la ré-hospitalisation n'incluent pas l'analyse du décès alors qu'il modifie la probabilité de survenue d'une nouvelle ré-hospitalisation. Cependant, La modélisation des hospitalisations multiples et du décès peut être envisagée dans le cadre d'un paradigme d'analyse statistique bien défini.

L'objectif global de cette thèse est d'analyser le risque de ré-hospitalisation chez les sujets âgés à l'aide de modèles statistiques de durée pour les événements récurrents.

Méthode : (1) Nous analyserons dans un premier temps le risque de ré-hospitalisation par le modèle de Fragilité et le risque de décès par le modèle de Cox pour variables dépendantes du temps, sur la cohorte PAERPA regroupant plus de 38 000 personnes âgées. (2) Nous déterminerons l'importance de la ré-hospitalisation face aux autres facteurs de risque connus à l'aide des mêmes modèles, sur la cohorte DAMAGE regroupant plus 3 000 patients âgés sortant d'unité de gériatrie aiguë. (3) Nous expérimenterons l'analyse conjointe du risque de ré-hospitalisation et de décès à l'aide du modèle Joint, sur les deux cohortes précédentes.

Résultats : (1) Les ré-hospitalisations sont de plus en plus proches dans le temps après chaque nouvel événement. Les modèles spécifiques à l'analyse des événements récurrents ont montré que le risque de ré-hospitalisation augmentait au fur et à mesure des hospitalisations consécutives, tout comme le risque de décès. Ces modèles permettent également de mettre en évidence l'hétérogénéité interindividuelle de la population face au risque de ré-hospitalisation, présente chez les personnes âgées. (2) Dans l'année suivant la sortie d'unité de gériatrie aiguë, un patient sur deux est ré-hospitalisé et un patient sur trois décède. La ré-hospitalisation est le principal facteur de risque de ré-hospitalisation future et de décès chez ces patients. (3) L'analyse conjointe d'événements récurrents et événement concurrent par le modèle Joint est complexe, notamment sur de grandes cohortes comme les nôtres, et nous semble non adapté à l'utilisation directe par les cliniciens.

Conclusion : Les modèles statistiques spécifiques aux événements récurrents sont adaptés à l'analyse du risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées. Ils permettent de prendre en considération les possibles hospitalisations répétées au cours du temps et l'hétérogénéité interindividuelle de la population âgée. Ces modèles permettront : d'analyser de manière fiable et rapide les données massives en santé ; de décrire au mieux le recours aux soins hospitaliers des personnes âgées ; et de proposer des prises en charges plus ciblées aux patients âgés ré-hospitalisés.

Résumé en anglais

Background: Repeated hospitalizations in older people increase morbidity, mortality, loss of functional independence, and health care costs. Many studies have looked at hospital readmission in older patients, but they have been limited to the analysis of the first readmission only and over a defined period of time ranging from 30 days to 24 months. The effect of each hospital readmission on the risk of future hospital readmission has been little studied. Furthermore, studies on hospital readmission do not include analysis of death, even though it modifies the probability of new hospital readmission. However, modeling of repeated hospitalizations and death can be considered within a well-defined statistical analysis paradigm.

Method: **(1)** We will first analyze the risk of hospital readmission using the Frailty model and the risk of death using the Cox model for time-dependent variables, on the PAERPA cohort of more than 38 000 older people. **(2)** We will determine the importance of hospital readmissions in relation to other known risk factors using the same models, on the DAMAGE cohort of more than 3,000 older patients discharged from an acute geriatric unit. **(3)** We will experiment with the joint analysis of the risk of hospital readmissions and death using the Joint model, on the two previous cohorts.

Results: **(1)** Hospital readmissions tend to be closer in time after each new event. Specific models for the analysis of recurrent events have shown that the risk of hospital readmission increases with each consecutive hospitalization, as does the risk of death. These models also highlight the inter-individual heterogeneity of the population with respect to the risk of hospital readmission, which is present in older people. **(2)** Within one year of discharge from an acute geriatric unit, one in two patients is readmitted to the hospital, and one in three dies. Hospital readmission is the main risk factor for future hospital readmissions and death in these patients. **(3)** The joint analysis of recurrent and concurrent events by the Joint model is complex, especially in large cohorts such as ours, and does not seem to be suitable for direct use by clinicians.

Conclusion: Statistical models specific to recurrent events are adapted to the analysis of the risk of hospital readmission in older people. They make it possible to take into account repeated hospitalizations over time and the inter-individual heterogeneity of the older population. These models will enable to: reliably and rapidly analyze massive health data; better describe the use of hospital care by older patients, and propose more targeted care for the ones who are readmitted to the hospital.

Table des matières

Résumé en français	3
Résumé en anglais	5
Table des matières	7
Liste des Figures	11
Liste des Tableaux	13
Liste des abréviations	15
Valorisation scientifique	17
Remerciements	19
Chapitre I Introduction	23
1. La ré-hospitalisation et le sujet âgé : définition et enjeux.....	25
A) La ré-hospitalisation.....	25
B) La personne âgée.....	30
2. Analyse et modélisation : limites de l'approche actuellement utilisée.....	40
3. Un paradigme d'analyse statistique adapté existe.....	44
A) Analyse de survie.....	44
B) Analyse d'évènements récurrents.....	49
C) Risques concurrents.....	52
4. Objectifs de la thèse.....	57
Chapitre II Importance des hospitalisations antérieures sur le risque de nouvelle ré-hospitalisation chez la personne âgée	59
1. Introduction.....	61
2. Données et Méthode.....	63
Cohorte issue du dispositif PAERPA.....	63
A) Conception de l'étude.....	63
B) Sources des données.....	63
C) Aspects éthiques.....	63
D) Extraction des données.....	63
E) Critères d'inclusion, d'exclusion, et censure.....	64
F) Suivi et évènements.....	64

Annexes 1.....	148
Annexes 2.....	151
Annexes 3.....	152
Annexes 4.....	153
Annexes 5.....	155
Annexes 6.....	156

Liste des Figures

Figure 1 : Algorithme d'analyse des hospitalisations potentiellement évitables.....	28
Figure 2 : Taux de ré-hospitalisation à 30 jours par tranche d'âge et sexe en 2015.....	30
Figure 3 : Pyramide des âges au 1er janvier 2020 en France.....	31
Figure 4 : Part des bénéficiaires de l'APA selon le sexe, l'âge et le lieu de résidence au 31 décembre 2017 en France.....	33
Figure 5 : Diagramme de Venn affichant la prévalence des syndromes gériatriques, de la multimorbidité et du handicap dans une population de 2618 sujets de 60 ans et plus.....	35
Figure 6 : Représentation schématique des différents facteurs impliqués dans le déclin fonctionnel de la personne âgée hospitalisée.....	36
Figure 7 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée dans le cadre d'une pathologie chronique évolutive avec survenue d'un décès.....	37
Figure 8 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée dans le cadre d'une pathologie évolutive curable.....	38
Figure 9 : Modélisation habituelle de la ré-hospitalisation dans la littérature scientifique.....	41
Figure 10 : L'intensité de survenue d'événements en fonction de covariables.....	50
Figure 11 : Délais entre deux hospitalisations consécutives de la cohorte PAERPA.....	76
Figure 12 : Intervalles de temps médians entre les ré-hospitalisations consécutives de la cohorte DAMAGE.....	83
Figure 13 : Importance des variables du modèle dans la prédiction des risques de ré-hospitalisation.....	85
Figure 14 : Importance des variables du modèle dans la prédiction des risques de décès.....	86
Figure 15 : Courbes de Kaplan Meier du risque de ré-hospitalisation en fonction du rang d'hospitalisation de la cohorte PAERPA.....	104
Figure 16 : Courbes de Kaplan Meier du risque de ré-hospitalisation en fonction du rang d'hospitalisation de la cohorte DAMAGE.....	104

Figure 17 : Durées entre les hospitalisations consécutives vs. le rang d'hospitalisation pour les personnes décédées (en gris claire) et non décédées (en gris foncé) de la cohorte PAERPA.....105

Figure 18 : Durées entre les hospitalisations consécutives vs. le rang d'hospitalisation pour les personnes décédées (en gris claire) et non décédées (en gris foncé) de la cohorte DAMAGE.....105

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de ré-hospitalisation identifiés dans la littérature.....	29
Tableau 2 : Projection de la population par groupes d'âge en France.....	32
Tableau 3 : Réponse aux enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée en 2022 par l'approche classique.....	43
Tableau 4 : Caractéristiques de la population source PAERPA.....	75
Tableau 5 : Analyse multivariée du risque de ré-hospitalisation et du risque de décès pour la cohorte PAERPA.....	78
Tableau 6 : Caractéristiques de la population de la cohorte DAMAGE.....	81
Tableau 7 : Analyses multivariées du risque de ré-hospitalisation (en utilisant un modèle de Fragilité) et du risque de décès (en utilisant un modèle de régression de Cox dépendant du temps) dans la population étudiée (N=3081 patients) de la cohorte DAMAGE.....	87
Tableau 8 : Analyses multivariées des risques de ré-hospitalisation et de décès pour les données PAERPA selon différents modèles.....	108
Tableau 9 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée en 2022 par différentes approches.....	121

Liste des abréviations

APA	Allocation Personnalisée à l'autonomie
ARS	Agences Régionales de Santé
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CEPDIC	Centre d'Épidémiologie sur les causes médicales de DÈcès
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EGS	Évaluation gériatrique standardisée
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
HPE	Hospitalisations Potentiellement Évitable
MCO	Médecine – Chirurgie – Obstétrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAERPA	PArcours de santé des personnes Agées en risque de PErte d'Autonomie
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RH-30	Ré-hospitalisation à 30 jours
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SSR	Service de Soins de suite et Réadaptation
UAG	Unité de médecine Aigue Gériatrique

Valorisation scientifique

Publications acceptées et publiées dans des revues internationales à comité de relecture :

- Visade F, Babykina G, Lamer A, Defebvre MM, Verloop D, Ficheur G, Genin M, Puisieux F, Beuscart JB. Importance of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission in older adults: a real-life analysis of the PAERPA study population. *Age Ageing*. 2021 Jan 8;50(1):141-146. (Age and Ageing), doi : doi: 10.1093/ageing/afaa139.
- Visade F, Babykina G, Puisieux F, Bloch F, Charpentier A, Delecluse C, Loggia G, Lescure P, Attier-Žmudka J, Gaxatte C, Deschasse G, Beuscart JB. Risk Factors for Hospital Readmission and Death After Discharge of Older Adults from Acute Geriatric Units: Taking the Rank of Admission into Account. *Clin Interv Aging*. 2021 Oct 29;16:1931-1941. (Clinical Interventions in Aging), doi : 10.2147/CIA.S327486.

Communications en congrès

Orales

- Risk Factors for Hospital Readmission and Death After Discharge of Older Adults from Acute Geriatric Units: Taking the Rank of Admission into Account. 17th European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) congress, Athènes, 2021.
- Risk Factors for Hospital Readmission and Death After Discharge of Older Adults from Acute Geriatric Units: Taking the Rank of Admission into Account. 41es Journées Annuelles de le Société Française de Gériatrie et Gérontologie (JASFGG), Paris, 2021.
- Importance of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission in older adults: a real-life analysis of the PAERPA study population. Journées Annuelles des Jeunes Gériatres (JAJG) 2020 reportée en 2022, Lille.

Affichées

- Importance of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission in older adults: a real-life analysis of the PAERPA study population. 16th European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) congress, E-congress, 2020.
- Importance of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission in older adults: a real-life analysis of the PAERPA study population. 40es Journées Annuelles de le Société Française de Gériatrie et Gériologie (JASFGG), Paris, 2020.
- Risk Factors for Hospital Readmission and Death After Discharge of Older Adults from Acute Geriatric Units: Taking the Rank of Admission into Account. 41es Journées Annuelles de le Société Française de Gériatrie et Gériologie (JASFGG), Paris, 2021.

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le Professeur Achille Tchalla et le Professeur Séverine Henrard d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et de juger ce travail. Je suis honoré de votre présence dans mon jury, étant donnée la valeur de vos travaux et de vos compétences. Je vous prie de croire en ma sincère reconnaissance.

Je souhaite également remercier le Professeur Cristian Preda et le Docteur Catherine Helmer. Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Je suis honoré de votre présence dans mon jury de thèse. Soyez assurés de mon profond respect.

Je souhaite enfin exprimer toute ma reconnaissance à mes encadrants durant ces trois années de thèse, mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Baptiste Beuscart, et ma co-encadrante de thèse, le Docteur Eugenia Babykina. Je vous remercie infiniment pour votre patience, votre pédagogie, et le temps que vous m'avez consacré. Je suis honoré d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés. Chaque journée de travail et d'apprentissage était extrêmement stimulante intellectuellement, et j'ai sincèrement apprécié travailler avec vous. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Je remercie l'Agence Régionale de Santé Haut-de-France, et notamment le Docteur Marguerite-Marie Defebvre, d'avoir permis l'analyse de la cohorte PAERPA par l'ULR 2694.

Ce travail a été réalisé au sein de l'Unité Labellisée Recherche 2694 «METRICS : Evaluation des technologies de santé et des pratiques médicales » de l'université de Lille, et je remercie le Professeur Alain Duhamel de m'avoir accueilli au début de ma thèse.

Ce travail a également été possible grâce à toute l'équipe du CERIM, qui m'a accompagné depuis le Master. J'ai été guidé depuis le début dans la bonne entente et la bienveillance. Merci à Antoine pour son aide dans l'apprentissage de R, à Mickael

pour ses précieux conseils, à Julien pour ses compétences en informatique, à Mélanie, Anaïs, Sophie et tous les autres pour leur bonne humeur et leur aide.

Je remercie bien sur l'Institut Catholique de Lille de m'avoir permis de réaliser ce travail : la Faculté Libre de Médecine pour son soutien, le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille et tous les membres du Comité de Pilotage en Recherche Médicale d'avoir accepté le financement de ce projet ; au Docteur Amélie Lansiaux pour son soutien continu tout au long de la thèse.

Enfin, je remercie grandement mes collègues gériatres pour leur soutien et leur bienveillance. Aux Docteurs Céline Delecluse, Pierre Maciejasz, et Pierre Robinet, merci de m'avoir aidé à différents moments de ce projet. A Elisabeth, Lorette, François, c'est toujours un plaisir de travailler avec vous.

Je dédie ce travail à ma famille, à Pierre, ma sœur Sophie, mes parents, Sophie, Rémi, et Lucien, pour leur présence à mes côtés.

Chapitre I - Introduction

1. La ré-hospitalisation et le sujet âgé : définitions et enjeux

A) La ré-hospitalisation

La ré-hospitalisation est définie comme la réadmission d'un patient à l'hôpital après son hospitalisation index (c'est-à-dire le séjour hospitalier à partir duquel les hospitalisations suivantes seront considérées comme étant des ré-hospitalisations) (Blanc et al., 2017). Les ré-hospitalisations représentent un problème majeur pour les systèmes de santé des pays développés. On estime qu'environ 20% des patients seront ré-hospitalisés dans le mois suivant leur sortie de l'hôpital, et jusqu'à 30% lorsqu'il s'agit des ré-hospitalisations à trois mois (Jencks et al., 2009). Ce phénomène a un impact pour le patient, mais aussi sur le plan financier, puisque, par exemple, les ré-hospitalisations coûteraient plusieurs milliards de dollars par année aux Etats-Unis d'Amérique (USA) (Jencks et al., 2009). L'ampleur économique du problème est telle que le taux de ré-hospitalisation est désormais utilisé comme indicateur d'évaluation de la qualité et de la sécurité des soins dans de nombreux pays. L'indicateur de ré-hospitalisation à 30 jours (RH-30), a beaucoup été étudié. Le RH-30 a notamment été utilisé aux USA afin d'évaluer des prises en charges spécifiques comme le traitement de la bronchopneumopathie obstructive (Zook et al., 1980), pour les patients couverts par l'assurance maladie publique Medicare (Burgess & Hockenberry, 2014). D'autres travaux ont cherché à connaître la part des dépenses d'assurance maladie liées aux ré-hospitalisations, et ont mis en évidence l'impact important des patients atteints de pathologies chroniques et ré-hospitalisés à plusieurs reprises (Schroeder et al., 1979). En regard de ces travaux, et toujours aux USA, le RH-30 est utilisé dans les politiques de santé et diffusé publiquement pour chaque établissement pour certaines pathologies chroniques par le Centers for Medicare and Medicaid Services (McIlvennan et al., 2015). Afin de réduire les ré-hospitalisations, les hôpitaux sont aidés et soutenus dans le cadre d'un programme d'accompagnement, le Patient Protection and Affordable Care Act, et le cas échéant, des sanctions financières sont mises en place (McIlvennan et al., 2015). Les USA ne sont cependant pas le seul pays

à utiliser le RH-30. En Europe, l'Allemagne l'utilise comme indicateur de l'augmentation du nombre d'hospitalisations, et pour évaluer les conséquences de l'introduction de la tarification à l'activité (Kristensen et al., 2015). L'Angleterre l'utilise dans le cadre d'un programme d'incitation financière à la diminution des réadmissions des patients par les services d'urgence. Le Danemark a rendu public les résultats de cet indicateur par établissement afin d'aiguiller les patients dans leur choix. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), quant à elle, a proposé des indicateurs d'évaluation des prises en charge comme les ré-hospitalisations.

En France, de nombreux indicateurs de santé sont utilisés, notamment, par le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (Couray-Targe et al., 1999) et visent à définir l'activité des unités du service public hospitalier pour calculer leurs allocations budgétaires. L'indicateur de ré-hospitalisation a été souvent discuté. Il a récemment été testé lors de travaux menés par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Ces études avaient plusieurs buts, dont voici quelques exemples : permettre d'établir un diagnostic territorial dans le cadre de la mise en place de certains programmes d'aide à l'accès aux soins pour les patients (comme les CPTS : communautés de professionnels territoriales de santé) ; d'aider à la fluidification des parcours (comme le Prado : service d'aide au retour à domicile (Dacunka et al., 2019)) ; ou encore d'évaluer des dispositifs innovants cherchant à maintenir la plus grande autonomie le plus longtemps possible des personnes âgées dans leur cadre de vie habituel (comme le projet PAERPA : parcours de santé des aînés, déployé depuis 2014 sur différents territoires pilotes en France et qui s'adresse aux personnes âgées de 75 ans et plus, dont l'autonomie est susceptible de se dégrader pour des raisons d'ordre médical ou social (*Rapport du comité national de pilotage sur le parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie. http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_comite_national_pilotage_-_projets_pilotes.pdf, s. d.)).* Différents indicateurs de ré-hospitalisation ont été étudiés. Ainsi, le RH-30 permettrait plus d'apprécier la capacité des acteurs de santé d'un territoire à prendre en charge un patient en sortie d'hospitalisation, attestant donc davantage de la performance du système de santé (Adeyemo & Radley, 2007). L'indicateur de ré-hospitalisation précoce, comme la ré-hospitalisation entre 1 et 7

jours après la sortie d'hospitalisation (Kangovi & Grande, 2011), a également été étudié et permettrait plutôt d'évaluer la qualité des soins au cours du séjour et donc des établissements de santé. D'un point de vue organisationnel, ces ré-hospitalisations précoces peuvent aussi résulter d'un défaut de continuité des soins consécutif à une transmission incomplète ou tardive d'informations en sortie d'hospitalisation (Coleman et al., 2004; Coleman & Berenson, 2004; Witherington et al., 2008). Le RH-30 serait, quant à lui, plus sous l'influence d'un déficit en travail collectif sur le territoire ou d'un nombre de soignants insuffisant pour mailler le terrain au plus proche du patient (Mercier et al., 2015). Enfin, l'indicateur HPE est le taux de recours aux hospitalisations potentiellement évitables (HPE) des habitants d'une zone donnée. Les HPE sont des hospitalisations nécessaires au moment de l'admission hospitalière, mais qui auraient pu être évitées s'il y avait eu une prise en charge appropriée par les soins primaires (*Les indicateurs de réhospitalisation et de coordination - Ministère des Solidarités et de la Santé (solidarites-sante.gouv.fr)*, s. d.). Cet indicateur permet de veiller à la qualité de la coordination entre les acteurs du premier recours et l'établissement de santé en amont des hospitalisations. Cependant, les HPE sont difficilement identifiables et différentes listes existent pour définir quelles conditions auraient pu être traitées afin d'éviter une hospitalisation. Weeks *et al*, en 2016 (18), définissaient trois types de pathologies pouvant entrer dans ce cadre : (i) des pathologies pour lesquelles la vaccination permettrait d'éviter la maladie ; (ii) des pathologies aiguës pour lesquelles la médecine ambulatoire dispose des moyens thérapeutiques pour éviter une aggravation ; (iii) des pathologies chroniques dont les manifestations aiguës pourraient être évitées par une meilleure prise en charge ambulatoire. Eggli *et al* (19), en 2002, proposaient un algorithme permettant d'identifier les HPE avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 95% (Figure 1). Cet algorithme a été adopté par certains pays et utilisé en politique de santé, mais pas en France.

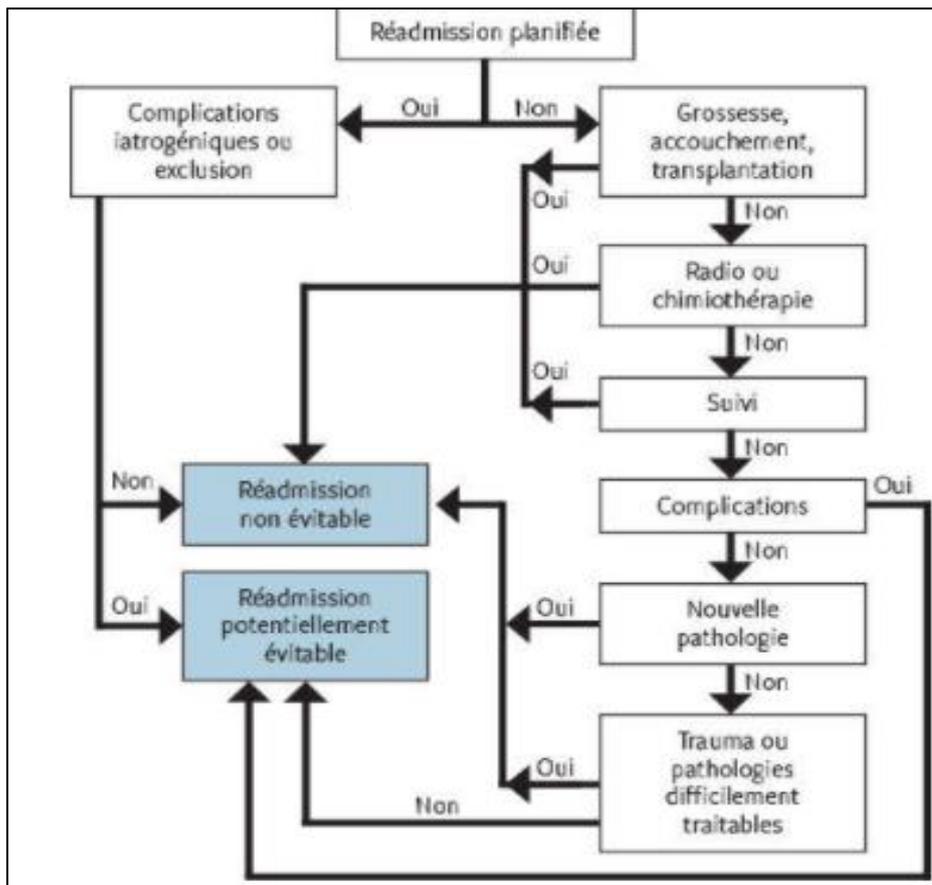


Figure 1 : Algorithme d'analyse des hospitalisations potentiellement évitables. Développé par Egli (19) en 2002. L'algorithme se base sur les données médico-administratives du premier séjour et de la réadmission à 30 jours et classe les réadmissions à l'hôpital en deux types : inévitables ou potentiellement évitables.

Que la ré-hospitalisation soit précoce ou plus tardive, évitable ou non, de nombreux facteurs de risque de ré-hospitalisation ont été mis en évidence dans la littérature (Garcia-Perez et al., 2011a; Kansagara et al., 2011). Ces facteurs de risque peuvent être classés en différentes catégories : ceux liés aux pathologies (comme la sévérité de la pathologie initiale) ; ceux liés à l'état fonctionnel du patient (comme les troubles de motilité) ; ceux liés à l'utilisation du système de santé (comme la durée de séjour hospitalier) ; ou encore ceux liés aux caractéristiques socio-démographiques du patient (comme l'âge avancé) (Tableau 1).

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de ré-hospitalisation identifiés dans la littérature (21).

	Facteurs de risque identifiés
Facteurs socio-démographiques	<ul style="list-style-type: none"> • Age élevé • Absence d'entourage ou de soutien à domicile • Isolement social • Niveau socio-économique faible • Absence de médecin traitant • Résidence en établissement médico-social
Facteurs liés à l'utilisation du système de santé	<ul style="list-style-type: none"> • Précédents séjours hospitaliers • Longue durée de séjour
Facteurs liés à l'état fonctionnel	<ul style="list-style-type: none"> • Dépendance dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) • Troubles de mobilité • Qualité de vie • Troubles cognitifs
Facteurs liés aux pathologies	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologies spécifiques (insuffisance cardiaque, pneumonie, BCPO, infarctus) • Troubles psychiatriques • Abus d'alcool ou de drogue • Sévérité de la pathologie

L'âge des patients est un facteur de risque reconnu, et on estime qu'environ 17% des séjours hospitaliers sont suivis d'une ré-hospitalisation dans les 30 jours, chez les personnes âgées de plus de 65 ans en France (Figure 2) (Insee 2015). Nous remarquons que le taux de ré-hospitalisation est plus important pour les hommes, cet écart s'accroît avec l'âge. Le taux de ré-hospitalisation augmente également avec l'âge pour atteindre 16,3% pour les patients de 65 ans et plus, et 18,4% pour les 75 ans et plus.

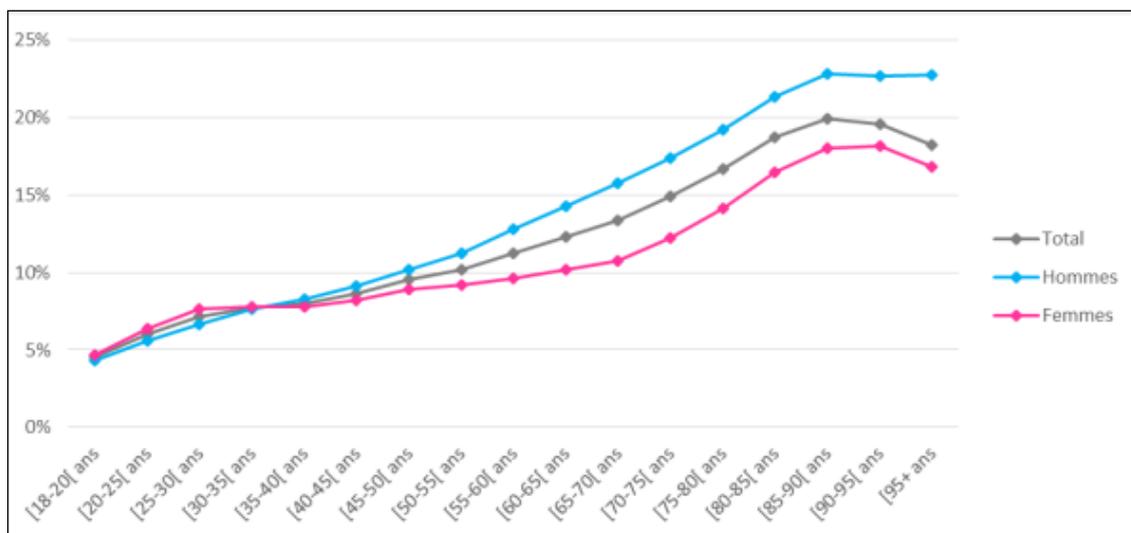


Figure 2 : Taux de ré-hospitalisation à 30 jours par tranche d'âge et sexe en 2015.
 Source : Insee données populationnelles de 2015.

B) La personne âgée

L'OMS définit la personne âgée comme une personne ayant plus de 60 ans. D'ici 2050, les personnes âgées de 60 ans ou plus seront plus nombreuses que les adolescents et les jeunes âgés de 15 à 24 ans. On estime que d'ici 2030, une personne sur six dans le monde aura 60 ans ou plus. En 2050, la population de personnes âgées de 60 ans et plus dans le monde aura doublé (2,1 milliards de personnes). Le nombre des personnes âgées de 80 ans et plus devrait, pour sa part, tripler par rapport à 2020 et elles seront 426 millions en 2050 (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>, s. d.). En France, les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 20,5 % de la population au 1er janvier 2020, contre 20,1 % un an auparavant et 19,7 % deux ans auparavant. Les habitants âgés de 20 à 59 ans représentent, quant à eux, la moitié de la population, soit une baisse de 4,4 points en vingt ans (*Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee*, s. d.) (Figure 3, Tableau 2). La quasi-totalité de la hausse de la population d'ici 2070 concernerait les personnes âgées de 65 ans ou plus, avec une augmentation particulièrement forte pour les personnes de 75 ans ou plus. Quant aux habitants de moins de 20 ans, leur part diminuerait et atteindrait 21,3 % en 2070. Enfin, la part de personnes âgées de 20 à 64 ans baisserait également et serait de 50,0 % en 2070. Cette mutation de la

répartition de la population en faveur des tranches d'âge les plus âgées, appelée vieillissement de la population, touche la plus grande partie des pays développés.

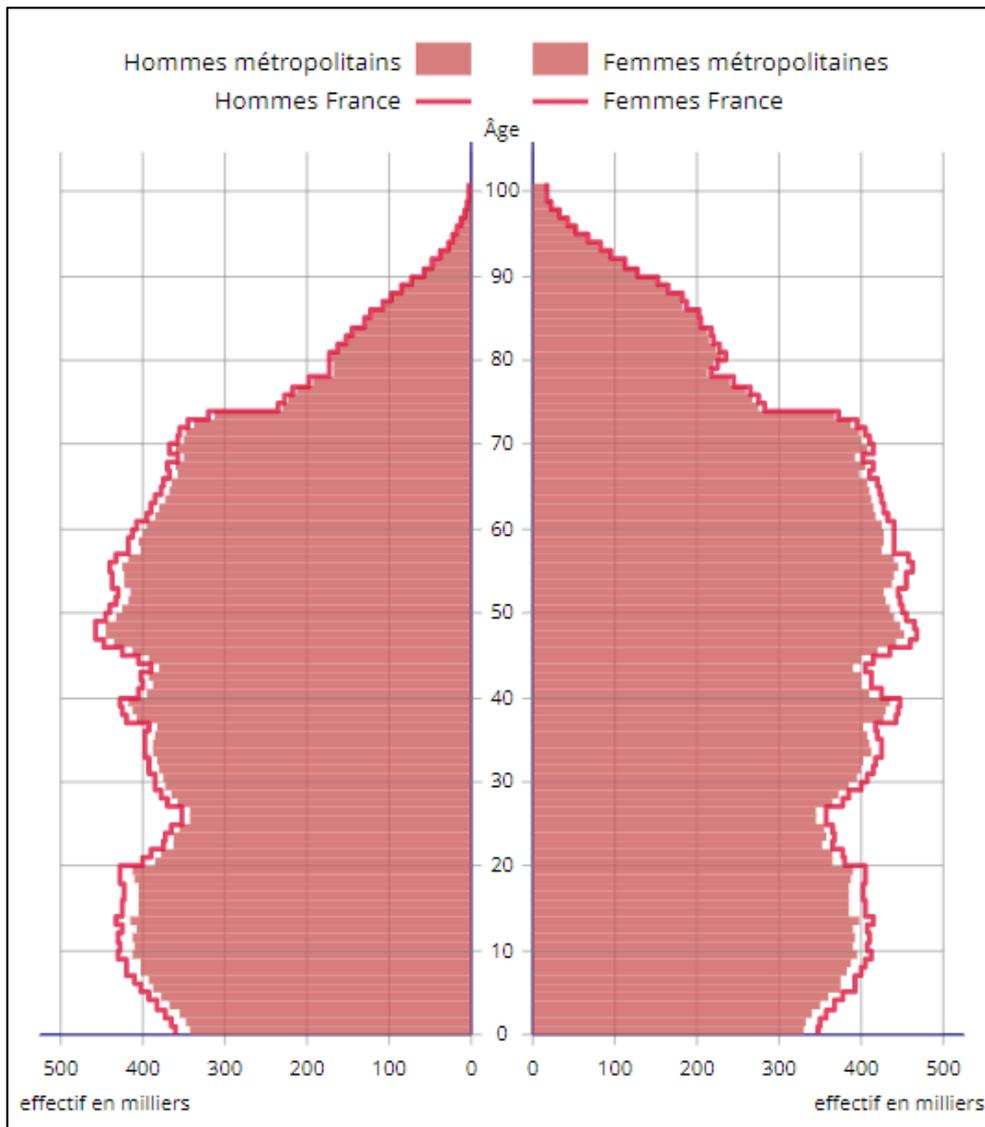


Figure 3 : Pyramide des âges au 1er janvier 2020 en France. Source Insee, estimation de la population.

L'espérance de vie en France en 2021 est de 78,4 ans pour les hommes, 84,8 ans pour les femmes. L'INSEE projette un allongement continu de l'espérance de vie d'ici à 2060. Cette année-là, elle devrait être de 86 ans pour les hommes et 91,1 ans pour les femmes (24).

Tableau 2 : Projection de la population par groupes d'âge en France.

	Population au 1 ^{er} janvier en millions	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans à 64 ans	65 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2025	69,1	23,7	48,3	6,2	11,0	10,8
2030	70,3	23,0	47,4	6,2	11,2	12,2
2035	71,4	22,4	46,5	6,2	11,4	13,5
2040	72,5	22,2	46,1	5,6	11,5	14,6
2050	74,0	22,3	44,9	5,7	10,8	16,3
2060	75,2	21,7	44,9	5,5	10,7	17,2
2070	76,4	21,3	44,2	5,8	10,8	17,9

Source Insee, scénario central des projections de population 2013-2070.

D'un point de vue biologique, le vieillissement résulte de l'intrication de multiples facteurs, génétiques et environnementaux, et de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Ceux-ci entraînent, à des degrés divers selon les individus, une dégradation progressive des capacités physiques et organiques, une majoration du risque de maladie, rendant le sujet fragile et plus à risque de perte d'autonomie, d'hospitalisations répétées et de décès. Ces changements ne sont pas forcément associés au nombre des années et la population âgée est diverse et hétérogène. Il n'existe pas de profil « type » de personne âgée. Certaines personnes de 80 ans ont des capacités physiques et mentales similaires à celles de nombreuses personnes de 30 ans. D'autres personnes voient leurs capacités commencer à décliner bien plus tôt. La majorité des personnes âgées vieillissent dans de bonnes conditions d'autonomie. Seuls 8% des plus de 60 ans sont dépendants et 1 personne de plus de 85 ans sur 5 (20%). L'âge moyen de perte d'autonomie est de 83 ans en France (*Personnes âgées : les chiffres clés - Ministère des Solidarités et de la Santé (solidarites-sante.gouv.fr)*, s. d.). La perte d'autonomie est un élément important à rechercher chez les personnes âgées car elle est étroitement liée à de multiples conditions pathologiques, et est un facteur de risque reconnu de ré-

hospitalisation (Garcia-Perez et al., 2011a; Kansagara et al., 2011). Différents indicateurs permettent de mesurer le niveau d'autonomie des personnes âgées, comme le GIR : groupe iso-ressources, qui détermine les droits à l'allocation personnalisée à l'autonomie (APA) (*Seniors – France, portrait social | Insee, s. d.*). Les études sur les patients âgés bénéficiaires de l'APA ont permis de montrer que la proportion de personnes âgées dépendantes tend à augmenter avec l'avancée en âge, et notamment à partir de 75 ans, comme le montre la Figure 4. La part des bénéficiaires de l'APA augmente fortement à partir de 75 ans : de 2 % entre 70 et 74 ans fin 2017, elle passe à 6 % pour les 75 à 79 ans, 13 % pour les 80 à 84 ans, plus d'un quart pour les 85 à 89 ans, près de la moitié pour les 90 à 94 ans et les trois quarts pour les 95 ans ou plus. Aux âges avancés, les femmes sont beaucoup plus fréquemment touchées que les hommes. À tous les âges, les bénéficiaires de l'APA sont plus souvent en institution qu'à domicile, sauf après 90 ans.

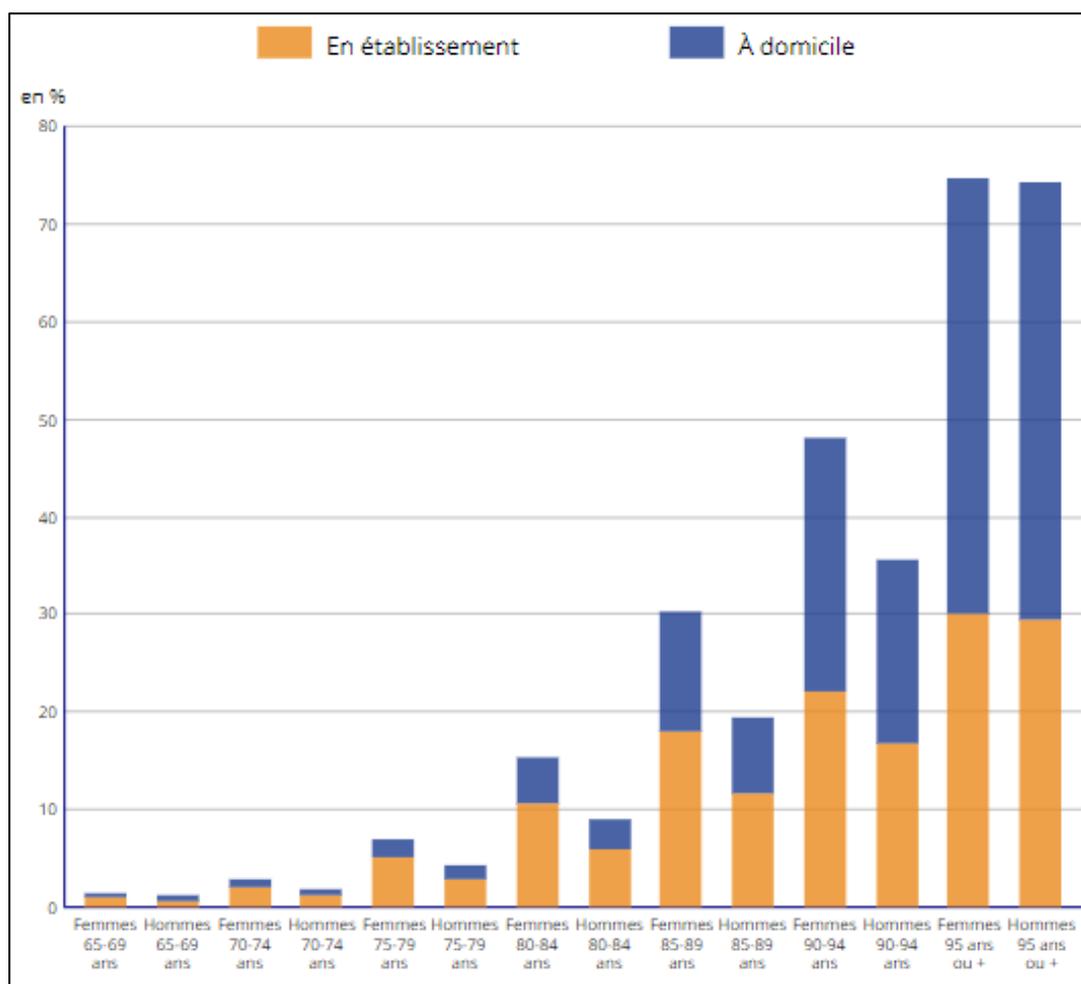


Figure 4 : Part des bénéficiaires de l'APA selon le sexe, l'âge et le lieu de résidence au 31 décembre 2017 en France. Sources : Drees, enquête Aide sociale 2017 ; Insee, estimations de population au 1er janvier 2018.

La population âgée est donc hétérogène. La part des personnes âgées fragiles et en perte d'autonomie est aussi caractérisée, d'un point de vue clinique, par une prévalence élevée de polypathologie, de polymédication, ou encore de syndromes gériatriques. Les syndromes gériatriques désignent des états de santé multifactoriels qui surviennent lorsque les effets cumulatifs des troubles fonctionnels de plusieurs systèmes rendent un individu âgé vulnérable pour faire face aux défis des différentes situations auxquelles il est confronté (Pepersack et al., 2016). Les principaux syndromes gériatriques sont représentés à titre d'exemples par les troubles neurocognitifs, la perte d'autonomie, les chutes ou encore la dénutrition. Chacun de ses éléments est associé à un risque accru d'hospitalisations répétées (Romero-Ortuno et al., 2017). Lorsqu'une hospitalisation est nécessaire, ces patients sont préférentiellement hospitalisés dans des services de gériatrie. Le rôle du gériatre est, entre autres, de dépister ces patients fragiles, polypathologiques, et présentant des syndromes gériatriques, grâce à l'évaluation gériatrique standardisée (Piette F., Vincent H. *Centres d'évaluation gérontologique. L'année gérontologique. 2007, Vol. 21., s. d.*). De plus, on sait aujourd'hui que la polypathologie et les syndromes gériatriques interagissent de façon synergique et aggravent le risque de ré-hospitalisation (Figure 5) (Cheung et al., 2018; Fried et al., 2004). La Figure 5 permet de montrer le chevauchement entre les trois entités. Par exemple, une exacerbation respiratoire chez un patient avec bronchopathie chronique obstructive accélère la fonte musculaire, pouvant mener à un état de sarcopénie, favorisant les chutes à répétition, la perte d'autonomie, et le risque d'hospitalisation répétée.

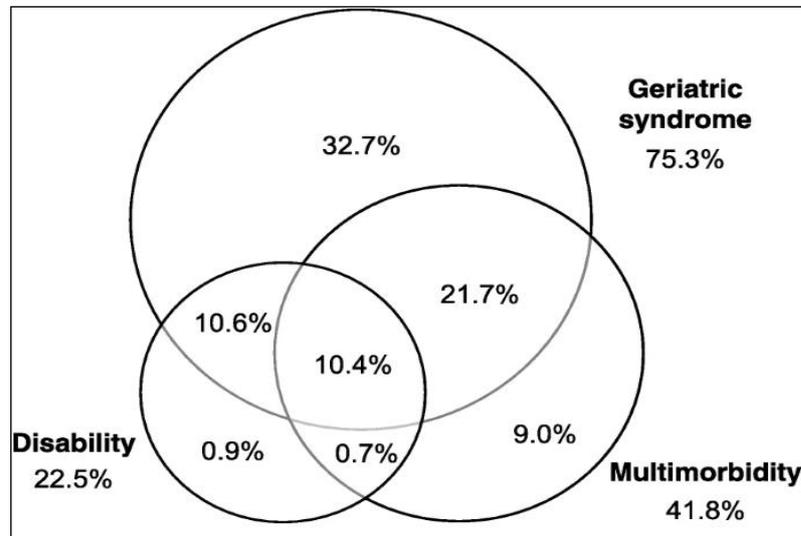


Figure 5 : Diagramme de Venn affichant la prévalence des syndromes gériatriques, de la multimorbidité et du handicap dans une population de 2618 sujets de 60 ans et plus. La prévalence du chevauchement des trois affections dans cette population était de 10,4 % (31).

En regard, on sait aujourd'hui que l'environnement hospitalier actuel ne répond pas toujours aux besoins spécifiques de la population âgée. L'hospitalisation est bien sûr bénéfique pour soigner les pathologies aiguës ou la décompensation de pathologies chroniques ayant incité l'admission du patient, qu'il soit âgé ou non. Cependant, les patients âgés nécessitent, le plus souvent, une attention particulière et une prise en charge pluriprofessionnelle qu'il n'est pas toujours possible de proposer durant une hospitalisation. Le risque de perte d'indépendance fonctionnelle liée à l'hospitalisation est bien présent, et on estime qu'après une perte d'autonomie survenue durant l'hospitalisation, seulement 50% des patients récupéreront leur état fonctionnel de base en sortie d'hospitalisation (32). Cette perte d'autonomie peut être durable dans le temps et on estime que seuls 33% des patients à 6 mois et 14% des patients à un an récupéreront leur état fonctionnel de base (Boyd et al., 2009). On parle alors de perte d'indépendance iatrogène liée à l'hospitalisation (Figure 6). La perte d'indépendance iatrogène due à l'hospitalisation comporte trois composantes qui sont interdépendantes et cumulatives : la fragilité préexistante du patient ; la sévérité de l'affection entraînant l'hospitalisation ; l'hospitalisation en elle-même (The members of I.A.G.G. / A.M.P.A Task Force et al., 2011).

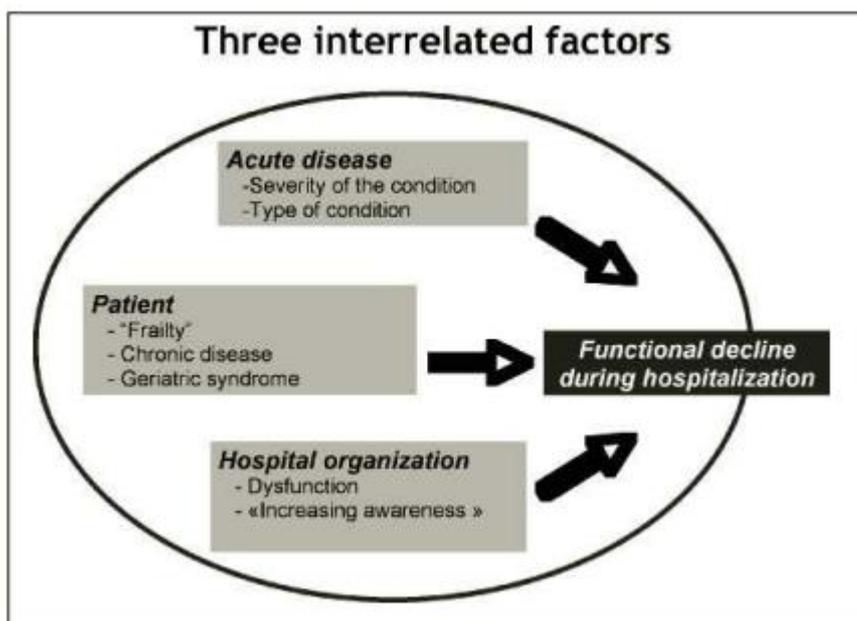


Figure 6 : Représentation schématique des différents facteurs impliqués dans le déclin fonctionnel de la personne âgée hospitalisée (The members of I.A.G.G. / A.M.P.A Task Force et al., 2011).

Ces éléments associés aux facteurs de risque cités ci-dessus fragilisent le patient, augmentent son risque de ré-hospitalisation de façon importante, et expliquent, en partie le processus d'hospitalisations répétées chez la personne âgée. Il est important de souligner que ces éléments sont aussi des facteurs de risque reconnus de décès (Garcia-Perez et al., 2011a; Heijnsdijk et al., 2019). On est capable aujourd'hui d'estimer le risque de décès de façon précise après une hospitalisation en gériatrie, grâce à certaines variables connues pour être des facteurs de risque de ré-hospitalisation (Deschasse et al., 2021). La prise en compte du risque de décès lors de l'analyse de la ré-hospitalisation semble donc légitime, d'autant plus que le décès empêche la survenue d'une nouvelle hospitalisation, et peut être considéré, d'un point de vue méthodologique, comme un risque concurrent. Les données de la littérature impliquent donc une représentation spécifique de la ré-hospitalisation chez les personnes âgées, tenant compte : des caractéristiques du patient ; de ses facteurs de risque ; du contexte clinique incitant l'hospitalisation ; de la survenue éventuelle du décès. Nous pouvons dès lors proposer une représentation schématique de la ré-hospitalisation où plusieurs cas de figure sont possibles. Citons à titre d'exemple le cas représentant des hospitalisations répétées dans le contexte d'une pathologie

chronique évolutive et non curable, avec survenue d'un décès (Figure 7), ou sans survenue d'un décès. Ou encore le cas représentant une hospitalisation unique dans le cadre d'une pathologie évolutive qui est curable (Figure 8).

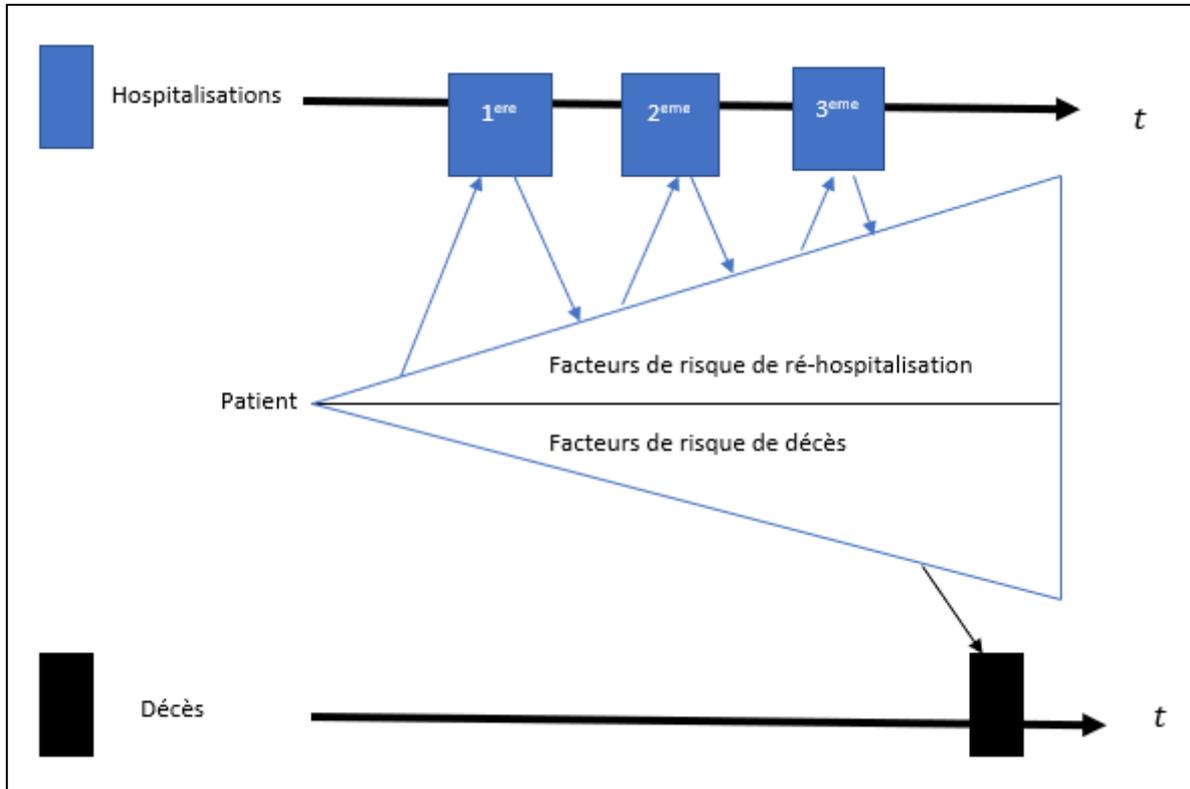


Figure 7 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée dans le cadre d'une pathologie chronique évolutive non curable avec survenue d'un décès. Cette figure représente un patient hospitalisé à de multiples reprises dans le cadre d'une pathologie chronique évolutive non curable, par exemple une insuffisance cardiaque chronique avec décompensations aiguës à répétition, et pour lequel un décès survient à un moment donné. Ce schéma montre également la présence d'autres facteurs de risque partagés entre la ré-hospitalisation et le décès.

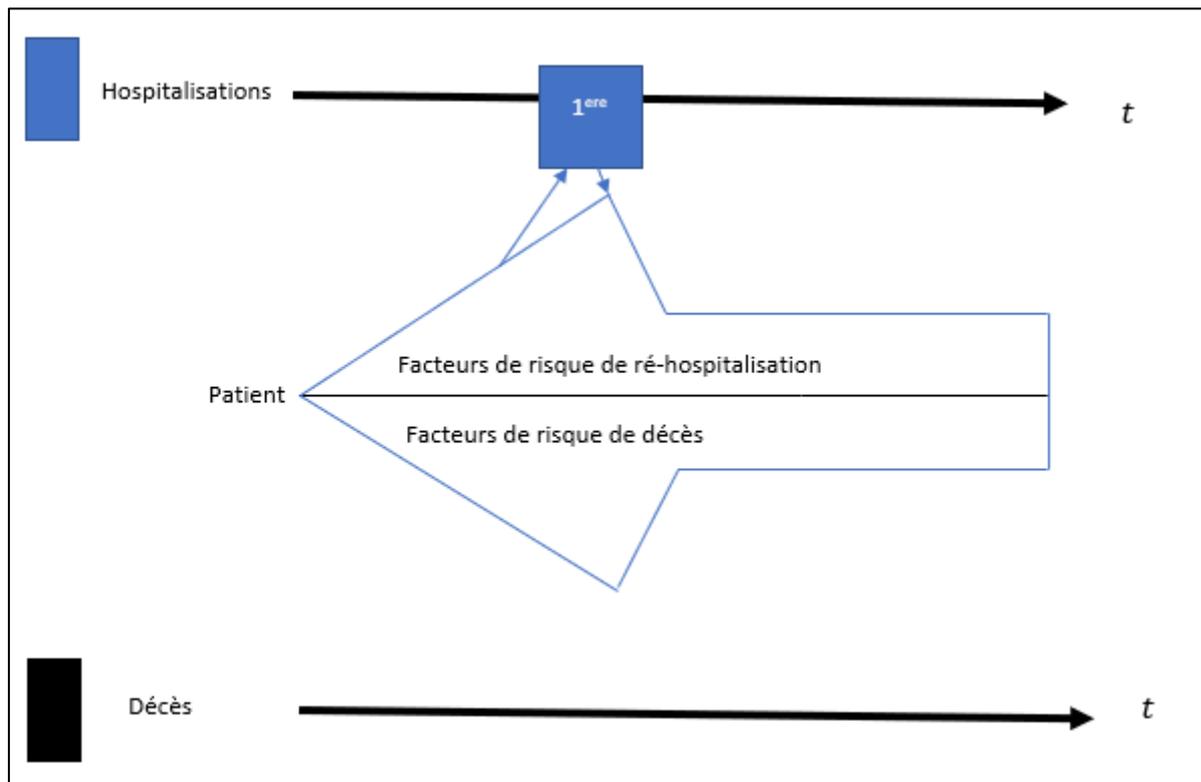


Figure 8 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée dans le cadre d'une pathologie évolutive curable. Cette figure représente un patient hospitalisé dans le cadre d'une pathologie évolutive curable, par exemple un rétrécissement aortique, qui une fois traité, permet de stabiliser le patient, empêchant la survenue de nouvelles ré-hospitalisations ou d'un éventuel décès. Ce schéma montre également la présence d'autres facteurs de risque partagés entre la ré-hospitalisation et le décès.

La représentation du processus de ré-hospitalisation ne tenant compte que d'une hospitalisation index suivie d'une seule ré-hospitalisation n'est pas adaptée chez les patients âgés et il est souhaitable d'envisager ce processus dans son entièreté, c'est-à-dire comme une succession d'évènements qui peuvent se répéter au cours du temps. En regard de tous les éléments cités jusqu'à présent, nous pouvons proposer une liste des items essentiels à prendre en compte lors de la représentation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée, à savoir : identification du T0 (par ex : l'hospitalisation index) ; prise en compte des hospitalisations antérieures à T0 ; prise en compte du nombre d'hospitalisations antérieures à T0 ; prise en compte du nombre de ré-hospitalisation ; prise en compte des durées d'hospitalisations ; prise en compte

des durées entre ré-hospitalisations ; prise en compte d'une durée de suivi suffisamment longue pour identifier plusieurs ré-hospitalisations ; prise en compte du décès ; prise en compte des facteurs de risque identifiés de ré-hospitalisation ; prise en compte des facteurs de risque identifiés de décès.

Une description fiable de l'étendue du problème, des facteurs associés au risque de ré-hospitalisation, et de la cinétique des événements est donc nécessaire pour pouvoir proposer des mesures visant à limiter le phénomène de ré-hospitalisation. La pertinence de ce type d'analyse dépend notamment des modèles d'analyse statistique utilisés.

2. Analyse et modélisation : limites de l'approche actuellement utilisée

De nombreux auteurs se sont intéressés à la ré-hospitalisation chez les personnes âgées. Les approches actuelles utilisées pour modéliser le phénomène de ré-hospitalisation sont pour la plupart similaires. Nous avons réalisé à cette fin une rapid review sur la base de données pubmed et SCOPUS® à l'aide des mots-clés suivants : « hospital readmission, predictor variable, risk factor, statistical model, adult, aged, algorithm readmission, risk score, receiver operating characteristic, scoring system, very elderly ». Sur la centaine d'articles obtenus par les requêtes, nous avons identifié une vingtaine d'articles ayant analysé la ré-hospitalisation précoce chez les personnes âgées (Cornette et al., 2005; Crane et al., 2010; Franchi et al., 2013; Garcia-Perez et al., 2011b; Gauthier et al., 2016; Horney et al., 2017; Lanièce et al., 2008; Lau et al., 2016; Low et al., 2017; Lum et al., 2012; Middleton et al., 2016; Robinson & Hudali, 2017; Sganga et al., 2016; Silverstein et al., 2008; Spiva et al., 2016; Tonkikh et al., 2016; van Walraven et al., 2012; Zhou et al., 2016). Dans ces articles, la variable d'intérêt est le plus souvent « la survenue d'une ré-hospitalisation dans un délai donné après l'hospitalisation index (oui/non) ». Les méthodes utilisées dans ces articles pour modéliser la ré-hospitalisation sont caractérisées par les éléments généraux suivants :

- 1) Etude d'une ré-hospitalisation suivant une hospitalisation index, choisie le plus souvent comme étant l'hospitalisation dans le service médical de l'hôpital promoteur de l'étude.
- 2) Le délai jusqu'à la survenue d'événement d'intérêt (ré-hospitalisation) est fixé à 30 jours dans la majorité des cas (Cornette et al., 2005; Garcia-Perez et al., 2011b; Lanièce et al., 2008; Lau et al., 2016; Low et al., 2017; Lum et al., 2012; Middleton et al., 2016; Robinson & Hudali, 2017; Sganga et al., 2016; Silverstein et al., 2008; Spiva et al., 2016; Tonkikh et al., 2016; van Walraven et al., 2012; Zhou et al., 2016).
- 3) Le mode de ré-hospitalisation le plus couramment choisi était à partir des urgences (Crane et al., 2010; Lanièce et al., 2008; Middleton et al., 2016; Robinson & Hudali, 2017; van Walraven et al., 2012).

4) Des informations sur les hospitalisations antérieures (jusqu'à 6 mois qui précèdent l'hospitalisation index) étaient aussi fréquemment prises en compte (Franchi et al., 2013; Lum et al., 2012; Robinson & Hudali, 2017; Spiva et al., 2016).

5) Le nombre d'hospitalisations antérieures était, quant à lui, rarement rapporté (uniquement trois études sur la vingtaine de dans notre revue de la littérature) (Crane et al., 2010; Gauthier et al., 2016; Lum et al., 2012).

6) De multiples renseignements concernant la personne âgée étaient extraits de l'hospitalisation index (âge, sexe, autonomie, état nutritionnel, comorbidités, présence de polymédication, état cognitif, antécédent de chute, ou encore lieu de vie) (Cornette et al., 2005; Crane et al., 2010; Franchi et al., 2013; Garcia-Perez et al., 2011b; Lanièce et al., 2008; Lau et al., 2016; Low et al., 2017; Lum et al., 2012; Middleton et al., 2016; Robinson & Hudali, 2017; Silverstein et al., 2008; Spiva et al., 2016; Tonkikh et al., 2016; van Walraven et al., 2012; Zhou et al., 2016).

La Figure 9 schématise le modèle d'analyse de la ré-hospitalisation selon les données retrouvées dans notre revue de la littérature.

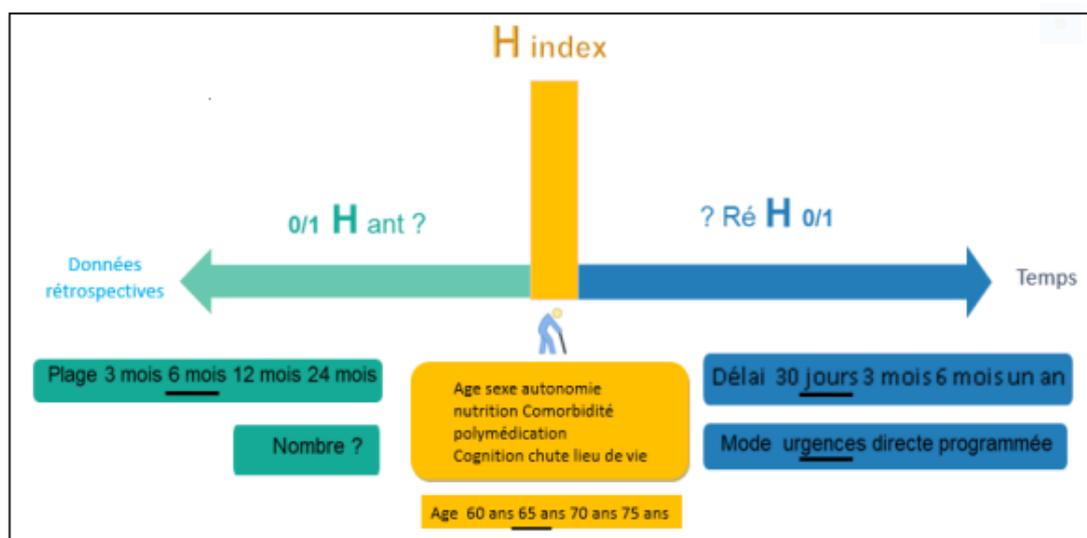


Figure 9 : Modélisation habituelle de la ré-hospitalisation dans la littérature scientifique.

Le modèle d'analyse de la ré-hospitalisation selon les données retrouvées dans la littérature schématise la ré-hospitalisation : (i) à partir d'une hospitalisation index (« H index »), prenant en compte les facteurs de risque de ré-hospitalisation connus du patient âgé (en jaune) ; (ii) suivie d'un délai de 30 jours le plus souvent jusqu'à la première ré-hospitalisation selon différents mode d'entrée à l'hôpital (en bleu) ; (iii) les hospitalisations antérieures sont parfois collectées sur des durées variables avant l'hospitalisation index, mais leur nombre n'est pas systématiquement connu (en vert). Les indices soulignés sont ceux le plus souvent retrouvés dans les études.

La représentation habituelle, proposée en Figure 9, pose problème à différents niveaux, car ces différents paramètres définissant la ré-hospitalisation sont arbitraires. En effet, l'hospitalisation index servant de référence est potentiellement déjà la ré-hospitalisation qui suit une hospitalisation antérieure. De plus, le nombre d'hospitalisations antérieures n'est le plus souvent pas répertorié. La fenêtre de temps fixée à 30 jours pour analyser la survenue d'une ré-hospitalisation pose également problème car elle est arbitraire. En effet, cela ne permet pas d'analyser les éventuelles hospitalisations suivant ce délai, qui peuvent être nombreuses, liées entre elles et à l'hospitalisation index. Ainsi, cette approche ne permet d'étudier qu'une seule ré-hospitalisation dans un délai contraint. Elle ne permet pas de décrire ni d'analyser une succession de ré-hospitalisations, se succédant, alors que certaines ré-hospitalisations peuvent être très proches. Un autre problème d'analyse de la ré-hospitalisation est lié à la survenue éventuelle du décès. Le décès ne peut pas être pris en compte dans la modélisation classique alors qu'il s'agit, comme dit précédemment, d'un événement important qui empêche l'observation de ré-hospitalisations. Autrement dit, le décès interrompt le processus des ré-hospitalisations.

Il est donc important de proposer un modèle permettant de décrire la réalité d'une manière plus complète et précise. L'objectif principal dans ce contexte est de prendre en compte les éléments nécessaires à la bonne modélisation du processus de ré-hospitalisation chez les personnes âgées. Le Tableau 3 résume les enjeux de cet objectif et met en regard ce que l'approche classique habituelle, que nous venons de décrire, prend en compte.

Tableau 3 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée en 2022 par l'approche classique.

Enjeux de la modélisation	Éléments pris en compte dans l'approche classique
Identification du T0 (ex : hospitalisation index)	✘
Prise en compte des hospitalisations antérieures à T0	✘
Prise en compte du nombre d'hospitalisations antérieures à T0	
Prise en compte du nombre de ré-hospitalisations	
Prise en compte des durées d'hospitalisations	
Prise en compte des durées entre ré-hospitalisations	
Identification d'une durée de suivi suffisamment longue pour identifier plusieurs ré-hospitalisations	
Prise en compte du décès	
Prise en compte des facteurs de risque identifiés de ré-hospitalisations	✘
Prise en compte des facteurs de risque identifiés de décès	

Ce tableau montre les différents éléments nécessaires à la représentation précise d'un modèle de ré-hospitalisation chez la personne âgée en fonction des données de la littérature et des spécificités rencontrées dans cette population. L'approche classique ne permet pas une représentation complète du problème car elle ne tient compte, en général, que d'une seule ré-hospitalisation suivant l'hospitalisation index. Les hospitalisations antérieures sont rarement prises en compte et quand elles le sont, leur nombre n'est pas connu. L'approche classique ne permet pas non plus de préciser si la ré-hospitalisation est suivie d'autres ré-hospitalisations rapprochées, puisque la durée de suivi est le plus souvent limitée à 30 jours.

3. Un paradigme d'analyse statistique adaptée existe

La modélisation des hospitalisations multiples peut être réalisée dans le cadre de l'analyse statistique des événements récurrents, qui est une généralisation d'un modèle de durée (ou de survie) pour un événement. Ce modèle est introduit ci-après. Notons que le terme « survie » n'est pas forcément relatif au décès, il est utilisé pour étudier la probabilité de survenue d'un événement, dans notre cas la ré-hospitalisation.

A) Analyse de survie

Soit T^* , la variable aléatoire continue positive caractérisant le délai jusqu'à la survenue d'un événement d'intérêt. Les analyses de survie modélisent le couple de variables (T_i, δ_i) , où T_i est le temps écoulé jusqu'à l'événement pour un individu i ou jusqu'à la fin d'observation de cet individu si l'événement n'a pas été observé dans la fenêtre d'observation, et δ_i est l'indicatrice de survenue d'évènement pour l'individu i ($\delta_i = 1$ si l'évènement est observée et 0 sinon). Cette indicatrice est relative à la notion de « censure ». En effet, l'observation des durées résulte souvent en des données incomplètes puisque certaines durées sont plus longues que la période d'observation ; il s'agit des données dites « censurées ». Les méthodes d'analyse de survie permettent d'estimer la loi de la variable T^* à partir de données observées (T_i, δ_i) sans introduire le biais dû à la censure.

1. Les fonctions caractéristiques du temps jusqu'à l'évènement

La loi du délai de survenue d'un évènement (T) est caractérisée par plusieurs fonctions liées.

- $S(t)$ est la fonction de survie de T . Elle représente la probabilité que l'évènement ne se produise pas avant un temps t :

$$(Eq. 1) \quad S(t) = P(T \geq t)$$

$S(t)$ est une fonction monotone décroissante et continue, telle que : $S(0) = 1$ (ce qui est interprété par l'absence d'événement au temps 0) et $S(\infty) = 0$ (ce qui est interprété par le fait qu'à long terme l'événement survient pour tous les individus).

- $F(t)$, la fonction de répartition de T . C'est la probabilité que l'évènement se produise avant un temps t :

$$(Eq. 2) \quad F(t) = P(T < t) = 1 - S(t)$$

$F(t)$ est une fonction monotone croissante et continue, telle que : $F(0) = 0$ et $F(\infty) = 1$.

- $f(t)$, la densité de probabilité de T . C'est la probabilité que l'évènement se produise dans un petit intervalle de temps après t :

$$(Eq. 3) \quad f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt)}{dt}$$

$$f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{S(t)}$$

- La fonction du hasard (ou taux d'incidence) instantané :

Cette fonction caractérise la propension de survenue d'un événement pendant l'intervalle $(t, t + dt)$, sachant que l'événement ne s'était pas produit avant. A l'échelle de la population, ce taux peut être interprété comme la proportion des personnes ayant un événement pendant $(t, t + dt)$ parmi toutes les personnes encore à risque à l'instant t .

$$(Eq. 4) \quad \lambda(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

2. Mécanisme de censure

Comme indiqué précédemment, dans le contexte d'analyse de survie et d'événements répétés, la notion de censure de données est importante. Différents types de censure existent. La censure à droite, qui est la censure la plus courante dans les études de survie, signifie que la survenue d'un événement peut ne pas être observée. Dans le cadre de ce travail, seule la censure à droite est considérée. Il existe différentes causes de censure à droite. Par exemple, si l'événement se produit ultérieurement à la date d'arrêt du suivi (appelée « date de point »), et les patients sont toujours vivants, ces sujets sont alors « exclus vivants » et censurés. Un autre mécanisme principal de censure concerne les patients dits « perdus de vue », c'est-à-dire ceux dont le suivi s'interrompt avant la date de point.

L'indépendance de la censure joue un rôle important dans la modélisation. La censure est indépendante du processus de survenue d'événements lorsque la probabilité de la survenue d'un événement est la même avant et après la censure (Andersen, 1997). La modélisation doit être adaptée dans le cadre de censure non-indépendante.

3. Modèle classique de survie

Dans le modèle classique, l'analyse de survie ne peut prendre en compte qu'un seul événement. Il existe différentes approches à la modélisation.

- L'estimateur non-paramétrique de survie le plus utilisé est celui de Kaplan-Meier (38) :

$$(Eq. 5) \quad S(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

Où $S(t)$ est la probabilité qu'un individu d'une population donnée ait une durée de vie supérieure à t . n_i étant le nombre de personnes « à risque » de l'évènement juste

avant le temps t_i , et d_i le nombre d'évènements au temps t_i . t_i étant l'instant d'évènement pour l'individu i . Ainsi, le produit dans l'Eq. 5 est calculé sur tous les temps d'évènements observés.

Cette méthode permet de tracer les courbes de survies empiriques et, éventuellement comparer la survie des différents groupes de patients.

- Les méthodes paramétriques permettent d'ajuster une loi connue (les plus souvent utilisées sont les modèles Exponentiel, Weibull, log-normale, Gamma) à la distribution de la variable T (temps jusqu'à un évènement). Les méthodes paramétriques ont l'avantage de fournir directement les quantités importantes, telles que le temps moyen et médian jusqu'à l'arrivée d'évènement, etc... mais reposent sur l'hypothèse, souvent forte, de la distribution de variable « temps jusqu'à l'évènement ».

Souvent l'objectif principal est d'identifier les facteurs de risque d'évènements plutôt que d'estimer la loi de durée jusqu'à l'évènement. Dans ce contexte les approches multivariées sont adoptées :

- L'approche semi-paramétrique, et plus précisément le modèle semi paramétrique d'hasard proportionnel de Cox (20), qui permet de quantifier l'effet (par les paramètres estimés) de variables explicatives sur la survie et l'estimation non-paramétrique de la fonction du hasard. Dans ce modèle, les covariables peuvent dépendre du temps, ainsi il est par exemple possible d'y intégrer le nombre d'hospitalisations précédentes. Dans le cadre d'évènements récurrents ce modèle prend la forme suivante :

$$\begin{aligned} \text{(Eq. 6)} \quad \lambda(t, X) &= \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p) \\ &= \lambda_0(t) \exp(\beta' X) \end{aligned}$$

où $\lambda_0(t)$ est la fonction de hasard de base (sa forme est commune à tous les individus), X le vecteur des covariables observées et β le vecteur de paramètres de régression (à estimer) associé à ces covariables. La fonction de hasard de base $\lambda_0(t)$ est estimée d'une manière non-paramétrique, sa forme n'est pas précisée. Dans le modèle de Cox classique l'impact d'une variable explicative sur la fonction de hasard ne varie pas dans le temps : il s'agit de l'hypothèse des risques proportionnels importante dans la modélisation, et traitée plus bas.

- Enfin, il existe des méthodes purement paramétriques, dans lesquelles la forme de l'intensité de base est paramétrée. Cependant ces méthodes sont rarement utilisées dans la biostatistique. En effet, c'est l'impact des caractéristiques personnelles des patients sur la survie qui est important et non pas les paramètres de la fonction de hasard.

4. Validation du modèle

Le modèle de survie présenté ci-dessus impose plusieurs hypothèses. Les principales sont l'hypothèse des risques proportionnels et l'hypothèse de log-linéarité.

L'hypothèse des risques proportionnels est fondamentale pour le modèle de type « modèle de Cox ». Elle postule que le risque de base a la même forme pour tous les individus et l'amplitude de ce risque à chaque instant de temps est proportionnelle aux valeurs de covariables. La méthode statistique permettant de vérifier cette hypothèse a posteriori sur les données est l'analyse des Résidus de Schoenfeld.

L'hypothèse de log-linéarité implique l'effet constant de covariables sur le risque de survenue d'un événement, c'est-à-dire, l'augmentation d'une variable quantitative d'une unité résulte en la même évolution de risque d'événement, quelque soit la valeur de la variable. Il existe des méthodes graphiques permettant de vérifier cette hypothèse a posteriori. En pratique clinique, l'utilisation des covariables qualitatives permet de s'affranchir de cette hypothèse.

Enfin, il faut s'assurer de la qualité globale de l'ajustement. Une des méthodes pour cela est l'analyse statistique des résidus de Martingale.

B) Analyse d'évènements récurrents

Chez la personne âgée, l'antécédent d'hospitalisation est reconnu comme facteur de risque de ré-hospitalisation. La nature récurrente de l'hospitalisation est donc essentielle à prendre en compte.

Cependant, ceci ne peut pas être réalisé à partir d'une analyse de survie classique, car ces analyses ne peuvent prendre en compte qu'un seul événement. Il est donc important de proposer un modèle prenant en compte la récurrence d'événements. Nous utilisons le modèle semi-paramétrique proposé par Andersen et Gill (55), qui est une généralisation d'un modèle de Cox et est spécifié de la même manière (voir Eq. 6), dans lequel :

$\lambda(t)$ est la fonction d'intensité de survenue d'événements, $\lambda_0(t)$ est la fonction d'intensité de survenue d'événements de base, X le vecteur des covariables observées et β le vecteur de paramètres de régression à estimer, associé à ces covariables. Nous noterons ci-après par la notation matricielle : $\beta X' = (\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)$. L'intensité de base $\lambda_0(t)$ est estimée d'une manière non-paramétrique, sa forme n'est pas précisée. Le schéma proposé sur la Figure 10 permet de visualiser et mieux comprendre ce modèle.

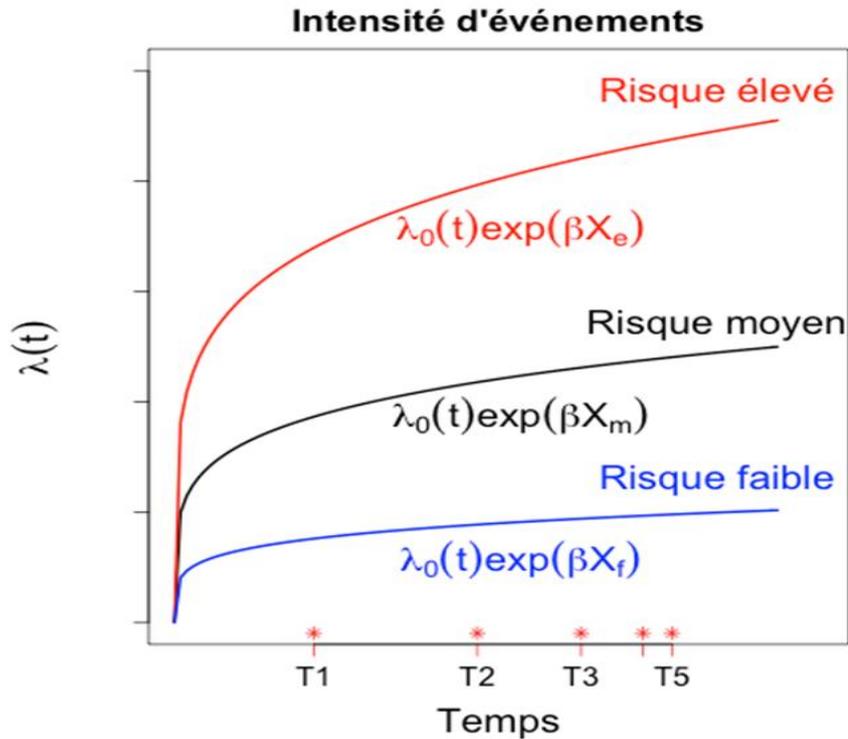


Figure 10 : L'intensité de survenue d'événements en fonction de covariables. En noir : risque de survenue d'événement d'un individu « moyen », c'est-à-dire un individu dont les caractéristiques intrinsèques (les covariables) ont une valeur moyenne. En rouge : risque de survenue d'événement pour un individu dont les covariables correspondent à un risque plus élevé. En bleu : risque de survenue d'événement pour un individu dont les caractéristiques (covariables) correspondent à un risque plus faible. Le risque de survenue d'un événement augmentant pour tout le monde en général, mais il augmente plus ou moins rapidement en fonction des caractéristiques individuelles.

On connaît aujourd'hui différents exemples de modèles d'analyse d'événements récurrents bâtis dans le cadre méthodologique présenté ci-dessus. Pour ce travail, nous avons utilisé le modèle de base d'Andersen et Gill (Andersen & Gill, 1982), et le modèle de Fragilité (Wei et al., 1989).

1) Modèle d'Andersen et Gill

Le modèle d'Andersen et Gill suppose que les incréments de temps entre les événements consécutifs sont conditionnellement non corrélés, étant donné les covariables. Il s'agit d'un modèle approprié lorsque les corrélations entre les événements pour chaque individu sont induites par les covariables mesurées. Ainsi,

la dépendance peut être capturée par une spécification appropriée des covariables dépendantes du temps, telles que le nombre d'événements précédents ou une fonction de celui-ci. Le modèle d'Andersen et Gill est généralement indiqué pour analyser les données lorsque toute dépendance entre des événements ultérieurs est médiée par des covariables variant dans le temps et que l'on s'intéresse à l'effet global sur l'intensité de l'occurrence d'un événement récurrent (Amorim & Cai, 2015). La spécification du modèle est la même qu'en (Eq. 6). L'estimateur de la variance des paramètres est biaisé dû à la corrélation entre les événements ; ce biais est corrigé dans la procédure d'estimation (on parle d'estimation de la variance « sandwich », pondérée).

2) Modèle de Fragilité

Ce modèle permet de tenir compte des covariables non mesurées, qui sont corrélées à l'évènement récurrent (56). L'idée est que les individus sont plus ou moins « fragiles », c'est-à-dire plus ou moins à risque d'avoir l'évènement selon ces caractéristiques non-observées. Ce modèle peut être utilisé lorsque l'on suspecte que l'hétérogénéité interagisse avec l'évènement récurrent. Nous avons fait le choix d'utiliser ce modèle pour ce travail car on observe en pratique que la population âgée est fortement hétérogène, et nous ne disposons pas toujours de variables expliquant cette hétérogénéité. Le modèle de Fragilité est défini de la manière suivante :

$$(Eq. 7) \quad \lambda_t = \lambda_0(t) \exp(X' \beta + \omega' \varphi)$$

Où ω' représente le vecteur des covariables non-observées, et φ le vecteur de paramètres de régression associé à ces covariables, ainsi on obtient l'intensité d'évènement pour l'individu i suivant :

$$(Eq. 8) \quad \lambda_i(t) = Z_i \lambda_{0i} \exp(X_i' \beta)$$

avec Z_i la variable caractérisant l'hétérogénéité. Elle n'est pas mesurable, on suppose qu'elle suit une certaine loi et on estime les paramètres de cette loi. La situation la plus courante est lorsque l'on suppose que cette variable est distribuée selon une loi gamma. On estime la variance de cette loi, et si la variance est significativement différente de 0 cela signifie qu'il y existe une « fragilité » individuelle ou hétérogénéité, autrement dit, que la prédisposition à avoir les événements n'est pas la même pour les différents individus.

3) Validation des modèles

Ces modèles doivent vérifier les mêmes hypothèses que pour le modèle de Cox, à savoir l'hypothèse des risques proportionnels et l'hypothèse de log-linéarité.

C) Risques concurrents

1) Définition

En plus d'une modélisation spécifique, les analyses de survie pour événements récurrents incluent la notion de "risques concurrents" ou competing risks (Gooley et al., 1999; Kalbfleisch & Prentice, 2011). Cette notion représente la survenue d'un événement au cours du suivi, différent de l'évènement récurrent d'intérêt, et qui empêche l'observation de ce dernier ou modifie sa probabilité d'occurrence. Par exemple, lorsque l'on étudie la survie chez des patients âgés atteints de cancer du poumon, le décès peut survenir d'une autre cause que le cancer, étant donné l'âge avancé des patients, comme un problème cardiaque. Ce décès par autre cause constitue un risque concurrent puisqu'il empêche la survenue d'un décès dû au cancer du poumon.

Dans le cas d'étude de la ré-hospitalisation, la survenue du décès peut être considéré comme risque concurrent puisqu'il empêche la survenue de l'évènement d'intérêt, la ré-hospitalisation. Dans ce cas, la prise en compte du risque concurrent est d'autant

plus importante, car les patients décédés étaient certainement plus malades que ceux restés vivants, et il est donc possible qu'ils aient été plus à risque d'être ré-hospitalisés.

Lors de la survenue d'un évènement concurrent au cours du suivi, il est donc essentiel de se poser la question d'indépendance entre l'évènement d'intérêt et cet évènement concurrent. Si l'hypothèse d'indépendance est respectée, alors l'évènement concurrent peut être traité comme une censure, et les individus restants dans l'étude ont le même risque d'être ré-hospitalisé que les individus décédés. Cette approche a l'avantage de proposer une interprétation des résultats sans prendre en compte l'occurrence du risque concurrent, et simplifie les analyses statistiques.

Si l'hypothèse d'indépendance n'est pas respectée, alors le risque concurrent ne peut pas être traité comme une censure. Des approches plus complexes ont été développées dans ce cadre et utilisées pour prendre en compte le risque concurrent dans les analyses, comme par exemple les modèles multi-états (Putter et al., 2007), ou encore le modèle Joint que nous traitons dans ce travail (Król et al., 2017).

2) Vérification de l'hypothèse d'indépendance entre l'évènement d'intérêt et l'évènement concurrent

La vérification de l'hypothèse d'indépendance est essentielle avant de débiter toute analyse de survie avec risques concurrents. Cependant, les données observées ne fournissent pas suffisamment d'informations pour une telle vérification. En effet, pour prouver la dépendance entre deux événements, il faudrait pouvoir déterminer les lois de distribution de ces événements et montrer qu'elles sont liées. De ce fait, en pratique, ce sont les considérations cliniques qui sont avancées pour discuter de l'indépendance entre évènement d'intérêt et évènement concurrent. Dans notre cas, nous considérons que ces deux événements ne sont pas indépendants car, comme dit plus haut, les patients qui décèdent sont certainement plus malades que ceux non décédés, et donc certainement plus à risque d'être ré-hospitalisés. Nous nous appuyons également sur la description des données, et notamment des durées entre

les évènements pour les patients décédés et les patients non décédés, pour conforter cette hypothèse.

4. Objectifs de la thèse

Dans la grande majorité des cas, la modélisation statistique des ré-hospitalisations dans la littérature scientifique reste simple : les patients sont inclus à T0 (hospitalisation index par exemple) et sont suivis sur une durée fixe (30 jours par exemple) ou jusqu'à la première ré-hospitalisation. Les hospitalisations antérieures à T0 ne sont pas prises en compte. Ainsi, l'historique réel du patient n'est pas pris en compte alors que les hospitalisations antérieures ont un impact sur le risque de nouvelle ré-hospitalisations.

L'objectif de ce travail est d'analyser le risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées en tenant compte de leur « historique », par exemple leur rang d'évènements (nombre d'hospitalisations antérieures dans notre cas). Nous démontrerons aussi que la prise en compte du risque de décès est justifiée lors de l'analyse du risque de ré-hospitalisation :

1. Nous déterminerons tout d'abord l'importance des hospitalisations antérieures sur le risque de nouvelle ré-hospitalisation chez les personnes âgées. L'analyse des hospitalisations multiples sera envisagée sous la forme d'évènements récurrents, pour lesquels des modèles mathématiques adaptés existent.
2. Nous démontrerons ensuite que la ré-hospitalisation est le principal facteur de risque de ré-hospitalisation et de décès chez les personnes âgées. Notre démonstration se fera en explorant différents facteurs de risque observés et non-observés et leur impact sur la ré-hospitalisation et le décès chez les personnes âgées.
3. Nous expérimenterons l'analyse conjointe du risque de ré-hospitalisation et du décès chez les personnes âgées par le modèle Joint. Le décès empêche la survenue de l'évènement récurrent et est considéré comme un risque concurrent. Le modèle Joint est un modèle mathématique spécifique proposant d'associer des modèles pour évènements récurrents et pour évènement concurrent.

Chapitre II –
Importance des hospitalisations
antérieures sur le risque de nouvelle
ré-hospitalisation chez les personnes
âgées

1. Introduction

La ré-hospitalisation chez les personnes âgées, comme indiqué dans l'introduction, est étudiée depuis de nombreuses années. Certaines études interventionnelles ont même cherché à réduire le taux de ré-hospitalisation (Linertová et al., 2011; Thillainadesan et al., 2018). La plupart de ces études et interventions ne tenaient compte que de la première ré-hospitalisation, ce qui signifie que le suivi était interrompu au moment de la première réadmission (Zhou et al., 2016; Sganga et al., 2016; Franchi et al., 2013; Lum et al., 2012). Les séjours hospitaliers antérieurs à l'inclusion dans l'étude sont rarement pris en compte, et même lorsqu'ils le sont, la période rétrospective tend à être courte (1-6 mois) (Dramé et al., 2012; Franchi et al., 2013; Lanièce et al., 2008; Lum et al., 2012; van Walraven et al., 2012; Zhou et al., 2016). Ces approches ont donc des limites (Amorim & Cai, 2015). Il a été rapporté que la prise en compte des admissions répétées à l'hôpital fournit un guide plus précis de l'influence de certains facteurs de risque de ré-hospitalisation des patients, notamment en cardiologie interventionnelle pour les patients souffrant de troubles du rythme (Shah et al., 2012).

L'analyse des admissions répétées à l'hôpital nécessite cependant des données de qualité et des modèles statistiques appropriés. L'accès aux "big data" de haute qualité sur les séjours hospitaliers est désormais possible, grâce à la constitution et à l'extraction de bases de données médico-administratives exhaustives. En outre, un certain nombre de modèles ont été développés et largement validés pour l'analyse des événements récurrents (Wei et al., 1989), mais sont encore peu utilisés sur des bases de données de grande ampleur. Nous utiliserons en ce sens une première base de données issue du dispositif PAERPA, qui est une base exhaustive en population « réelle » contenant toutes les données de tous les patients âgés du territoire étudié. Elle nous permettra d'expérimenter les modèles pour événements récurrents.

Cependant, la question demeurera de savoir si la ré-hospitalisation est, par elle-même, un risque important de nouvelle ré-hospitalisation, ou si elle est un marqueur indirect

d'autres facteurs de risque. Si la ré-hospitalisation en tant que telle est un facteur de risque majeur pour de nouvelles réadmissions à l'hôpital, alors des interventions spécifiques devraient être proposées lors de chaque ré-hospitalisation afin de réduire le risque de nouvelles réadmissions à l'hôpital (Becker et al., 2021; Berntsen et al., 2019). Pour y répondre, nous utiliserons une seconde base de données de patients âgés en sortie d'unités de médecine aiguë gériatrique (UAG). Les UAG sont dédiées à la prise en charge spécifique des personnes âgées les plus fragiles. En France, les UAG sont labellisées par les Agences Régionales de Santé (ARS) afin d'harmoniser l'offre médicale et de soin dans ces unités à travers le pays. Les taux de ré-hospitalisation et de décès après une hospitalisation en UAG sont élevés (Campbell et al., 2004). L'étude française multicentrique DAMAGE (étude du « Devenir Après une hospitalisation en Médecine Aiguë GériatriquE ») a réalisé une évaluation standardisée en UAG, incluant de nombreux facteurs de risque connus de décès et de ré-hospitalisation, puis a suivi les patients durant 12 mois.

Les objectifs de ce travail étaient :

- D'analyser l'impact des séjours hospitaliers antérieurs sur le risque d'événements non planifiés (via le service des urgences) chez les sujets âgés, en utilisant des modèles statistiques appropriés et une première base de données exhaustive provenant d'une population « réelle » du dispositif PAERPA.
- D'analyser l'importance des ré-hospitalisations sur le risque de ré-hospitalisation future et de décès après une hospitalisation en UAG, après ajustement sur de nombreux facteurs de risques connus de ré-hospitalisation et de décès, sur une deuxième base de données issue de la cohorte DAMAGE.

2. Données et Méthode

Cohorte issue du dispositif PAERPA

A) Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective de cohorte historique sur réutilisation de données exhaustives en population totale. Cette étude portait sur les ré-hospitalisations des patients âgés habitant sur le territoire du Valenciennois Quercitain, région Hauts de France, entre le 1er janvier 2014 et le 31 Décembre 2017. Ce territoire fait partie du dispositif PAERPA.

B) Sources des données

La base de données provenait du chaînage des données du PMSI issue de l'ATIH, et les données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) (Moulis et al., 2015). Les données sur les décès étaient extraites du registre officiel français des décès, le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CEPIDC) (Rey, 2016).

C) Aspects éthiques

Le chaînage et l'utilisation des données du projet PAERPA étaient autorisés par décret (2013-1.090) et délivrés aux ARS, après validation par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). L'équipe de recherche ULR 2694 de l'Université de Lille, en charge de l'évaluation de l'expérimentation PAERPA sur le territoire du Valenciennois Quercitain, était autorisée à exploiter ces données dans le cadre d'une convention avec l'ARS Hauts de France.

D) Extraction des données

Les hospitalisations prises en compte étaient les séjours hospitaliers dans un service de Médecine – Chirurgie – Obstétrique (MCO), d'au moins deux jours. Cette sélection permettait d'exclure les hospitalisations de journée, le plus souvent programmées. Une ré-hospitalisation était définie comme une admission non planifiée à l'hôpital au moins 2 jours après la sortie d'une hospitalisation précédente. Seules les hospitalisations avec entrée via les urgences sélectionnées. Lorsqu'un patient était transféré entre différents hôpitaux sans retour à domicile, les différents séjours hospitaliers étaient considérés comme une seule hospitalisation. Pour un même patient, les hospitalisations étaient comptabilisées et numérotées par rang d'incidence. Les données concernant l'âge, le sexe et le décès étaient également extraites. L'indice de comorbidité de Charlson était calculé sur la base des codes CIM-10 selon la méthode de Quan et al. (Quan et al., 2005). Nous avons calculé le Hospital Frailty Score à partir des codes CIM-10, selon la méthode publiée par Gilbert et al. (Gilbert et al., 2018).

E) Critères d'inclusion, d'exclusion, et censure

Les critères d'inclusion étaient : 1) âge ≥ 75 ans au 1er janvier 2014 ; 2) vivant sur le territoire du Valenciennois Quercitain ; 3) affilié au système de santé entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2017.

Tous les patients hospitalisés au moins une fois entre le 1er janvier et le 31 décembre 2014 ont été exclus, afin d'exclure les patients qui étaient potentiellement dans un processus de ré-hospitalisation initié durant l'année 2013. La durée de 12 mois a été choisie car l'absence d'hospitalisation durant 12 mois était jugée comme un marqueur de stabilité et d'absence de processus de ré-hospitalisation (Wauters, Elseviers, Vaes, Degryse, Dalleur, et al., 2016; Wauters, Elseviers, Vaes, Degryse, Vander Stichele, et al., 2016). Les patients décédés durant l'année 2014 ou présentant des données manquantes ou incomplètes sur le sexe ou sur le mode d'entrée à l'hôpital étaient également exclus.

F) Suivi et événements

Les patients inclus ont été suivis du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2017. Toutes les admissions à l'hôpital via un service d'urgence au cours de cette période ont été recueillies sans que le suivi soit interrompu. Le suivi prenait fin en cas de décès ou au 31 décembre 2017.

Cohorte issue de l'étude DAMAGE

A) Conception de l'étude

L'étude DAMAGE est une cohorte prospective multicentrique de patients âgés de 75 ans ou plus et hospitalisés dans une UAG des régions Hauts de France et Normandie (NCT02949635). Les six centres investigateurs sont le centre hospitalier universitaire de Lille (2 UAG), l'hôpital Saint Philibert (1 UAG), le centre hospitalier universitaire d'Amiens-Picardie (1 UAG), le centre hospitalier universitaire de Caen (1 UAG) et le centre hospitalier de Saint Quentin. Les patients sortant d'UAG à domicile, en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), ou en unité de soins de suite et réadaptation (SSR) étaient suivis pendant un an. La période d'inclusion courait du 14 septembre 2016 au 29 janvier 2018. La dernière visite de suivi à 12 mois était réalisée le 29 janvier 2019.

B) Aspects éthiques

L'étude DAMAGE a été réalisée conformément aux termes de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique local indépendant (CPP Nord-Ouest IV, Lille, France) le 13 février 2015, avec un amendement approuvé le 21 janvier 2016 (référence : IDRCB 2014 A01670 47, CNIL. bxA15352514).

Les patients et leurs principaux aidants familiaux ou représentants légaux ont reçu des informations détaillées, orales et écrites, sur l'étude, afin de s'assurer que les patients comprenaient pleinement les risques et bénéfices potentiels de leur participation. Conformément à la législation française sur les études observationnelles, non interventionnelles, portant sur des soins cliniques courants, le consentement écrit n'était pas requis. Les patients ont été informés qu'ils pouvaient refuser de participer à l'étude et que ce refus n'aurait aucun impact sur leur prise en charge en UAG. Si le patient n'était pas en mesure de refuser de participer à l'étude DAMAGE (notamment en raison de troubles neurocognitifs graves), le plus proche parent ou le représentant légal pouvait refuser la participation du patient. Tous les participants étaient libres de

se retirer de l'étude à tout moment. Ce retrait n'avait aucun impact sur la prise en charge en UAG.

C) Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients âgés de 75 ans et plus, bénéficiant d'une couverture d'assurance maladie et hospitalisés dans une UAG étaient éligibles pour inclusion dans l'étude. Les patients hospitalisés en UAG pendant moins de 48 heures n'ont pas été inclus car cette courte durée empêchait la réalisation d'une EGS complète. Les patients admis pour des soins palliatifs immédiats n'ont pas été pris en compte dans l'étude en raison du risque élevé de décès. Enfin, les patients qui ont refusé de participer à l'étude (comme notifié par le patient ou son aidant familial principal ou son représentant légal) n'ont pas été inclus. Cependant, les troubles cognitifs ne constituaient pas un critère d'exclusion en soi.

Les patients décédés en UAG ont été exclus car l'un des objectifs de l'étude concernait l'évaluation du taux de décès après la sortie. Les patients transférés dans un autre service de soins aigus (un service de chirurgie ou un service de médecine non gériatrique) sans retourner en UAG ont également été exclus. Les patients transférés dans des unités de soins palliatifs ou ayant reçu des soins palliatifs pendant leur séjour en UAG ont également été exclus en raison du risque élevé de décès mentionné ci-dessus.

D) Collection des données durant le séjour en UAG

Les données ont été recueillies à différents moments du séjour initial en UAG, à l'aide d'un formulaire standardisé. Les variables sociales, médicales et gériatriques collectées dans les 72 heures suivant l'admission, pendant l'hospitalisation et à la sortie sont énumérées en Annexe 1.

- 4) Les variables sociales et médicales enregistrées à l'admission comprenaient l'âge, le sexe, le type d'environnement (domicile ou EHPAD), le nombre de séjours hospitaliers antérieurs, l'indice de comorbidité de Charlson et la présence d'un cancer. Les données gériatriques enregistrées à l'admission

comprenaient le nombre de médicaments habituellement pris, la dépendance avant l'hospitalisation (via l'indice d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne de Katz (Katz et al., 1970)), la présence d'une dénutrition (perte de poids et indice de masse corporelle), les antécédents de dépression, les troubles de la déglutition et la capacité de marche. Les variables de laboratoire standard ont également été enregistrées.

- 5) Pendant le séjour à l'hôpital, une évaluation quotidienne de l'état clinique nous a permis de classer le patient dans l'un des cinq états prédéfinis : sortie tardive, obstacle médical à la sortie (autre que l'infection), traitement d'une infection communautaire, traitement d'une infection nosocomiale et soins palliatifs. Ces états cliniques étaient mutuellement exclusifs (c'est-à-dire un seul état par jour et par patient) et étaient déterminés par le médecin en charge du patient.
- 6) Le jour de la sortie, des variables gériatriques ont également été enregistrées : le poids corporel du patient, la différence de poids corporel entre l'admission et la sortie, l'ADL de Katz à la sortie, la différence d'ADL de Katz entre l'admission et la sortie, et la destination de la sortie (domicile du patient, EHPAD ou SSR). Les données collectées ont été vérifiées lors d'un audit.

E) Suivi et évènements

Les dates exactes de ré-hospitalisation et d'un éventuel décès ont été recueillies à 3 et 12 mois après la sortie d'UAG ; pour ce faire, nous avons téléphoné au patient (s'il était vivant), à son plus proche parent ou à son soignant, ou encore au professionnel de santé référent dans la communauté (par exemple le médecin généraliste). L'information sur un éventuel décès a également été recueillie en consultant les bases de données nationales de mortalité librement disponibles.

Analyse statistique

Pour les deux cohortes, les variables catégorielles étaient décrites par la fréquence (pourcentage). Les variables continues étaient décrites par la moyenne \pm déviation standard (DS) en cas de distribution normale, par la médiane [intervalle interquartile (Q1 ; Q3)] sinon. La Normalité était vérifiée graphiquement et par un test de Shapiro–Wilk. Les délais médians entre hospitalisations consécutives étaient calculés en fonction du rang d'hospitalisation et représentés graphiquement par boîtes à moustache.

Pour les deux cohortes, le risque de ré-hospitalisation était estimé dans le cadre d'une analyse bivariée puis multivariée. Le modèle semi-paramétrique de Fragilité était utilisé afin de pouvoir tenir compte d'une hétérogénéité interindividuelle en termes de risque de ré-hospitalisation, potentiellement non expliquée par les variables observées. Le modèle semi-paramétrique de Fragilité permet de déterminer si l'hétérogénéité interindividuelle est significative par l'estimation de la variance d'une variable « fragilité » propre au modèle. Si celle-ci est significativement différente de 0, alors l'hétérogénéité interindividuelle est confirmée (Wei et al., 1989). L'impact des différents facteurs sur le risque de décès était estimé en utilisant un modèle semi-paramétrique de Cox pour variables dépendantes du temps (Zhang et al., 2018). Les durées d'hospitalisations étaient considérées comme négligeables par rapports aux durées entre les hospitalisations dans le modèle. Les variables explicatives fixes dans le temps incluses dans les deux modèles étaient :

- Pour la cohorte PAERPA : le nombre d'hospitalisations antérieures, le score de Charlson, le sexe, et l'âge. Une analyse de sensibilité a été réalisée en incluant le Hospital Frailty score dans le modèle pour vérifier si cette covariable modifierait la signification de la variance du modèle de Fragilité.
- Pour la cohorte DAMAGE, les variables cliniques et biologiques recueillies à différents moments du séjour initiale en UAG.

L'impact des hospitalisations consécutives sur la ré-hospitalisation et le décès était analysé comme une variable dépendante du temps. Le nombre de ré-hospitalisations était codé comme une variable catégorielle.

Pour la cohorte DAMAGE :

- l'hypothèse de log-linéarité du modèle des risques proportionnels de Cox a été vérifiée en utilisant les résidus de Martingale (Therneau et al., 1990). Comme l'hypothèse de log-linéarité n'était pas respectée pour certaines variables, elles étaient transformées en variables catégorielles. La valeur du seuil était définie par l'évaluation graphique des résidus de Martingale, par le test du Chi2 pour le décès, et sur la base des expertises médicales consensuelles.
- Une procédure automatique pas à pas de sélection des variables, basée sur le critère AIC (Wood et al., 2008) a été employée pour les deux modèles.
- Afin d'éviter la perte de données dans les analyses bivariées et multivariées, les données manquantes (taux de données manquantes : de 0 % à 8,6 %, selon la variable) ont été imputées par la méthode d'imputation multiple (équations chaînées, m=5 imputations) (Rubin, 2004). La procédure d'imputation a été réalisée sous l'hypothèse de données manquantes dues au hasard et la méthode prédictive d'appariement des moyennes pour les variables continues et les modèles de régression logistique (binaires, ordinaux ou multinomiaux) pour les variables catégorielles. Les règles de Rubin ont été utilisées pour combiner les estimations dérivées de plusieurs ensembles de données imputées (Buuren & Groothuis-Oudshoorn, 2011).
- Enfin, l'importance relative des variables prédictives de la ré-hospitalisation et du décès a été testée par le test de Wald de significativité des variables (Heller, 2012).

Pour toutes les analyses, nous avons considéré un nombre maximum de 5 hospitalisations par patient, car la proportion de patients avec plus de 5 hospitalisations dans les deux cohortes était faible.

Toutes les analyses ont été réalisées sur R Software (3.4.3 version) (*R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2013. Available at <http://www.R-project.org/>, s. d.*), en

utilisant les package « Survival » pour les analyses de survies et « MICE » pour l'imputation multiple des données manquantes.

3. Résultats

Analyse de la cohorte issue du dispositif PAERPA

A) Description des données

La base de données PAERPA comportait 38 730 patients d'au moins 75 ans observés entre le premier Janvier 2014 et le 31 Décembre 2017. Après exclusion des patients hospitalisés (N = 13 581) ou décédés (N = 120) en 2014, ou ayant des données manquantes (N= 529), 24 500 patients ont été suivis durant la période d'observation du 1er Janvier 2015 au 31 Décembre 2017.

Les patients étaient par définition âgés (âge médian 81 ans IQR [77 ; 85]), en majorité de sexe féminin (66%), avec un score de Charlson médian à 4 IQR [3 ; 7]. Sur les 24 500 patients inclus, 4350 (18%) sont décédés et 14 609 (60%) n'ont pas été hospitalisés durant le suivi (2015-2017). Le nombre médian d'hospitalisation par patient était de 2 IQR [1 ;4]. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 4.

Les délais médians en fonction du rang d'hospitalisation du patient sont représentés en Figure 11. Il apparaît clairement que le délai médian entre deux hospitalisations consécutives diminuait lorsque le rang d'hospitalisation augmentait. Ainsi, le délai médian avant une nouvelle hospitalisation était prolongé en cas de première hospitalisation (12 mois ; IQR [4,8 ; 20]). Il diminuait fortement dès la deuxième hospitalisation (3,2 mois IQR [1,2 ; 8,1]) puis diminuait plus progressivement jusque 1,9 mois IQR [1,0 ; 4,5] après une cinquième hospitalisation. La Figure 11 indique une assez grande variabilité interindividuelle pour les durées de réadmission entre les séjours (les durées observées entre les séjours hospitaliers consécutifs varient considérablement autour de la médiane indiquée ci-dessus), confortant la pertinence du modèle de Fragilité utilisé.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population source PAERPA. La population source est composée de l'ensemble des 38 730 personnes âgées vivantes au 1^{er} Janvier 2015 sur le territoire d'étude, sans hospitalisation durant la période du 1^{er} Janvier 2014 au 1^{er} Janvier 2015.

	Patients, N= 24 500	
Age, années [Moyenne (DS)]	81,7	(5,7)
Sexe féminin % (N)	66	(16 205)
Décès % (N)	18	(4 350)
Score de Charlson [Médiane, (Q1 ; Q3)]	4	(3 ;7)
Patients sans hospitalisation % (N)	60	(14 069)
Patients ré-hospitalisés % (N)	40	(9 891)
1 ré-hospitalisation	52	(5 159)
2 ré-hospitalisations	24	(2 413)
3 ré-hospitalisations	12	(1 165)
4 ré-hospitalisations	6	(584)
5 ré-hospitalisations	3	(290)
> 5 ré-hospitalisations	3	(280)
Nombre d'hospitalisations par patient [Médiane, (Q1 ; Q3)]	2	(1 ; 4)

Abréviations : MCO = Médecine – Chirurgie – Obstétrique ; DS = Déviation standard à la moyenne ; (Q1 ; Q3) = premier et troisième quantile

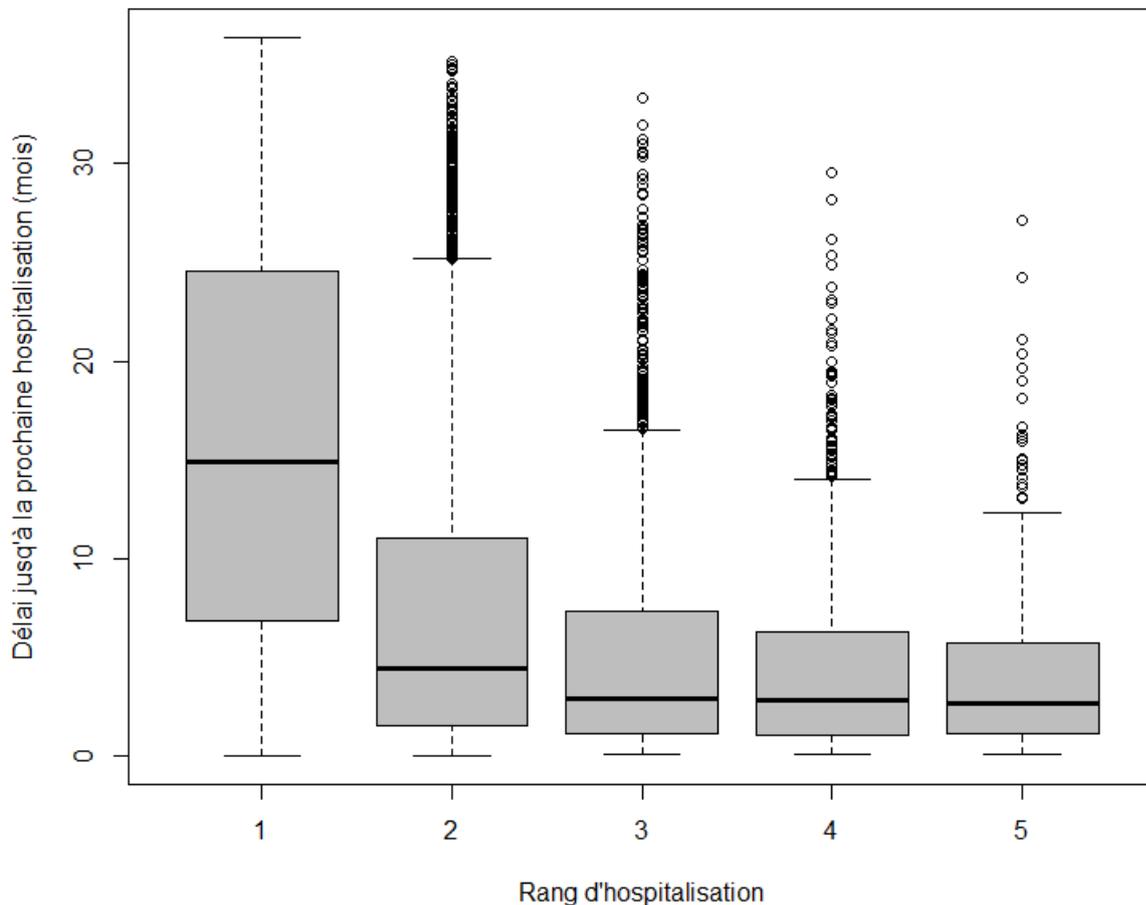


Figure 11 : Délais entre deux hospitalisations consécutives de la cohorte PAERPA. Le délai médian pour être ré-hospitalisé après une première hospitalisation était de 12 mois, puis diminuait progressivement de 3,2 mois après une deuxième hospitalisation, jusqu'à 1,9 mois après une cinquième hospitalisation.

B) Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse bivariée sont en annexe 2.

Les résultats de l'analyse multivariée par modèle de Fragilité est rapporté dans le Tableau 5. La variance de la variable « fragilité » était significativement différente de 0 ($P < .00001$), ce qui confirmait ainsi l'hétérogénéité de la population en termes de risque de ré-hospitalisation. Le risque relatif de ré-hospitalisation était de 1,8 [1,7-1,9] après

une première hospitalisation, par rapport à un patient sans aucune hospitalisation antérieure. Ce facteur augmentait progressivement avec le rang d'hospitalisation, confirmant les résultats de l'analyse descriptive. Il passait de 2,3 [2,2-2,4] pour un patient comptant deux hospitalisations antérieures, à 3,0 [2,6-3,5] pour un patient en comptant cinq, par rapport à un patient sans aucune hospitalisation antérieure. L'analyse de sensibilité a montré que l'intégration de l'Hospital frailty score de Gilbert et al. ne modifiait pas les résultats (Annexe 3), impliquant que ce score ne peut pas être considéré comme un facteur explicatif de l'hétérogénéité individuelle vis-à-vis du risque de re-hospitalisation.

Les résultats de l'analyse multivariée par modèle de Cox pour variable dépendante du temps sont rapportés dans le Tableau 5. Le risque relatif de décès était de 1,1 [1,0-1,1] après une première hospitalisation, par rapport à un patient sans aucune hospitalisation antérieure. Ce risque augmentait progressivement avec le rang d'hospitalisation, pour atteindre 1,3 [1,1-1,5] après cinq hospitalisations, par rapport à un patient sans aucune hospitalisation antérieure. L'analyse de sensibilité a montré que l'intégration de l'Hospital frailty score de Gilbert et al. ne modifiait pas les résultats (Annexe 3).

Tableau 5 : Analyse multivariée du risque de ré-hospitalisation et du risque de décès pour la cohorte PAERPA. Le risque de ré-hospitalisation était estimé par le modèle de Fragilité, et le risque de décès par le modèle de Cox pour variable dépendante du temps, dans la population source, N= 24 500 patients. Les variables d'ajustement sont : le nombre d'hospitalisations antérieures, le sexe, et l'âge.

	Analyse du risque de ré-hospitalisation		Analyse du risque de décès	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Age (année)	1,02	(1,02-1,03)	1,01	(1,00-1,01)
Genre: Masculin	1,05	(1,02-1,08)	1,02	(1,00-1,01)
Score de Charlson	1,08	(1,07-1,08)	1,02	(1,01-1,03)
Nombre antérieur d'hospitalisations				
0	Référence	-	Référence	-
1	1,79	(1,74-1,86)	1,09	(1,07-1,11)
2	2,31	(2,20-2,41)	1,10	(1,08-1,14)
3	2,60	(2,45-2,77)	1,17	(1,12-1,22)
4	2,96	(2,71-3,24)	1,20	(1,08-1,33)
5	3,00	(2,59-3,47)	1,30	(1,14-1,45)
Variance de la variable fragilité	0,13	(P<0,00001)		

Abréviations : RR = Risque relatif ; IC 95% = Intervalle de confiance à 95%.

Analyse de la cohorte DAMAGE

A) Description des données

Sur les 3509 patients hospitalisés en UAG, 202 (5,8%) y sont décédés, 97 (2,8%) ont été transférés dans une autre unité de médecine non gériatrique ou de chirurgie (sans revenir en UAG), et 98 (2,8%) ont été perdus de vue après avoir reçu des soins palliatifs et/ou ont été transférés dans une unité de soins palliatifs. Au total, 3112 patients répondaient à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion. 31 patients présentaient des erreurs dans la date d'hospitalisation au cours de la période de suivi. Nos analyses ont donc porté sur un total de 3081 patients.

Les caractéristiques générales de la population étudiée sont résumées dans le Tableau 6. Il s'agit d'une population très âgée (âge moyen (DS) : 86,4 (5,5)), avec une prédominance féminine (66%), une forte proportion de polymédication (nombre moyen de médicaments pris à domicile : 7,9 (3,6)). La prévalence des troubles cognitifs était élevée (54,4 %).

Au total, 1 531 patients (49,7 %) ont été ré-hospitalisés au moins une fois pendant la période de suivi, et 608 (19,7 %) l'ont été deux fois ou plus. L'intervalle médian [Q1 ; Q3] entre deux hospitalisations consécutives diminuait à mesure que le rang d'hospitalisation augmentait (Figure 12). Ce phénomène était également observé pour les données PAERPA. Il passait de 88 [45 ; 179] jours entre l'hospitalisation initiale et la première ré-hospitalisation, à 31 [26, 47] jours entre la quatrième et la cinquième ré-hospitalisation. Au cours du suivi, 1014 (32,9 %) patients sont décédés, dont 427 (13,9 %) qui n'avaient pas été ré-hospitalisés, et 587 (19,1 %) ré-hospitalisés au moins une fois.

Tableau 6 : Caractéristiques de la population de la cohorte DAMAGE.

	Population (N=3081)	
	N	Valeur
CARACTERISTIQUES MEDICO-SOCIALES		
Age, années (moyenne ± DS)	3081	86.4 ± 5,5
Sexe (masculin) N (%)	3081	1050 (34,1)
Lieu de vie N (%)	3077	
A domicile		2484 (80,7)
En EHPAD		593 (19,2)
Hospitalisé dans les 6 derniers mois N (%)	3028	1178 (38,9)
Admission depuis N (%)	3066	
Service MCO		390 (12,7)
EHPAD		76 (2,5)
Domicile		155 (5,1)
Service des urgences		2445 (79,8)
Index de comorbidité de Charlson	3071	2,0 [1,0; 3,0]
Cancer N (%)	3059	459 (15,0)
SYNDROMES GERIATRIQUES		
Vit seul N (%)	3063	1412 (46,1)
Isolement social N (%)	3050	261 (8,6)
Nombre de médicaments à domicile (moyenne ± DS)	3077	7,9 ± 3,6
Polymédication ¹ N (%)	3026	655 (21,6)
Psychotropes N (%)	3047	1679 (55,1)
ADL de Katz à domicile ² N (%)	2905	
≥ 3		2217 (76,3)
< 3		688 (23,7)
Indice de masse corporelle (moyenne ± DS)	2800	25,1 ± 5,7
Dénutrition ³ N (%)	2890	808 (28)
Troubles de déglutition N (%)	3023	449 (14,8)
Antécédents de dépression N (%)	3055	614 (20,1)
Troubles cognitifs ⁴ N (%)	3081	
Non		1406 (45,6)
Plainte mnésique		566 (18,4)
Démence avérée		1109 (36)
Aptitude à la marche N (%)	3065	
Non, confine au lit		151 (4,9)
Transfert lit-fauteuil seulement		416 (13,6)
Marche avec assistance		1412 (46,1)
Marche sans assistance		1086 (35,4)
EVOLUTION HOSPITALIERE		
ADL Katz à l'entrée (médiane, (Q1 ; Q3))	3066	3,0 (1,0; 5,0)
ADL Katz à la sortie (médiane, (Q1 ; Q3))	3028	4,0 (2,0; 5,0)
Changement de l'ADL Durant l'hospitalisation N (%)	3024	
S'aggrave		274 (9,1)
Stable		1699 (56,2)
S'améliore		1051 (34,8)

Poids à l'entrée, kg (médiane, (Q1 ; Q3))	2926	64,9 (55,0; 76,6)
Poids à la sortie, kg (médiane, (Q1 ; Q3))	2225	64,0 (54,0; 76,0)
Changement de poids durant l'hospitalisation <i>N</i> (%)	2176	
Perte de poids		1034 (47,5)
Poids stable		398 (18,3)
Prise de poids		744 (34,2)
Albuminémie, g/L (moyenne ± DS)	3015	31,8 ± 5,4
Taux d'hémoglobine, g/L (moyenne ± DS)	3075	11,7 ± 1,9
Créatinémie, µmol/mL (médiane [IIQ])	3075	87,5 [64,5; 114,9)
Débit de filtration glomérulaire, selon le CKD-Epi <i>N</i> (%)	3016	
≥60		
45-59		1457 (46,9)
30-44		691 (22,2)
15-29		569 (18,3)
<15		337 (10,8)
		56 (1,7)
Taux de vitamine D, ng/mL (médiane (Q1 ; Q3))	2874	22,0 (11,3; 32,0)
Lymphocyte, % (moyenne ± DS)	2947	1,7 ± 3,3
Confusion à l'entrée <i>N</i> (%)	3081	425 (13,8)
Etats pendant l'hospitalisation, jours (moyenne ± DS)	3081	
Sortie retardée ⁵		3,6 ± 4,1
Obstacle médical à la sortie ⁶		5,3 ± 4,7
Infection communautaire		1,4 ± 2,9
Infection nosocomiale		0,3 ± 1,7

SUIVI

Patients ré-hospitalisés <i>N</i> (%)	1447 (47)
1 ré-hospitalisation	856 (19)
2 ré-hospitalisations	350 (11)
3 ré-hospitalisations	142 (4,6)
4 ré-hospitalisations	63 (2,0)
5 ré-hospitalisations	18 (0,5)

¹ Au moins 10 médicaments pris à domicile.

² La dépendance avant l'admission était définie par un score ADL de Katz à domicile < 3.

³ Perte de poids >5% en 1 mois ou >10% en 6 mois, ou indice de masse corporelle <21.

⁴ Plaintes de mémoire rapportées par la famille ou le patient, ou troubles neurocognitifs connus.

⁵ Sortie tardive, définie comme le fait d'être dans un état stable pendant les 24 heures du jour ouvrable précédent.

⁶ Obstacle médical à la sortie : attribué si le patient ne se trouvait dans aucun des autres états (sortie retardée, traitement d'une infection communautaire, traitement d'une infection nosocomiale ou soins palliatifs).

Abréviations : EHPAD, établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; ADL, activités de la vie quotidienne ; DS, déviation standard ; (Q1 ; Q3) = 1^{er} et 3^{ème} quartile.

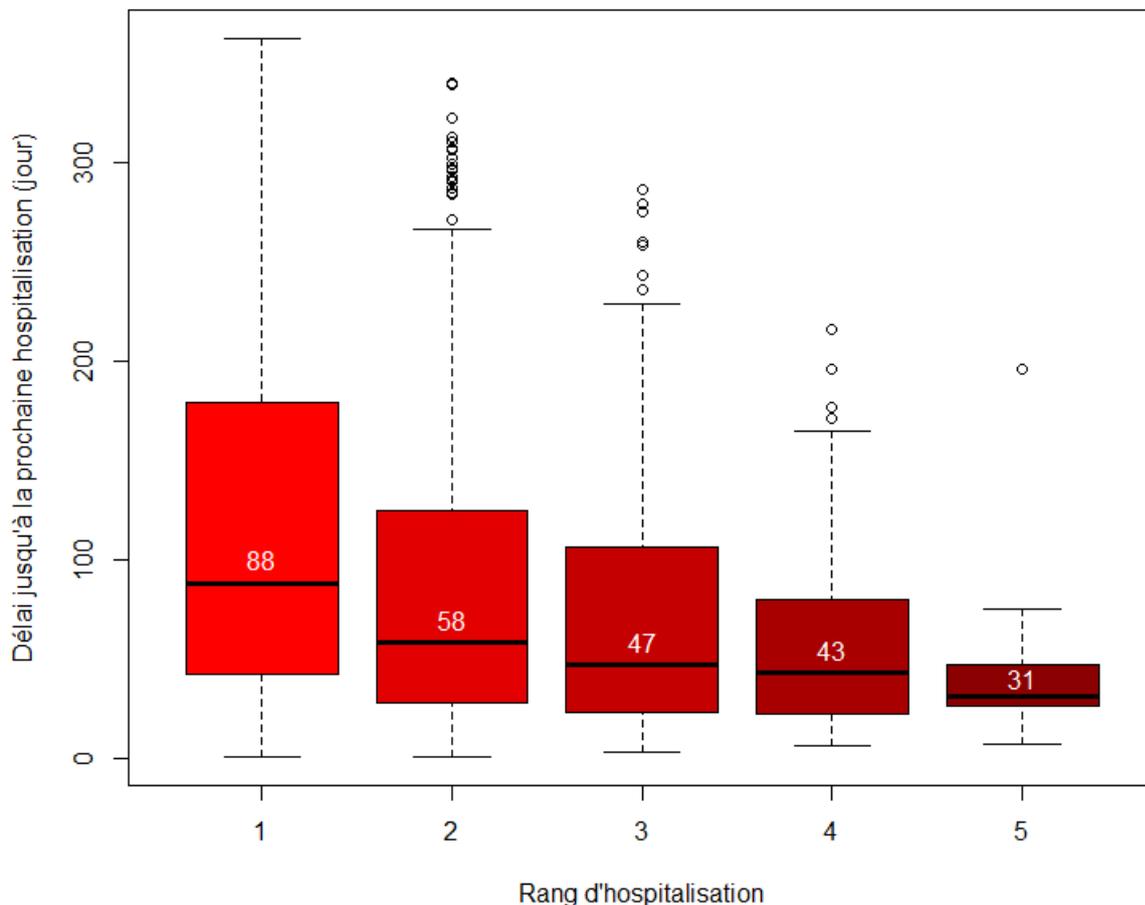


Figure 12 : Intervalles de temps médians entre les ré-hospitalisations consécutives de la cohorte DAMAGE. Le rang du séjour hospitalier correspond au numéro d'ordre de la ré-hospitalisation (1 : délai entre la date de début de l'hospitalisation index et la date de début de la première ré-hospitalisation, 2 : délai entre la date de début de la première ré-hospitalisation et la date de début de la deuxième ré-hospitalisation, etc.)

B) Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse bivariée sont résumés en Annexe 4 et ceux de l'analyse multivariée sont résumés dans le Tableau 7. Les ré-hospitalisations consécutives augmentent de manière significative le risque de nouvelle ré-hospitalisation et le risque de décès. En effet, le risque relatif (RR) (IC 95 %) de ré-hospitalisation est passé de 1,31 (1,08-1,60) après une ré-hospitalisation à 2,66 (1,44-5,14) après cinq ré-

hospitalisations (par rapport à un patient non ré-hospitalisé). Le risque relatif (IC 95%) de décès augmentait également avec le nombre d'hospitalisations consécutives, il passait de 1,61 (1,48-1,76) après une ré-hospitalisation à 2,01 (1,23-3,32) après cinq ré-hospitalisations (par rapport à un patient non ré-hospitalisé). Le nombre de ré-hospitalisations pendant la période de suivi était la variable qui prédisait le mieux les risques de nouvelle ré-hospitalisation et de décès (Figure 13 et 14).

Certaines caractéristiques étaient significativement associées à la fois à la ré-hospitalisation et au décès (Tableau 7). Ainsi, le cancer et chaque jour supplémentaire d'hospitalisation en UAG dû à un obstacle médical étaient significativement associés à des risques plus élevés de ré-hospitalisation et de décès. En revanche, le sexe féminin était significativement associé à des risques plus faibles. Enfin, le fait de vivre en EHPAD était associé à un risque plus faible de ré-hospitalisation (RR = 0,81 (0,68-0,92)), mais à un risque plus élevé de décès (RR = 1,20 (1,08-1,34)), par rapport aux personnes vivant à la maison.

Certaines caractéristiques étaient associées uniquement au risque de ré-hospitalisation : prise de poids pendant le séjour (RR (IC 95 %) = 1,17 (1,02-1,33)) et la polymédication (1,24 (1,11-1,36)). En revanche, l'âge avancé et certains syndromes gériatriques étaient associés uniquement au risque de décès : dénutrition (RR = 1,13 (1,04-1,26)), le confinement au lit (1,24 (1,01-1,53)) et l'autonomie limitée un mois avant l'hospitalisation (1,17 (1,03-1,32)).

Concernant la réhospitalisation

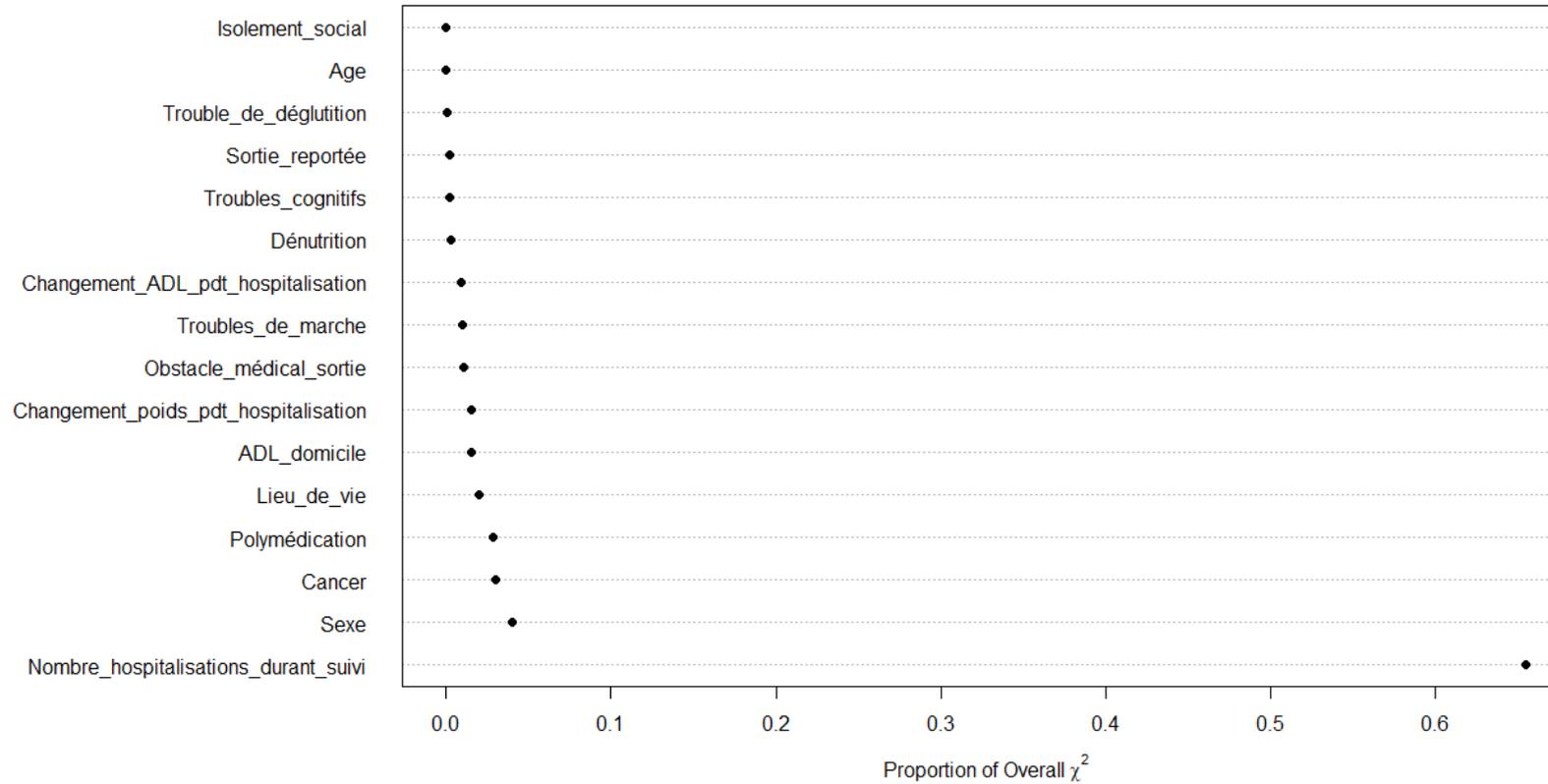


Figure 13 : Importance des variables du modèle dans la prédiction des risques de ré-hospitalisation. En abscisse est indiquée l'importance relative de chaque variable dans le modèle de Fragilité. L'importance relative est calculée comme le rapport entre la valeur de la statistique du chi-deux du test de Wald de significativité pour une variable donnée sur la somme de ces statistiques de l'ensemble de variables considérées. Ce rapport est appelé 'proportion du chi-deux global (proportion of overall chi-deux).

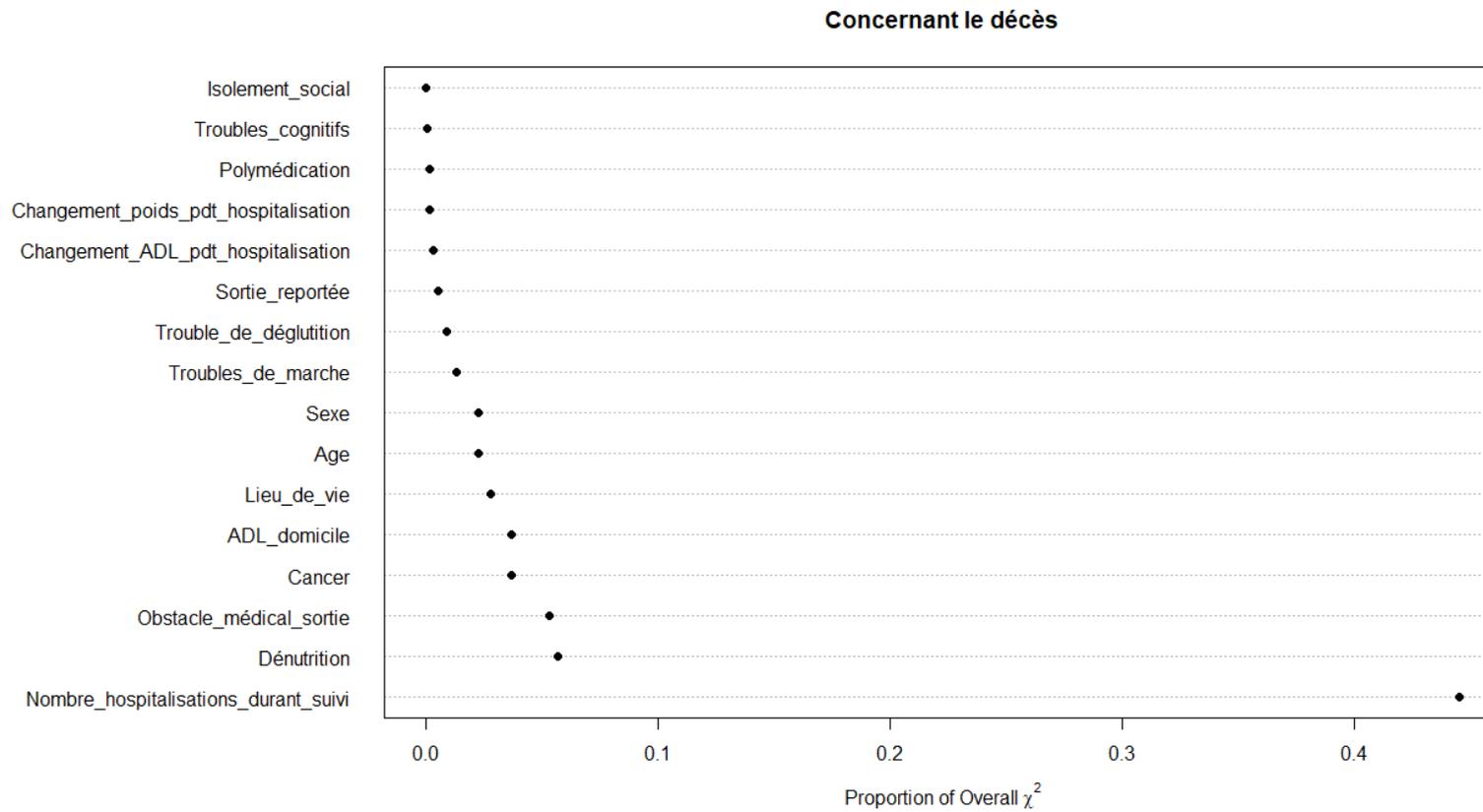


Figure 14 : Importance des variables du modèle dans la prédiction des risques de décès. En abscisse est indiquée l'importance relative de chaque variable dans le modèle de Cox pour variables dépendantes du temps.

Tableau 7 : Analyses multivariées du risque de ré-hospitalisation (en utilisant un modèle de Fragilité) et du risque de décès (en utilisant un modèle de régression de Cox dépendant du temps) dans la population étudiée (N=3081 patients) de la cohorte DAMAGE.

	Risque de ré-hospitalisation		Risque de Décès	
	RR	IC95%	RR	IC95%
CARACTERISTIQUES MEDICO-SOCIALES				
Age (année)				
(74 – 89)	Référence	-	Référence	-
(90 - 104)	1,00	(0,89-1,11)	1,10	(1,01-1,19)
Sexe (féminin)	0,81	(0,74-0,90)	0,92	(0,85-0,99)
Lieu de vie				
A domicile	Référence	-	Référence	-
En EHPAD	0,81	(0,68-0,92)	1,20	(1,08-1,34)
Cancer (présent)	1,26	(1,11-1,41)	1,17	(1,06-1,30)
SYNDROMES GERIATRIQUES				
Dénutrition	1,06	(0,93-1,22)	1,13	(1,04-1,26)
Troubles de deglution	1,02	(0,85-1,14)	1,09	(0,98-1,23)
ADL Katz à domicile				
≥ 3	Référence	-	Référence	-
< 3	1,01	(0,97-1,33)	1,17	(1,03-1,32)
Polymédication	1,24	(1,11-1,36)	0,97	(0,88-1,05)
Troubles cognitifs				
Non	Référence	-	Référence	-
Plainte mnésique	0,94	(0,83-1,04)	1,07	(0,90-1,06)
Avérés	0,91	(0,79-1,10)	1,00	(0,88-1,12)

Aptitude à la marche

Sans aide	Référence	-	Référence	-
Avec assistance	1,05	(0,94-1,18)	1,02	(0,94-1,11)
Non, confine au lit	1,11	(0,80-1,34)	1,24	(1,01-1,53)
Non, lit-fauteuil uniquement	1,03	(0,80-1,34)	1,05	(0,90-1,21)
Isolement social	0,98	(0,90-1,10)	0,98	(0,91-1,06)

CHANGES IN HOSPITAL

Sortie reportée	1,00	(0,98-1,01)	1,01	(0,99-1,01)
Obstacle medical à la sortie	1,01	(1,01-1,02)	1,01	(1,01-1,02)

Changement de poids Durant l'hospitalisation

Stable	Référence	-	Référence	-
Perte de poids	1,07	(0,91-1,22)	1,03	(0,93-1,15)
Prise de poids	1,17	(1,02-1,33)	1,00	(0,90-1,13)

Changement ADL Katz Durant l'hospitalisation

Stable	Référence	-	Référence	-
S'aggrave	1,16	(0,99-1,36)	1,03	(0,90-1,16)
S'améliore	1,01	(0,92-1,12)	0,94	(0,88-1,03)

SUIVI

Nombre de ré-hospitalisation

0	Référence	-	Référence	-
1	1,31	(1,08-1,60)	1,61	(1,48-1,76)
2	1,51	(1,10- 2,11)	1,64	(1,46-1,84)
3	1,99	(1,34-3,06)	1,78	(1,51-2,15)

4	2,01	(1,21-3,48)	1,76	(1,34-2,26)
5	2,66	(1,44-5,14)	2,01	(1,23-3,32)

Variance de la variable fragilité **0,13** **(p <0,00001)**

Abréviations : RR = Risque relatif ; IC 95% = Intervalle de confiance à 95%.

4. Discussion

Nos résultats montrent que la ré-hospitalisation est un évènement majeur qui augmente le risque de survenue d'une nouvelle ré-hospitalisation. L'ensemble suggérant que l'étude du risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées doit tenir compte du nombre d'hospitalisations antérieures. En parallèle, le risque de décès augmente également avec le rang d'hospitalisation. L'analyse du risque de ré-hospitalisation ne peut pas faire l'économie d'une analyse simultanée du risque de décès, et inversement.

De nombreuses études se sont intéressées au risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées. Ces études analysent le risque de ré-hospitalisation au décours d'une hospitalisation index, dans le service médical où est menée l'étude. La présence d'hospitalisation antérieure est souvent prise en compte dans l'analyse (Crane et al., 2010; Franchi et al., 2013; Garcia-Perez et al., 2011b; Lanièce et al., 2008; Lum et al., 2012; van Walraven et al., 2012; Zhou et al., 2016). Cependant, le nombre d'hospitalisations antérieures (et donc le rang d'hospitalisation) n'est que très rarement précisé (Franchi et al., 2013; Gauthier et al., 2016). De plus, la période de temps pour comptabiliser les hospitalisations avant l'hospitalisation index varie de façon importante : trois mois (Dramé et al., 2012; Garcia-Perez et al., 2011b; Lanièce et al., 2008) ; 6 mois (Franchi et al., 2013; Lum et al., 2012; van Walraven et al., 2012) ; 12 mois (Gauthier et al., 2016) ; 24 mois (Gauthier et al., 2016). Dans la cohorte PAERPA, seuls les patients vierges d'hospitalisation depuis au moins 12 mois étaient inclus. Le délai médian pour être ré-hospitalisé une première fois était de 12 mois. Un recul d'un an semble donc nécessaire pour toute étude menée sur le risque de ré-hospitalisation chez le sujet âgé. Pour les deux cohortes, nos résultats montrent que le risque de ré-hospitalisation se majore avec le rang d'hospitalisation. Ces analyses confirment l'importance du rang et du délai de ré-hospitalisation dans l'évolution du risque de ré-hospitalisation et de décès. L'analyse de la cohorte DAMAGE montre également que la ré-hospitalisation est le principal facteur de risque de ré-hospitalisation et de décès chez les sujets âgés sortis vivant d'une hospitalisation en UAG, parmi les facteurs

considérés. L'analyse du risque de ré-hospitalisation et de décès dans DAMAGE permet de mettre en évidence l'influence d'autres caractéristiques liées à ces deux événements. Certaines correspondent à des caractéristiques organiques des patients, comme la présence d'un cancer (Heijnsdijk et al., 2019) ou d'un obstacle médical retardant la sortie d'hospitalisation (Garcia-Perez et al., 2011b). Ces caractéristiques sont probablement le reflet de la sévérité des maladies des patients. D'autres caractéristiques semblent correspondre à des processus décisionnels. Ainsi, le fait de résider en EHPAD augmentait le risque de décès mais diminuait le risque d'être ré-hospitalisé. Ceci suggère qu'une décision éthique collégiale, impliquant le patient et/ou sa famille, a pu être prise pour ne pas proposer d'hospitalisation afin de favoriser la prise en charge en EHPAD, incluant l'accompagnement du décès en EHPAD. De façon surprenante, quelques caractéristiques ne sont liées qu'à la ré-hospitalisation ou qu'au décès. Certaines d'entre elles majorent le risque de ré-hospitalisation sans aboutir à un risque augmenté de décès. Il peut s'agir de facteurs de risque connus et retrouvés dans la littérature comme la polymédication (Sganga et al., 2016), ou de facteurs plus spécifiques à la pratique clinique en UAG, comme la perte de poids per-hospitalière. Ce dernier traduit certainement la présence de problèmes médicaux comme un remplissage vasculaire ou une décompensation œdémateuse, témoins d'un état clinique instable. A l'inverse, certains facteurs associés à un risque majoré de décès ne passent pas forcément par une majoration du risque de ré-hospitalisation. Il s'agit de facteurs de risque connus telle la perte d'autonomie (Seguchi et al., 2020), la dénutrition (Dramé et al., 2012), ou encore les difficultés à la marche (Lum et al., 2012), et fréquemment retrouvés dans la population âgée en UAG.

La plupart des études sur le risque de ré-hospitalisation utilisent des modèles de régression logistique simple pour analyser ce risque sur une période de 30 jours (Lanièce et al., 2008), 3 mois (Franchi et al., 2013), ou 6 mois (Crane et al., 2010). Les délais avant ré-hospitalisation résumés dans la Figure 11 de la cohorte PAERPA et la Figure 12 de la cohorte DAMAGE suggèrent qu'une fenêtre de temps fixe n'est pas forcément pertinente pour l'analyse du risque de ré-hospitalisation. Un modèle de durée semble donc plus adapté à la question scientifique posée. Le modèle semi paramétrique de Fragilité permet de tenir compte de l'hétérogénéité interindividuelle

de la population en termes de ré-hospitalisation. Cette hétérogénéité est représentée par des variables non observées et était fortement significative dans les deux cohortes étudiées. Ces résultats suggèrent que ce modèle devrait être utilisé pour ces analyses chez la personne âgée.

Enfin, le risque de décès augmentait de façon importante dès la première ré-hospitalisation et était lié au rang d'hospitalisation. Cette association a déjà été décrite par Van walraven *et al*, sur une cohorte de 250 000 patients, au Canada, entre 2003 et 2009 (van Walraven et al., 2012). Cette association semble logique, les patients hospitalisés à plusieurs reprises étant plus malades que les patients non ré-hospitalisés. L'originalité de notre étude est de mettre en regard les risque de ré-hospitalisation et de décès pour chaque rang d'hospitalisation. Des modèles ont été récemment développés pour réaliser une modélisation conjointe d'événements récurrents et d'un évènement terminal (Król et al., 2017). Notre étude suggère qu'ils pourraient être pertinents pour l'analyse du risque de ré-hospitalisation chez le sujet âgé. De plus, d'un point de vue pratique, l'impact des séjours antérieurs sur le risque de réadmission peut être exploré via leur nombre, mais aussi via leur durée ou leur durée cumulée. Ces mesures pourraient être incluses dans le modèle en tant que variables explicatives dépendantes du temps.

Les principales forces de ce travail sont : l'utilisation de données de haute qualité pour les deux cohortes ; le nombre important de patients inclus pour la cohorte PAERPA ; l'originalité de la cohorte DAMAGE car il n'existe, à notre connaissance, pas d'études multicentriques chez les personnes âgées, en sortie d'UAG, avec une EGS telle que nous la proposons ; l'utilisation de modèles statistiques spécifiques à l'étude des évènements récurrents.

Cependant, certaines limites doivent être soulignées :

- Nos résultats sont non extrapolables à l'ensemble de la population âgée. La cohorte PAERPA est une étude rétrospective, observationnelle, limitée à un territoire français bien précis, et la cohorte DAMAGE portait sur des patients âgés en sortie d'UAG qui sont le plus souvent très âgés, avec de multiples

comorbidités. D'autres études dans d'autres contextes sont nécessaires pour valider nos résultats.

- Le travail était réalisé sur données informatisées, pouvant présenter des erreurs de codage et de retranscription, ainsi que des données manquantes.
- Nous avons supposé que la durée de chaque séjour à l'hôpital était négligeable par rapport au risque de réadmission. Il s'agit d'une hypothèse importante car la durée du séjour est associée au risque de ré-hospitalisation (Garcia-Perez et al., 2011b). Cependant, l'inclusion de la durée du séjour dans le modèle de Fragilité nécessite des analyses statistiques complexe, ce qui n'était pas l'objectif de cette étude (Hu et al., 2011).
- Enfin, nous n'utilisons pas de modèle d'analyse conjointe d'évènements récurrents et risque concurrent car ce modèle est récent et l'utilisation de package spécifique n'est pas adapté à l'utilisation directe par les cliniciens.

5. Conclusion

L'analyse du risque de ré-hospitalisation chez le sujet âgé devrait (i) inclure toutes les hospitalisations des patients en tenant compte du rang d'hospitalisation, (ii) avoir un recul d'au moins 12 mois avant l'inclusion et une période de suivi suffisamment longue, et (iii) se baser sur un modèle permettant de prendre en compte les événements récurrents (e.g. modèle de Fragilité). L'analyse du décès devrait également être fournie afin de proposer une analyse simultanée des deux risques de ré-hospitalisation et de décès.

Ces travaux ont été publiés dans les revues :

- Age and Ageing (DOI: 10.1093/ageing/afaa139)
- Clinical Interventions in Aging (DOI: 10.2147/CIA.S327486).

Ils sont disponibles en Annexes 5 et 6.

6. Mise en perspective des résultats

Nos analyses sur deux bases de données différentes, à l'aide de modèles statistiques adaptés aux événements récurrents, montrent que les risques de ré-hospitalisation et de décès, augmentent de façon simultanée au fur et à mesure des hospitalisations consécutives.

Nos résultats suggèrent que le risque réel de ré-hospitalisation n'est peut-être pas estimé de manière tout à fait fiable pour les rangs d'hospitalisation élevés car le taux de décès est très élevé et le décès empêche la survenue d'une nouvelle hospitalisation.

L'analyse conjointe du risque de ré-hospitalisation et de décès demeure une perspective innovante puisque le décès est un risque concurrent empêchant la survenue de la ré-hospitalisation. Nos travaux suggèrent que cette analyse conjointe pourrait être pertinente pour l'analyse du risque de ré-hospitalisation chez les personnes âgées.

Des modèles statistiques spécifiques ont récemment été développés en ce sens mais leur mise en pratique n'a pas été encore réalisée sur de grandes cohortes telles que PAERPA ou DAMAGE. Leur utilisation nécessite aussi des packages spécifiques et complexes.

**Chapitre III –
Expérimentation de l'analyse conjointe
du risque de ré-hospitalisation et de
décès chez les personnes âgées**

1. Introduction

Nous avons montré dans le chapitre II que l'analyse de la ré-hospitalisation chez les personnes âgées par un modèle statistique adapté aux événements récurrents a un intérêt. De plus, le processus de ré-hospitalisations ne semble pas être indépendant du décès lorsqu'il s'agit des personnes âgées. C'est pourquoi il est important d'identifier les facteurs de risque des ré-hospitalisations et/ou de décès. Jusqu'à présent, dans ce contexte clinique, des modèles statistiques simples sont utilisés : la régression logistique pour l'occurrence de la première hospitalisation ou décès (Lanièce et al., 2008), le modèle de Cox pour une durée jusqu'à un seul événement (première hospitalisation uniquement ou décès) (Dramé et al., 2012) ou, plus rarement, les modèles pour les événements récurrents, ne tenant pas compte du décès (Wei et al., 1989). Ces méthodes statistiques présentent des limites puisqu'elles ne tiennent pas compte de la dépendance entre les hospitalisations d'un même individu et/ou le lien entre les hospitalisations récurrentes et le décès.

Dans ce contexte, une modélisation statistique spécifique existe. Les modèles Jointes permettent de prendre en compte simultanément des événements ponctuels, l'hétérogénéité non-observée, et un événement terminal. Ces modèles récents ont été développés par Król et al (Król et al., 2017) et implémentés en R (package frailtypack (Rondeau et al., 2006)), mais encore peu exploités dans le contexte clinique, ou seulement sur de petites cohortes (Mazroui et al., 2012). Le développement théorique de ces modèles et leur application aux données de santé de grande ampleur, permettrait de mieux identifier certains patients vis-à-vis de leur risque de ré-hospitalisation et de décès, en tenant compte de leur état clinique, condition sociale, comportement, et de caractéristiques non-observées. L'identification de ce type de profils rendrait aussi possible l'optimisation des prises en charge des patients. Le transfert de ces méthodes statistiques nécessite en regard des bases de données de haute qualité.

L'objectif de ce travail est de tester un modèle Joint sur les données PAERPA et DAMAGE.

2. Méthode d'analyse statistique

Dans un premier temps, nous décrirons les données et le lien possiblement existant entre nombre de récurrences et décès par la comparaison des durées entre les hospitalisations consécutives des patients décédés ou non.

Nous utiliserons une représentation par courbes de survie de Kaplan Meier et par boîtes à moustache pour décrire l'évolution du processus de ré-hospitalisation au cours du temps. La représentation par boîtes à moustache nous permettra de caractériser l'hétérogénéité des populations étudiées.

Ensuite, nous comparerons les estimations entre les modèles marginaux (modèle pour évènement récurrent d'Andersen et Gill (Eq. 6), et de Fragilité (Eq. 7), modèle de Cox pour le décès (Eq. 6)) et le modèle Joint (Eq. 9), lors d'une analyse multivariée, sur les données PAERPA.

Pour un individu i le modèle Joint est défini de la façon suivante (Liu et al., 2004; Rondeau et al., 2006) :

$$(Eq. 9) \quad \begin{cases} r_i(t | u_i) = u_i r_0(t) \exp(X_i^r \beta_r) & \text{(évènement récurrent)} \\ \lambda_i(t | u_i) = u_i^\alpha \lambda_0(t) \exp(X_i^t \beta_t) & \text{(évènement terminal)} \end{cases}$$

avec u_i la variable aléatoire non-observée représentant la fragilité individuelle, X_i^r et X_i^t les vecteurs des variables explicatives associées aux risques de récurrence et de décès respectivement, β_r , β_t les vecteurs des coefficients associés aux variables explicatives, α le paramètre qui représente le lien entre le processus de récurrence et l'évènement terminal, $r_0(t)$ et $\lambda_0(t)$ l'intensité de base du processus de récurrence et le hasard de base d'évènement terminal. Nous considérons la ré-hospitalisation comme un évènement récurrent, et le décès comme un évènement terminal

Ainsi, le modèle Joint prend en compte simultanément l'intensité du processus de la récurrence, $r_i(t | u_i)$, et le processus d'évènement terminal, $\lambda_i(t | u_i)$. Remarquons que ce modèle Joint est composé d'un modèle de Fragilité (Wei et al., 1989) pour le processus récurrent et d'un modèle de Cox avec un terme de fragilité (Zhang et al., 2018). Ce terme de fragilité lie les deux processus.

En général, u_i peut suivre une loi à support positif et dans notre cas, u_i suit une loi Gamma d'espérance égale à 1 et de variance égale à θ . Cela implique que lorsque θ tend vers 0, l'hétérogénéité individuelle diminue et lorsque θ tend vers l'infini, elle augmente.

Plusieurs cas de figures sont possibles pour le paramètre α . $\alpha = 0$ signifie l'indépendance des deux processus, $\alpha > 1$ ($\alpha < 1$) signifie qu'une récurrence plus fréquente implique un risque de décès plus (moins) important. Remarquons que le cas $\alpha = 1$ signifie que la fragilité pour la récurrence et pour le décès est la même ; cependant, ce cas ne peut pas être distingué dans le package utilisé puisque c'est le test de Wald de nullité de coefficient qui est implémenté.

Dans notre cas, les fonctions $r_0(t)$ et $\lambda_0(t)$ sont spécifiées par une loi de Weibull de paramètres n_k (scale) et δ_k (shape), $k = R$ pour le processus récurrent et $k = T$ pour le processus terminal. Le vecteur des paramètres à estimer du modèle décrit dans Eq. (9) est :

$$\varphi_j = (\alpha, \theta, \eta_R, \eta_T, \delta_R, \delta_T, \beta_{jR}, \beta_{jT})$$

Les paramètres sont estimés par la méthode de Maximum de Vraisemblance, l'algorithme EM est utilisé pour traiter les termes de fragilités non-observés.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 3.4.3 (*R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2013. Available at <http://www.R-project.org/>, s. d.*). Des packages spécifiques « Survival », et « frailtypack », et notamment la fonction frailtypenal(), étaient utilisés pour les analyses effectuées sur les données réelles du dispositif PAERPA et DAMAGE.

3. Résultats

A) Description des données

Les données PAERPA et les données DAMAGE sont décrites dans le chapitre II. Les données PAERPA contiennent, entre autres, les informations de 10431 patients hospitalisés au moins une fois sur la période de suivi, représentant 17844 évènements récurrents et 4350 évènements terminaux. Les données DAMAGE contiennent les informations de 3081 patients sur la période de suivi, représentant 2250 évènements récurrents et 1014 décès.

Les courbes de survie pour le risque de ré-hospitalisation en fonction du rang d'hospitalisation sont représentées en Figure 15 pour les données PAERPA, et en Figure 16 pour les données DAMAGE. Pour les données PAERPA, les hospitalisations consécutives sont de plus en plus rapprochées dans le temps à partir de la deuxième hospitalisation. Pour les données DAMAGE, le patient est déjà dans un processus de ré-hospitalisation puisqu'il sort d'UAG, les hospitalisations consécutives sont de plus en plus proches également, et cela dès la première hospitalisation.

La distribution des durées inter-évènements des deux bases est représentée sur les Figure 17 et 18. Nous constatons une importante hétérogénéité individuelle en termes de durées entre les hospitalisations, ce qui justifie l'emploi du modèle de Fragilité. D'autre part, nous suspectons une certaine dépendance entre les récurrences et le décès, et particulièrement pour les premiers évènements, ce qui justifie l'application du modèle Joint. En effet, nous notons sur les deux bases que les hospitalisations consécutives sont de plus en plus rapprochées au fur et à mesure des ré-hospitalisations, et en parallèle, les patients décèdent de plus en plus vite après chaque nouvelle hospitalisation.

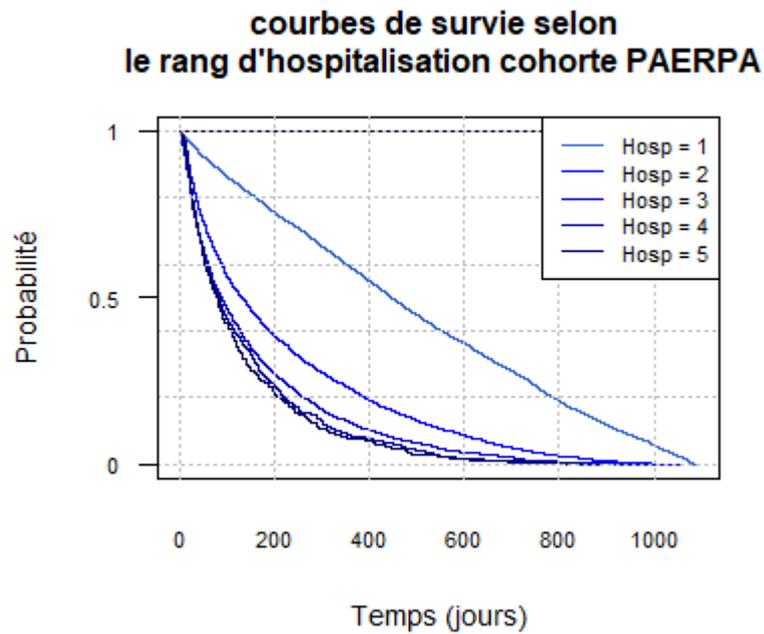


Figure 15 : Courbes de Kaplan Meier du risque de ré-hospitalisation en fonction du rang d'hospitalisation de la cohorte PAERPA.

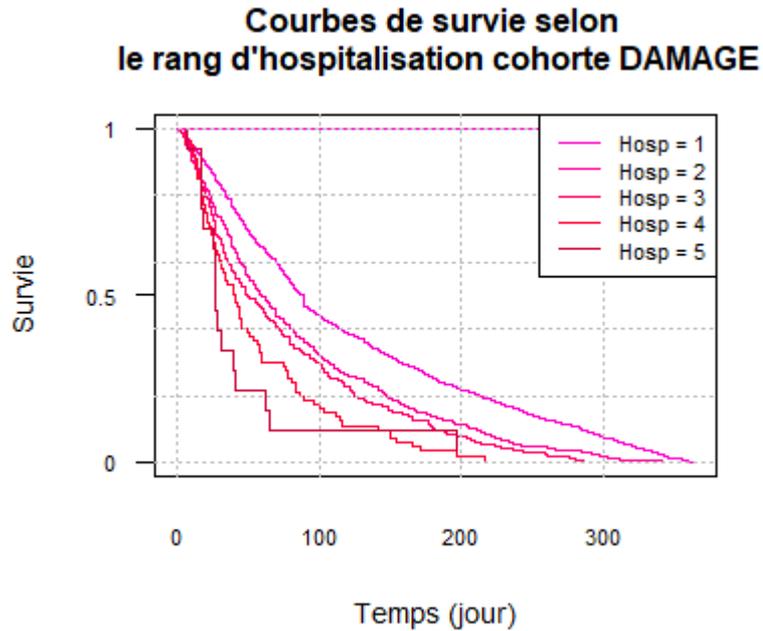


Figure 16 : Courbes de Kaplan Meier du risque de ré-hospitalisation en fonction du rang d'hospitalisation de la cohorte DAMAGE.

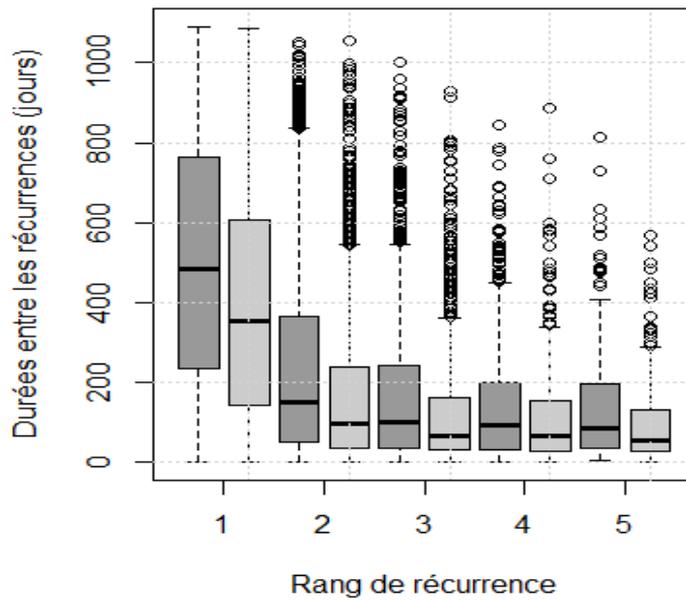


Figure 17 : Durées entre les hospitalisations consécutives vs. le rang d'hospitalisation pour les personnes décédées (en gris claire) et non décédées (en gris foncé) de la cohorte PAERPA.

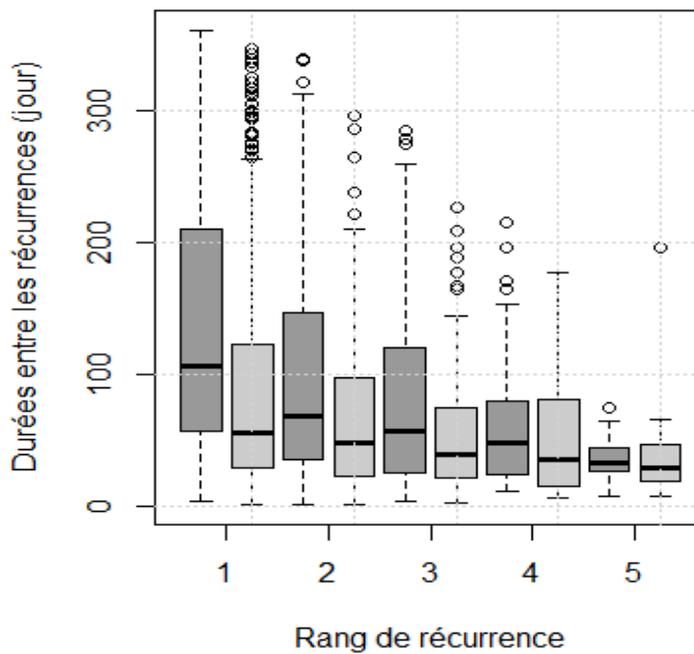


Figure 18 : Durées entre les hospitalisations consécutives vs. le rang d'hospitalisation pour les personnes décédées (en gris claire) et non décédées (en gris foncé) de la cohorte DAMAGE.

B) Estimation des risques selon différents modèles sur les données PAERPA et DAMAGE

Les résultats des estimations des risques de ré-hospitalisation et de décès selon différents modèles (modèle de Cox, modèle pour événements récurrents et modèle Joint) pour les données PAERPA sont donnés dans le Tableau 8 pour l'analyse multivariée. Dans les données PAERPA, les patients décédés pendant l'hospitalisation ont été, cette fois, exclus des analyses, car ces patients représentaient un problème de modélisation de la censure pour le modèle Joint. Ces cas étaient néanmoins marginaux (N = 1154) par rapport au nombre total de patients dans la cohorte.

Nous avons rencontré un problème de non convergence du modèle sur les deux bases de données. Face aux difficultés de programmation, nous avons pris contact avec les programmeurs du modèle Joint (INSERM U1219, ISPED de l'université de Bordeaux), mais aucune solution n'a été trouvée à ce stade.

Sur PAERPA, certains ajustements (division du temps d'évènement par 10, découpage de la variable « âge » en classe) étaient nécessaires afin de faire converger la procédure. L'estimation du risque de ré-hospitalisation de l'analyse multivariée est sensiblement identique entre le modèle d'Andersen Gill et le modèle de Fragilité pour toutes les variables analysées, dont les différents rangs d'hospitalisation. On note cependant des différences entre les intervalles de confiance de chacune des variables entre ces deux modèles.

L'impact du score de Charlson sur le décès et sur la ré-hospitalisation est légèrement sous-estimé dans le cadre des modèles marginaux. C'est davantage le cas pour le modèle de décès avec des intervalles de confiance des RR pour le modèle marginal à (1,17-1,20) et pour le modèle Joint à (1,49-1,66). Pour la variable « Nombre d'hospitalisations antérieures », les RR étaient sous-estimés par les modèles pour événements récurrents, par rapport au modèle Joint. C'est un résultat intéressant indiquant l'utilité potentielle du modèle Joint.

Enfin, comme dit ci-avant, il est important de noter que la variable « âge » a été découpée en classe afin de faire converger le modèle.

Sur les données DAMAGE, les analyses bivariées et multivariées réalisées avec le modèle Joint ont rencontré des problèmes de convergence, eux-mêmes liés à des problématiques numériques d'optimisation sur un grand nombre de variables, y compris quantitatives.

Tableau 8 : Analyses multivariées des risques de ré-hospitalisation et de décès pour les données PAERPA selon différents modèles.
 L'impact de certaines variables est sous-estimé par les modèles pour événements récurrents par rapport au modèle Joint (comme pour la variable « Score de Charlson »). La variable « âge » a été découpée en classe afin de faire converger le modèle.

	Modèle de Cox		Modèle pour événements récurrents				Modèle Joint			
	Décès		Ré-hospitalisation Andersen et Gill		Ré-hospitalisation Fragilité		Récurent		Terminal	
	RR	95%IC	RR	95%IC	RR	95%IC	RR	95%IC	RR	95%IC
Âge (80,85] vs ≤ 80	1,10	(1,09-1,11)	1,01	(1,00-1,01)	1,01	(1,00-1,01)	1,01	(1,00-1,03)	1,77	(1,60-1,95)
Âge (85,105] vs ≤ 80	1,20	(1,17-1,24)	1,03	(1,01-1,05)	1,03	(1,01-1,06)	1,03	(1,01-1,05)	3,34	(2,89-4,23)
Genre Masculin	1,17	(1,08-1,28)	1,03	(1,01-1,05)	1,03	(0,99-1,06)	1,02	(0,99-1,06)	0,99	(0,88-1,11)
Score de Charlson	1,19	(1,17-1,20)	1,06	(1,05-1,07)	1,07	(1,06-1,07)	1,13	(1,12-1,15)	1,57	(1,49-1,66)
Nombre antérieur d'hospitalisations										
0			Réf	-	Réf	-	Réf	-	Réf	-
1			1,74	(1,69-1,79)	1,74	(1,67-1,81)	1,74	(1,67-1,81)	1,06	(0,92-1,22)
2			2,15	(2,01-2,43)	2,15	(2,04-2,27)	2,17	(2,05-2,29)	1,14	(0,96-1,35)
3			2,38	(2,23-2,54)	2,38	(2,21-2,57)	2,44	(2,26-2,63)	0,83	(0,631,06)
4			2,48	(2,27-2,71)	2,48	(2,21-2,78)	2,60	(2,32-2,91)	1,18	(0,88-1,58)
5			2,23	(1,92-2,59)	2,23	(1,82-2,73)	2,34	(1,92-2,86)	1,33	(0,90-1,98)
Variance de la variable fragilité					P<0,00001					
Paramètres du modèle Joint							Alpha = - 46 Theta = 5.10 ⁻³			

4. Discussion

Nos résultats montrent que l'estimation des risques de ré-hospitalisation et de décès n'est pas sensiblement différente en fonction du modèle de survie utilisé, et confirment l'importance de ne pas s'arrêter à l'analyse d'un seul évènement. Le modèle Joint permet d'analyser conjointement les risques de ré-hospitalisation et de décès. Les résultats de ce modèle sont intéressants, mais il est difficilement maniable avec un risque de non convergence des estimations, sur de grandes cohortes populationnelles comme celle que nous analysons.

L'analyse de l'ensemble des événements récurrents avant un événement terminal demeure cependant intéressante. Le modèle Joint associe l'analyse conjointe du risque de ré-hospitalisation et de décès, permettant de prédire ces risques en fonction de l'historique du patient. Cette approche induit une dépendance entre l'évènement récurrent et terminal, qui est souvent présente, par exemple, en raison de la fragilité clinique et statistique qui affecte les deux. L'application de ce modèle chez les personnes âgées malades est justifiée par le lien existant entre les hospitalisations multiples et le décès (Andreasen et al., 2019). La plupart des études scientifiques ne tiennent d'ailleurs pas compte de cette association, ce qui représente un biais dans l'interprétation des résultats. Le modèle Joint permettrait en ce sens de prédire au mieux les événements du patient afin d'adapter les prises en charge et les parcours de soin. Nous ne sommes pas les premiers à expérimenter le modèle Joint. Il a notamment été utilisé en biostatistique pour prédire l'évolution de différents événements comme les cancers (sarcomes, sein...) (Osmani et al., 2021; Wen et al., 2016). Peu d'études, cependant, l'ont utilisé pour prédire la survenue d'une ré-hospitalisation et d'un décès. Emura *et al.*, dans une étude de 2015 (Emura et al., 2017), l'ont utilisé chez des patientes atteintes de cancer ovarien afin de développer un modèle qui permette d'estimer de façon conjointe les risques de progression tumorale et le décès. Les échantillons étaient plus petits que ceux que nous avons utilisés (variant entre 58 et 557 patients). Choi *et al.*, en 2020, l'ont utilisé chez des patients suivis médicalement pour un lymphome afin de prédire les risques de progression tumorale et de décès (Choi et al., 2020). Leur approche leur permet de

conclure en l'utilisation pratique du modèle Joint dans des situations bien définies, comme celles qu'ils proposent. Leurs analyses sur données réelles portaient sur un échantillon de 409 patients, encore une fois plus petit que le nôtre. A notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir expérimenté le modèle Joint sur des cohortes de plusieurs milliers d'individus, ce qui peut en partie expliquer les difficultés que nous avons rencontrées.

Dans notre étude, les RR estimés étaient quelque peu différents entre les modèles marginaux et le modèle Joint, confortant l'utilité potentielle du modèle Joint. En revanche, le lien entre les deux processus n'est pas clair, le paramètre de ce lien, α (-46), n'est pas interprétable. Ce résultat est dû à la situation suivante. Les paramètres θ (variance de fragilité) et α sont liés dans le modèle Joint. Lorsque la variance de fragilité n'est pas significative, le paramètre α est difficilement estimable et interprétable (Rondeau et al., 2006).

Ainsi, nous soulignons la complexité du modèle Joint, de sa procédure d'estimation, du fait que les paramètres de calibrage du modèle sont nombreux et ne sont pas bien définis. Les paramètres du modèle lui-même ne sont pas facilement interprétables et sont sujets à un biais d'estimation (Toenges & Jahn-Eimermacher, 2020). A cela s'ajoute le fait que l'intérêt d'utilisation de ce modèle par rapport aux modèles plus classiques marginaux n'est pas démontré (la différence dans les effets de covariables n'est pas flagrante sur l'ensemble de variables). Ainsi, l'utilisation de ce type de modèle dans le contexte clinique nous semble précoce.

Nous ne sommes cependant pas les seuls à avoir rencontré de tels problèmes. Toenges G. et Jahn-Eimercher A., en 2020 (Toenges & Jahn-Eimermacher, 2020), montrent que l'obtention de résultats fiables avec le modèle Joint dépendait fortement du logiciel d'analyse choisi, en particulier lorsque le modèle Joint utilisait un paramètre de fragilité suivant une loi gamma, comme nous le proposons dans ce travail. Les auteurs proposent une procédure permettant d'améliorer en partie les résultats pour le logiciel SAS, mais pas pour le logiciel R, confirmant la non fiabilité du modèle, et la difficulté de transcrire un modèle complexe dans un package R, d'où notre prise de

contact avec les programmeurs du modèle. Dans ce contexte, une étude de simulation est intéressante afin de contraster différentes procédures d'implémentation et de les comparer aux résultats des données réelles. En ce sens, les études de simulation montrent également des problèmes de convergence important, un biais dans l'estimation des paramètres de fragilité, du paramètre alpha, et des paramètres de loi de la variable « durée » (Weibull) (Toenges & Jahn-Eimermacher, 2020). Avec le logiciel R, certains biais ne peuvent pas être évités en raison d'un manque d'option pour l'ajustement du modèle avec la fonction `frailtyPenal()` du package « `frailtypack` ». Enfin, le modèle Joint est destiné à l'analyse des données d'événements récurrents en présence d'abandons informatifs (Huang & Wolfe, 2002; Rondeau et al., 2006). Il n'existe pas encore d'aide à l'intégration des données manquantes dans le modèle.

5. Conclusion

Le modèle Joint semble prometteur mais non stabilisé en termes de programmation sur R pour une utilisation en recherche en mathématique appliquée, notamment lorsqu'il s'agit de l'analyse de grandes bases de données comme dans le cadre de ce travail de thèse.

Chapitre IV – Synthèse

1. Points forts et apports de ce travail

Ce travail de thèse a permis de soulever différents points clés. L'analyse de la ré-hospitalisation dans la littérature scientifique ne considère pas, dans la grande majorité des cas, son caractère répété, ce qui peut biaiser les résultats des études. Ceci est d'autant plus vrai chez les personnes âgées, qui cumulent, à différents degrés, des facteurs de risque de ré-hospitalisation, tels que la polyopathie ou les syndromes gériatriques (troubles neurocognitifs, dénutrition, chute...). En parallèle, le milieu hospitalier qui, parfois, ne répond pas aux besoins spécifiques des personnes âgées, est à risque d'entraîner une perte d'autonomie dans cette population, et donc d'hospitalisations répétées en cas de retour à domicile précoce.

Il existe cependant un paradigme d'analyse statistique adapté à ces situations. Les modèles de survie pour les événements récurrents permettent de tenir compte spécifiquement de la nature récurrente de l'évènement d'intérêt, la ré-hospitalisation dans notre cas. La prise en compte du décès, qui interrompt le processus de ré-hospitalisation, peut également être envisagée sous un angle différent. Sa prise en compte, comme risque concurrent, permettrait de proposer une approche analytique plus précise de la réalité. En ce sens, des modèles ont été récemment développés pour réaliser une modélisation conjointe d'événements récurrents et concurrents.

L'utilisation de modèles statistiques adaptés à l'analyse des événements récurrents sur de grandes cohortes populationnelles, nous permet d'apporter une connaissance scientifique nouvelle susceptible d'améliorer la qualité de la recherche dans le domaine de la ré-hospitalisation et de l'épidémiologie en gériatrie. En premier lieu, dans le chapitre II, nos travaux montrent que l'analyse du risque de ré-hospitalisation chez le sujet âgé dans la population générale devrait :

- Prendre en compte le rang d'hospitalisation ;
- Avoir un recul d'au moins 12 mois avant l'inclusion ;
- Se baser sur un modèle permettant de prendre en compte les événements récurrents ;
- Intégrer l'analyse du risque de décès.

Ensuite, toujours dans le chapitre II, nos résultats montrent que la ré-hospitalisation est le principal facteur de risque de nouvelle ré-hospitalisation et de décès chez les personnes âgées en sortie d'UAG. Dans le cas spécifique des patients sortant d'hospitalisation, les études portant sur le risque de survenue d'une nouvelle hospitalisation chez les patients âgés devraient inclure :

- Toutes les ré-hospitalisations des patients ;
- Une période de suivi suffisamment longue ;
- Une analyse simultanée des risques de ré-hospitalisation et de décès.

Enfin, les résultats du chapitre III montrent que l'analyse conjointe du risque de ré-hospitalisation et de décès par le modèle Joint demeure complexe, et son utilisation dans le contexte clinique sur de grandes cohortes nous semble précoce.

Nous tenons également à souligner quelques originalités méthodologiques de notre travail. Les modèles statistiques pour les événements récurrents n'avaient pas encore été utilisés dans le contexte de la ré-hospitalisation chez les personnes âgées. Nous démontrons qu'ils sont applicables sur de grandes cohortes de plusieurs milliers d'individus.

Parmi les différents modèles d'analyses pour les événements récurrents, nous avons choisi le modèle de Fragilité qui nous permettait d'analyser l'hétérogénéité interindividuelle non-observées de nos populations. A notre connaissance, nous sommes les premiers à l'utiliser dans une population de personnes âgées. Nous avons montré qu'il est particulièrement bien adapté dans ce contexte, puisque l'hétérogénéité restait significative dans nos analyses multivariées. Il s'agit également d'un parallèle intéressant à l'hétérogénéité clinique rencontrée dans cette population.

L'application du modèle Joint sur des bases de données de grande ampleur était également innovant. Nous avons cependant rencontré des problèmes de convergence qui ne sont pas résolus à ce jour.

Les modèles mathématiques que nous avons utilisés pour ce travail ont permis d'avancer sur une représentation de la ré-hospitalisation plus proche de la réalité, et répondent en partie aux enjeux d'une modélisation statistique appropriée (Tableau 9).

Tableau 9 : Enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez la personne âgée en 2022 avec différentes approches.

Enjeux de la modélisation	Approche classique	Modèles pour Evènements récurrents	Modèle Joint
Identification du T0 (ex : hospitalisation index)	✗	✗	✗
Prise en compte des hospitalisations antérieures à T0	✗	✗	✗
Prise en compte du nombre d'hospitalisations antérieures à T0		✗	✗
Prise en compte du nombre de ré-hospitalisations		✗	✗
Prise en compte des durées d'hospitalisations			
Prise en compte des durées entre ré-hospitalisations		✗	✗
Identification d'une durée de suivi suffisamment longue pour identifier plusieurs ré-hospitalisations		✗	✗
Prise en compte du décès			✗
Prise en compte des facteurs de risque identifiés de ré-hospitalisations	✗	✗	✗
Prise en compte des facteurs de risque identifiés de décès			✗

Ce tableau montre les différents éléments nécessaires à la représentation précise d'un modèle de ré-hospitalisation chez la personne âgée en fonction des données de la littérature et des spécificités rencontrées dans cette population, déjà décrits en Tableau 3. Les modèles pour évènements récurrents et le modèle Joint permettent de mieux répondre aux enjeux de la modélisation par rapport à l'approche classique. Tous les éléments ne sont cependant pas encore pris en compte, ce qui incite à poursuivre la recherche sur l'élaboration de modèles statistiques appropriés à la ré-hospitalisation chez les personnes âgées.

2. Limites

La première et principale limite de ce travail vient du fait que les données sont issues de cohortes françaises. Les résultats risquent ainsi d'être le reflet d'habitudes françaises et difficilement extrapolables dans d'autres contextes. Cependant, il est important de noter que les données étaient de haute qualité. Nous avons d'une part, pour la cohorte PAERPA, toutes les données de santé d'un territoire (le Valenciennois Quercitain), et d'autre part, pour DAMAGE, toutes les données d'hospitalisation des patients, recueillies de façon standardisée.

Nos données étaient informatisées et il est possible que ce travail présente un biais de recueil par erreur de codage ou données manquantes. Cependant, les données manquantes étaient surtout présentes dans la cohorte DAMAGE, et nous avons fait le choix de les considérer en procédant à une méthode d'imputation multiple, qui fait référence dans ce contexte (Rubin, 2004).

Nous avons considéré les durées entre évènements plutôt que les durées de séjour d'hospitalisation. En effet, ces dernières étaient négligeables par rapport aux durées entre les hospitalisations. Il s'agit néanmoins d'une hypothèse importante puisque les durées de séjour sont connues pour être associées au risque de ré-hospitalisation, et, chez les personnes âgées, certaines hospitalisations peuvent être longues. Ainsi il serait utile d'utiliser des méthodes plus complexes pour en tenir compte. Des travaux ultérieurs sont nécessaires pour les y intégrer, d'autant plus que cette information est disponible dans la base de données DAMAGE.

Enfin, nous avons rencontré de nombreux problèmes de convergence lors de l'analyse des données par le modèle Joint qui nécessitent de poursuivre la recherche en ce sens.

Nos résultats mériteront d'être mis en perspective dans des travaux ultérieurs.

3. Perspectives

L'application de méthodes qui tiennent compte de la nature récurrente de la ré-hospitalisation, dans la population âgée, apparaît adaptée aux problématiques posées par le vieillissement de la population. Les perspectives d'évolution de notre travail sont nombreuses.

D'un point de vue pratique, la transposition de nos méthodes sur d'autres bases de données, telles que de grandes cohortes nationales ou internationales permettrait de conforter les résultats de notre travail. Cela confirmerait aussi leur utilisation à plus grande échelle. Certains points non explorés dans notre travail mériteraient aussi d'être approfondis comme l'intégration des durées d'hospitalisation dans les modèles, ou encore de tenter de répondre aux problématiques méthodologiques rencontrées avec l'utilisation du modèle Joint. Les modèles que nous utilisons nécessitent un data management spécifique des données et une formation des utilisateurs pourraient être proposées. Enfin, ces modèles ne répondent pas totalement à l'ensemble des enjeux de la modélisation de la ré-hospitalisation chez les personnes âgées (Tableau 9), et la poursuite des travaux en collaboration entre statisticien et clinicien est essentielle.

D'une manière générale, la réponse aux défis du vieillissement de la population, qu'elle soit en matière de santé ou financière, doit se baser sur des méthodes d'analyses fiables et proches de la réalité. Les différentes solutions proposées par les politiques de santé, comme l'amélioration et l'expansion des parcours de soin chez les personnes âgées doivent elles aussi y faire référence afin de proposer des organisations efficaces. L'enjeu d'analyser ces parcours de soins et de leur adéquation aux besoins et aux moyens est ainsi devenu primordial, d'un point de vue scientifique et politique. En parallèle, les données numériques disponibles pour y répondre augmentent rapidement, et les méthodes d'analyse doivent être efficaces. Le développement des parcours patient, qu'ils soient conçus en milieu hospitalier ou en ville, nécessitent ainsi d'être développés à l'aide d'outils statistiques adaptés.

Enfin, nos résultats mettent en lumière l'augmentation synergique des risques de ré-hospitalisation et de décès chez les personnes âgées au fur et à mesure des hospitalisations consécutives. Une réflexion autour des soins à apporter à ces patients âgés, hospitalisés à de multiples reprises, semble alors essentielle. Nous avons entamé en ce sens un travail proposant d'aider à implémenter des procédures de plans de soins anticipés chez des patients à haut risque de décès afin d'éviter toute hospitalisation inutile. Ce travail a fait l'objet d'une réponse à un PHRC-I, dont l'objectif est de comparer le nombre de plans de soins anticipés mis en place à un mois chez des patients sortis vivants d'UAG et ayant un haut risque de décès, dans le groupe interventionnel vs le groupe contrôle. Les patients à haut risque de décès seront dépister à l'aide du score DAMAGE (Deschasse et al., 2021). Les plans de soins anticipés seront réalisés selon un programme standardisé par un infirmier expert en gériatrie et formé sur le sujet. La lettre d'intention vient d'être acceptée.

Chapitre V : Conclusion

Ce travail de thèse s'est appuyé sur l'exploitation de données de haut volume et de haute qualité des cohortes PAERPA, de plus de 38 000 individus, et DAMAGE, de plus de 3000 individus. La qualité de ces données, et l'analyse rigoureuse que nous avons pu apporter, a permis de montrer qu'un paradigme d'analyses statistiques, par des modèles de durée pour les événements récurrents, est mieux adapté à l'étude de la ré-hospitalisation chez les personnes âgées, que les modèles plus simples utilisés jusqu'à présent. Notre travail, aujourd'hui limité à des cohortes françaises, mériterait d'être repris et validé par des collaborations internationales permettant de valider son application à plus grande échelle.

Nous avons pu montrer que des modèles d'analyse statistique pour les événements récurrents, comme le modèle de Fragilité, sont utiles et adaptés à l'estimation du risque de ré-hospitalisation dans une population hétérogène comme celle des personnes âgées. Ces modèles ont permis de mettre en lumière que les hospitalisations répétées sont de plus en plus proches dans le temps, et que le risque de ré-hospitalisation augmentait au fur et à mesure des ré-hospitalisations consécutives chez les personnes âgées. Un autre point fort de ce travail est d'avoir montré que le risque de décès augmente de façon synergique au risque de ré-hospitalisation, au plus le patient est hospitalisé. Il s'agit là de résultats essentiels aux répercussions cliniques importantes qui permettront de proposer des prises en charge mieux ciblées aux bons patients.

L'aire de la numérisation massive des données de santé, dont les sources sont de plus en plus variées et nombreuses, ne cessent de s'étendre dans un contexte de volonté politique forte d'exploitation de ces données. Face à l'augmentation des méthodes de traitement de données, il est essentiel d'investir des moyens humains et techniques dans le développement d'analyses fiables de la ré-hospitalisation. En regard, il existe un vieillissement massif de la population et l'actualité montre que le système hospitalier est au bord de la rupture. Il conviendra d'analyser de manière fiable et rapide ces données pour décrire au mieux le recours aux soins hospitaliers des personnes âgées. L'objectif final étant d'assurer un bon conditionnement de l'offre de soin aux sujets qui en ont besoin, et de savoir anticiper, avec la meilleure réactivité, les évolutions futures. En ce sens, les collaborations entre recherche fondamentale en

mathématique, en data sciences et ingénierie des données de santé, en expertise médicale, en informatique de calcul, devraient être portées de manière collective et pluridisciplinaire.

Références bibliographiques

- Adeyemo, D., & Radley, S. (2007). Unplanned General Surgical Re-Admissions – How Many, Which Patients and Why? *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 89(4), 363-367. <https://doi.org/10.1308/003588407X183409>
- Amorim, L. D., & Cai, J. (2015). Modelling recurrent events : A tutorial for analysis in epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 44(1), 324-333. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu222>
- Andersen, P. K. (Éd.). (1997). *Statistical models based on counting processes* (Corr. 2. print). Springer.
- Andersen, P. K., & Gill, R. D. (1982). Cox's Regression Model for Counting Processes : A Large Sample Study. *The Annals of Statistics*, 10(4). <https://doi.org/10.1214/aos/1176345976>
- Andreasen, J., Gobbens, R. J. J., Eriksen, H. H., & Overvad, K. (2019). Health-related quality of life at hospital discharge as a predictor for 6-month unplanned readmission and all-cause mortality of acutely admitted older medical patients. *Quality of Life Research*, 28(11), 3015-3024. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02259-w>
- Becker, C., Zumbrunn, S., Beck, K., Vincent, A., Loretz, N., Müller, J., Amacher, S. A., Schaefert, R., & Hunziker, S. (2021). Interventions to Improve Communication at Hospital Discharge and Rates of Readmission : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 4(8), e2119346. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19346>
- Berntsen, G. K. R., Dalbakk, M., Hurley, J. S., Bergmo, T., Solbakken, B., Spansvoll, L., Bellika, J. G., Skrøvseth, S. O., Brattland, T., & Rumpsfeld, M. (2019). Person-centred, integrated and pro-active care for multi-morbid elderly with advanced care needs : A propensity score-matched controlled trial. *BMC Health Services Research*, 19(1), 682. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4397-2>
- Blanc, A.-L., Fumeaux, T., Stirneman, J., Bonnabry, P., & Schaad, N. (2017). [Hospital readmissions : Current problems and perspectives]. *Revue Medicale Suisse*, 13(544-545), 117-120.

- Boyd, C. M., Ricks, M., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Xue, Q.-L., Xia, J., & Bandeen-Roche, K. (2009). Functional Decline and Recovery of Activities of Daily Living in Hospitalized, Disabled Older Women : The Women's Health and Aging Study I: HOSPITALIZATION, DISABILITY, AND RECOVERY. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(10), 1757-1766.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02455.x>
- Burgess, J. F., & Hockenberry, J. M. (2014). Can all cause readmission policy improve quality or lower expenditures? A historical perspective on current initiatives. *Health Economics, Policy and Law*, *9*(2), 193-213. <https://doi.org/10.1017/S1744133113000340>
- Buuren, S. van, & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, *45*(3). <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
- Campbell, S. E., Seymour, D. G., & Primrose, W. R. (2004). A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age and Ageing*, *33*(2), 110-115. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh036>
- Cheung, J. T. K., Yu, R., Wu, Z., Wong, S. Y. S., & Woo, J. (2018). Geriatric syndromes, multimorbidity, and disability overlap and increase healthcare use among older Chinese. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0840-1>
- Choi, Y.-H., Jacqmin-Gadda, H., Król, A., Parfrey, P., Briollais, L., & Rondeau, V. (2020). Joint nested frailty models for clustered recurrent and terminal events : An application to colonoscopy screening visits and colorectal cancer risks in Lynch Syndrome families. *Statistical Methods in Medical Research*, *29*(5), 1466-1479. <https://doi.org/10.1177/0962280219863076>
- Coleman, E. A., & Berenson, R. A. (2004). Lost in Transition : Challenges and Opportunities for Improving the Quality of Transitional Care. *Annals of Internal Medicine*, *141*(7), 533.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00009>

- Coleman, E. A., Min, S., Chomiak, A., & Kramer, A. M. (2004). Posthospital care transitions : Patterns, complications, and risk identification. *Health Services Research, 39*(5), 1449-1465.
<https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2004.00298.x>
- Cornette, P., D'Hoore, W., Malhomme, B., Van Pee, D., Meert, P., & Swine, C. (2005). Differential risk factors for early and later hospital readmission of older patients. *Aging Clinical and Experimental Research, 17*(4), 322-328. <https://doi.org/10.1007/BF03324617>
- Couray-Targe, S., Ecochard, R., & Colin, C. (1999). [Program for medicalization of the information systems in France : Tool for management and quality assessment?]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983), 28*(29), 1597-1603.
- Crane, S. J., Tung, E. E., Hanson, G. J., Cha, S., Chaudhry, R., & Takahashi, P. Y. (2010). Use of an electronic administrative database to identify older community dwelling adults at high-risk for hospitalization or emergency department visits : The elders risk assessment index. *BMC Health Services Research, 10*(1), 338. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-338>
- Dacunka, M., Sanchez, S., Chapoutot, L., & Marchais, A. (2019). Étude de l'impact d'un service d'aide au retour à domicile (PRADO-IC) sur le taux de réhospitalisation des patients insuffisants cardiaques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 68*(5), 310-315.
<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2019.07.009>
- Deschasse, G., Bloch, F., Drumez, E., Charpentier, A., Visade, F., Delecluse, C., Loggia, G., Lescure, P., Attier-Žmudka, J., Bloch, J., Gaxatte, C., Van Den Berghe, W., Puisieux, F., & Beuscart, J.-B. (2021). Development of a Predictive Score for Mortality at 3 and 12 Months After Discharge From an Acute Geriatric Unit as a Trigger for Advanced Care Planning. *The Journals of Gerontology: Series A, glab217*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab217>
- Dramé, M., Lang, P. O., Novella, J.-L., Narbey, D., Mahmoudi, R., Lanièce, I., Somme, D., Gauvain, J.-B., Heitz, D., Voisin, T., de Wazières, B., Gonthier, R., Ankri, J., Saint-Jean, O., Jeandel, C., Couturier, P., Blanchard, F., & Jolly, D. (2012). Six-month outcome of elderly people

- hospitalized via the emergency department : The SAFES cohort. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 60(3), 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2011.11.004>
- Emura, T., Nakatochi, M., Murotani, K., & Rondeau, V. (2017). A joint frailty-copula model between tumour progression and death for meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 26(6), 2649-2666. <https://doi.org/10.1177/0962280215604510>
- Franchi, C., Nobili, A., Mari, D., Tettamanti, M., Djade, C. D., Pasina, L., Salerno, F., Corrao, S., Marengoni, A., Iorio, A., Marcucci, M., & Mannucci, P. M. (2013). Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *European Journal of Internal Medicine*, 24(1), 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.10.005>
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity : Implications for Improved Targeting and Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), M255-M263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255>
- Garcia-Perez, L., Linertova, R., Lorenzo-Riera, A., Vazquez-Diaz, J. R., Duque-Gonzalez, B., & Sarria-Santamera, A. (2011a). Risk factors for hospital readmissions in elderly patients : A systematic review. *QJM*, 104(8), 639-651. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr070>
- Garcia-Perez, L., Linertova, R., Lorenzo-Riera, A., Vazquez-Diaz, J. R., Duque-Gonzalez, B., & Sarria-Santamera, A. (2011b). Risk factors for hospital readmissions in elderly patients : A systematic review. *QJM*, 104(8), 639-651. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr070>
- Gauthier, J., Kisterman, J. P., Chapalain, F., Texier, A., & Manckoundia, P. (2016). Réhospitalisation précoce des personnes âgées d'au moins 75 ans admises dans un service de médecine polyvalente post-urgence : Taux et facteurs prédictifs. *La Revue de Médecine Interne*, 37(8), 521-528. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.006>
- Gilbert, T., Neuburger, J., Kraindler, J., Keeble, E., Smith, P., Ariti, C., Arora, S., Street, A., Parker, S., Roberts, H. C., Bardsley, M., & Conroy, S. (2018). Development and validation of a Hospital

- Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records : An observational study. *The Lancet*, 391(10132), 1775-1782.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30668-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30668-8)
- Gooley, T. A., Leisenring, W., Crowley, J., & Storer, B. E. (1999). Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks : New representations of old estimators. *Statistics in Medicine*, 18(6), 695-706. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19990330\)18:6<695::AID-SIM60>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19990330)18:6<695::AID-SIM60>3.0.CO;2-O)
- Heijnsdijk, E. A. M., Csanádi, M., Gini, A., Haaf, K., Bendes, R., Anttila, A., Senore, C., & de Koning, H. J. (2019). All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials : A review and modeling study. *Cancer Medicine*, 8(13), 6127-6138.
<https://doi.org/10.1002/cam4.2476>
- Heller, G. (2012). A measure of explained risk in the proportional hazards model. *Biostatistics*, 13(2), 315-325. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxr047>
- Horney, C., Capp, R., Boxer, R., & Burke, R. E. (2017). Factors Associated With Early Readmission Among Patients Discharged to Post-Acute Care Facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(6), 1199-1205. <https://doi.org/10.1111/jgs.14758>
- <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (s. d.).
- Hu, X. J., Lorenzi, M., Spinelli, J. J., Ying, S. C., & McBride, M. L. (2011). Analysis of recurrent events with non-negligible event duration, with application to assessing hospital utilization. *Lifetime Data Analysis*, 17(2), 215-233. <https://doi.org/10.1007/s10985-010-9183-8>
- Huang, X., & Wolfe, R. A. (2002). A Frailty Model for Informative Censoring. *Biometrics*, 58(3), 510-520. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2002.00510.x>
- Jencks, S. F., Williams, M. V., & Coleman, E. A. (2009). Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *New England Journal of Medicine*, 360(14), 1418-1428.
<https://doi.org/10.1056/NEJMsa0803563>

- Kalbfleisch, J. D., & Prentice, R. L. (2011). *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons. http://www.123library.org/book_details/?id=27548
- Kangovi, S., & Grande, D. (2011). Hospital Readmissions—Not Just a Measure of Quality. *JAMA*, *306*(16). <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1562>
- Kansagara, D., Englander, H., Salanitro, A., Kagen, D., Theobald, C., Freeman, M., & Kripalani, S. (2011). Risk Prediction Models for Hospital Readmission : A Systematic Review. *JAMA*, *306*(15), 1688. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1515>
- Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., & Grotz, R. C. (1970). Progress in Development of the Index of ADL. *The Gerontologist*, *10*(1 Part 1), 20-30. https://doi.org/10.1093/geront/10.1_Part_1.20
- Kristensen, S. R., Bech, M., & Quentin, W. (2015). A roadmap for comparing readmission policies with application to Denmark, England, Germany and the United States. *Health Policy*, *119*(3), 264-273. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.12.009>
- Król, A., Manguen, A., Mazroui, Y., Laurent, A., Michiels, S., & Rondeau, V. (2017). Tutorial in Joint Modeling and Prediction : A Statistical Software for Correlated Longitudinal Outcomes, Recurrent Events and a Terminal Event. *Journal of Statistical Software*, *81*(3). <https://doi.org/10.18637/jss.v081.i03>
- Lanièce, I., Couturier, P., Dramé, M., Gavazzi, G., Lehman, S., Jolly, D., Voisin, T., Lang, P. O., Jovenin, N., Gauvain, J. B., Novella, J.-L., Saint-Jean, O., & Blanchard, F. (2008). Incidence and main factors associated with early unplanned hospital readmission among French medical inpatients aged 75 and over admitted through emergency units. *Age and Ageing*, *37*(4), 416-422. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn093>
- Lau, D., Padwal, R. S., Majumdar, S. R., Pederson, J. L., Belga, S., Kahlon, S., Fradette, M., Boyko, D., & McAlister, F. A. (2016). Patient-Reported Discharge Readiness and 30-Day Risk of Readmission or Death : A Prospective Cohort Study. *The American Journal of Medicine*, *129*(1), 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.018>

Les indicateurs de réhospitalisation et de coordination—Ministère des Solidarités et de la Santé
(*solidarites-sante.gouv.fr*). (s. d.).

Linertová, R., García-Pérez, L., Vázquez-Díaz, J. R., Lorenzo-Riera, A., & Sarría-Santamera, A. (2011).

Interventions to reduce hospital readmissions in the elderly : In-hospital or home care. A systematic review: Prevention of readmissions in the elderly. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *17*(6), 1167-1175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01493.x>

Liu, L., Wolfe, R. A., & Huang, X. (2004). Shared Frailty Models for Recurrent Events and a Terminal Event. *Biometrics*, *60*(3), 747-756. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2004.00225.x>

Low, L. L., Liu, N., Ong, M. E. H., Ng, E. Y., Ho, A. F. W., Thumboo, J., & Lee, K. H. (2017). Performance of the LACE index to identify elderly patients at high risk for hospital readmission in Singapore. *Medicine*, *96*(19), e6728. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006728>

Lum, H. D., Studenski, S. A., Degenholtz, H. B., & Hardy, S. E. (2012). Early Hospital Readmission is a Predictor of One-Year Mortality in Community-Dwelling Older Medicare Beneficiaries. *Journal of General Internal Medicine*, *27*(11), 1467-1474. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2116-3>

Mazroui, Y., Mathoulin-Pelissier, S., Soubeyran, P., & Rondeau, V. (2012). General joint frailty model for recurrent event data with a dependent terminal event : Application to follicular lymphoma data. *Statistics in Medicine*, *31*(11-12), 1162-1176. <https://doi.org/10.1002/sim.4479>

McIlvennan, C. K., Eapen, Z. J., & Allen, L. A. (2015). Hospital Readmissions Reduction Program. *Circulation*, *131*(20), 1796-1803. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010270>

Mercier, G., Georgescu, V., & Bousquet, J. (2015). Geographic Variation In Potentially Avoidable Hospitalizations In France. *Health Affairs*, *34*(5), 836-843. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.1065>

Middleton, A., Graham, J. E., Lin, Y.-L., Goodwin, J. S., Bettger, J. P., Deutsch, A., & Ottenbacher, K. J.

(2016). Motor and Cognitive Functional Status Are Associated with 30-day Unplanned Rehospitalization Following Post-Acute Care in Medicare Fee-for-Service Beneficiaries.

Journal of General Internal Medicine, 31(12), 1427-1434. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3704-4>

Moulis, G., Lapeyre-Mestre, M., Palmaro, A., Pugnet, G., Montastruc, J.-L., & Sailler, L. (2015). French

health insurance databases : What interest for medical research? *La Revue de Médecine*

Interne, 36(6), 411-417. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>

Osmani, F., Hajizadeh, E., & Akbari, M. (2021). Prognostic Factors Associated with Curing in Patients

with Breast Cancer : A Joint Frailty Model. *International Journal of Preventive Medicine*,

12(1), 9. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_89_19

Pepersack, T., Maes, G., Allègre, S., & Praet, J.-P. (2016). Dysphagia : A geriatric syndrome? *Gériatrie*

et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement, 14(4), 371-376.

<https://doi.org/10.1684/pnv.2016.0637>

Personnes âgées : Les chiffres clés—Ministère des Solidarités et de la Santé (solidarites-sante.gouv.fr).

(s. d.).

Piette F., Vincent H. *Centres d'évaluation gérontologique. L'année gérontologique. 2007, Vol. 21.*

(s. d.).

Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee. (s. d.).

Putter, H., Fiocco, M., & Geskus, R. B. (2007). Tutorial in biostatistics : Competing risks and multi-

state models. *Statistics in Medicine*, 26(11), 2389-2430. <https://doi.org/10.1002/sim.2712>

Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J.-C., Saunders, L. D., Beck, C. A.,

Feasby, T. E., & Ghali, W. A. (2005). Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data: *Medical Care*, 43(11), 1130-1139.

<https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83>

- R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing, 2013. Available at <http://www.R-project.org/>. (s. d.).
- Rapport du comité national de pilotage sur le parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie. Http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_comite_national_pilotage_-_projets_pilotes.pdf. (s. d.).
- Rey, G. (2016). Les données des certificats de décès en France : Processus de production et principaux types d'analyse. *La Revue de Médecine Interne*, 37(10), 685-693.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.011>
- Robinson, R., & Hudali, T. (2017). The HOSPITAL score and LACE index as predictors of 30 day readmission in a retrospective study at a university-affiliated community hospital. *PeerJ*, 5, e3137. <https://doi.org/10.7717/peerj.3137>
- Romero-Ortuno, R., Forsyth, D. R., Wilson, K. J., Cameron, E., Wallis, S., Biram, R., & Keevil, V. (2017). The association of geriatric syndromes with hospital outcomes. *Journal of Hospital Medicine*, 12(2), 83-89. <https://doi.org/10.12788/jhm.2685>
- Rondeau, V., Mathoulin-Pelissier, S., Jacqmin-Gadda, H., Brouste, V., & Soubeyran, P. (2006). Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation : Application on cancer events. *Biostatistics*, 8(4), 708-721.
<https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxl043>
- Rubin, D. B. (2004). *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. Wiley-Interscience.
- Schroeder, S. A., Showstack, J. A., & Roberts, H. E. (1979). Frequency and Clinical Description of High-Cost Patients in 17 Acute-Care Hospitals. *New England Journal of Medicine*, 300(23), 1306-1309. <https://doi.org/10.1056/NEJM197906073002304>
- Seguchi, M., Sakakura, K., Tsukui, T., Yamamoto, K., Taniguchi, Y., Wada, H., Momomura, S., & Fujita, H. (2020). Determinants of In-Hospital Death Among the Very Elderly with Acute Myocardial Infarction. *International Heart Journal*, 61(5), 879-887. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-165>

Seniors – France, portrait social | Insee. (s. d.).

Sganga, F., Landi, F., Volpato, S., Cherubini, A., Ruggiero, C., Corsonello, A., Fabbietti, P., Lattanzio, F., Gravina, E. M., Bernabei, R., & Onder, G. (2016). Predictors of rehospitalization among older adults : Results of the CRIME Study: Predictors of rehospitalization. *Geriatrics & Gerontology International*. <https://doi.org/10.1111/ggi.12938>

Shah, R. U., Freeman, J. V., Shilane, D., Wang, P. J., Go, A. S., & Hlatky, M. A. (2012). Procedural Complications, Rehospitalizations, and Repeat Procedures After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(2), 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.068>

Silverstein, M. D., Qin, H., Mercer, S. Q., Fong, J., & Haydar, Z. (2008). Risk Factors for 30-Day Hospital Readmission in Patients ≥ 65 Years of Age. *Baylor University Medical Center Proceedings*, *21*(4), 363-372. <https://doi.org/10.1080/08998280.2008.11928429>

Spiva, L., Hand, M., VanBrackle, L., & McVay, F. (2016). Validation of a Predictive Model to Identify Patients at High Risk for Hospital Readmission. *Journal for Healthcare Quality*, *38*(1), 34-41. <https://doi.org/10.1111/jhq.12070>

The members of I.A.G.G. / A.M.P.A Task Force, Lafont, C., Gérard, S., Voisin, T., Pahor, M., & Vellas, B. (2011). Reducing “iatrogenic disability” in the hospitalized frail elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *15*(8), 645-660. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0335-7>

Therneau, T. M., Grambsch, P. M., & Fleming, T. R. (1990). Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika*, *77*(1), 147-160. <https://doi.org/10.1093/biomet/77.1.147>

Thillainadesan, J., Gnjidic, D., Green, S., & Hilmer, S. N. (2018). Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes : A Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs & Aging*, *35*(4), 303-319. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0536-4>

- Toenges, G., & Jahn-Eimermacher, A. (2020). Computational issues in fitting joint frailty models for recurrent events with an associated terminal event. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 188, 105259. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105259>
- Tonkikh, O., Shadmi, E., Flaks-Manov, N., Hoshen, M., Balicer, R. D., & Zisberg, A. (2016). Functional status before and during acute hospitalization and readmission risk identification : Functional Status and Readmission. *Journal of Hospital Medicine*, 11(9), 636-641. <https://doi.org/10.1002/jhm.2595>
- van Walraven, C., Wong, J., & Forster, A. J. (2012). LACE+ index : Extension of a validated index to predict early death or urgent readmission after hospital discharge using administrative data. *Open Medicine: A Peer-Reviewed, Independent, Open-Access Journal*, 6(3), e80-90.
- Wauters, M., Elseviers, M., Vaes, B., Degryse, J., Dalleur, O., Vander Stichele, R., Christiaens, T., & Azermai, M. (2016). Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old: Too many, too few, or too unsafe? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82(5), 1382-1392. <https://doi.org/10.1111/bcp.13055>
- Wauters, M., Elseviers, M., Vaes, B., Degryse, J., Vander Stichele, R., Christiaens, T., & Azermai, M. (2016). Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old : The impact of medication. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 65, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.02.009>
- Wei, L. J., Lin, D. Y., & Weissfeld, L. (1989). Regression Analysis of Multivariate Incomplete Failure Time Data by Modeling Marginal Distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 84(408), 1065-1073. <https://doi.org/10.1080/01621459.1989.10478873>
- Wen, S., Huang, X., Frankowski, R. F., Cormier, J. N., & Pisters, P. (2016). A Bayesian multivariate joint frailty model for disease recurrences and survival : A BAYESIAN MULTIVARIATE JOINT FRAILTY MODEL. *Statistics in Medicine*, 35(26), 4794-4812. <https://doi.org/10.1002/sim.7030>

- Witherington, E. M. A., Pirzada, O. M., & Avery, A. J. (2008). Communication gaps and readmissions to hospital for patients aged 75 years and older : Observational study. *Quality and Safety in Health Care, 17*(1), 71-75. <https://doi.org/10.1136/qshc.2006.020842>
- Wood, A. M., White, I. R., & Royston, P. (2008). How should variable selection be performed with multiply imputed data? *Statistics in Medicine, 27*(17), 3227-3246. <https://doi.org/10.1002/sim.3177>
- Zhang, Z., Reinikainen, J., Adeleke, K. A., Pieterse, M. E., & Groothuis-Oudshoorn, C. G. M. (2018). Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Annals of Translational Medicine, 6*(7), 121-121. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.02.12>
- Zhou, H., Della, P. R., Roberts, P., Goh, L., & Dhaliwal, S. S. (2016). Utility of models to predict 28-day or 30-day unplanned hospital readmissions : An updated systematic review. *BMJ Open, 6*(6), e011060. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011060>
- Zook, C. J., Savickis, S. F., & Moore, F. D. (1980). Repeated hospitalization for the same disease : A multiplier of national health costs. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society, 58*(3), 454-471.

Annexes

Annexe 1 : Évaluation clinique et variables collectées dans la cohorte DAMAGE

- À l'admission

Une EGS complète a été réalisée pendant le séjour à l'UAG. Des données sur les comorbidités, la gravité de la maladie, les séjours hospitaliers antérieurs, les médicaments, l'état de marche, l'état nutritionnel, l'état cognitif, les variables de laboratoire et le fardeau des soignants ont été recueillies.

Au cours des 48 premières heures, les caractéristiques de base ont été enregistrées :

- L'âge, le sexe, le lieu de résidence (à domicile, en maison de retraite), le fait de vivre seul (oui/non), l'isolement social (oui/non), le nombre d'hospitalisations au cours des 6 mois précédents, le nombre de médicaments pris à domicile et le nombre de médicaments psychotropes.

- La voie d'admission à l'UAG (directement du domicile, transfert du service des urgences, transfert d'un service médical ou chirurgical, ou transfert d'une unité de réadaptation ou d'une maison de retraite).

- Le score ADL de Katz (29) à l'admission et 1 mois avant l'admission.

- Le poids corporel à l'admission et le poids de référence pendant une période stable au cours de l'année précédente, la perte de poids (oui/non ; >5% en 1 mois ou >10% en 6 mois, >10% en 1 mois ou >15% en 6 mois), la taille estimée et l'indice de masse corporelle (poids/taille²), et les troubles de la déglutition à domicile (oui/non).

- Le taux d'albumine sérique (si, selon le médecin traitant, le taux d'albumine sérique est susceptible d'être inexact en raison d'un état d'hydratation anormal, la valeur de J2 ou J3 peut être enregistrée à la place de la valeur de J0), le taux de préalbumine, le taux d'hémoglobine, le taux de lymphocytes, le taux de créatinine et le taux de vitamine D 25(OH).

- L'indice de comorbidité de Charlson, le score NYHA, des antécédents de dépression (oui/non ; validés par le médecin traitant ou un psychiatre), un cancer en progression au moment du traitement (oui/non), et la présence de métastases (oui/non).

- Démence connue (oui/non ; diagnostiquée par un gériatre ou un neurologue), score antérieur au Mini Mental State Examination enregistré pendant une période stable, plaintes mnésiques (oui/non ; selon le patient et/ou l'entourage).

- Le patient était-il capable de marcher pendant une période stable avant l'hospitalisation (oui, oui avec assistance, confiné au lit ou à une chaise, ou confiné au lit), nombre de chutes au cours de l'année précédente, antécédents de fractures liées à l'ostéoporose (oui/non), traitement de l'ostéoporose (aucun, calcium, vitamine D, bisphosphonates).

- Pendant l'hospitalisation

Un état est attribué au patient à chaque jour d'hospitalisation. Il existe cinq états qui s'excluent mutuellement :

1. Sortie retardée, définie comme suit : si le patient avait été dans un état stable pendant les 24 heures du jour ouvrable précédent (de 8h à 8h), et s'il avait reçu toute l'aide matérielle et organisationnelle nécessaire à sa sortie (entourage familial, aide à domicile, aide financière, place immédiate dans une unité de réadaptation ou une maison de repos), auriez-vous autorisé la sortie du patient la veille ?
2. Infection communautaire, définie par : hospitalisation justifiée par une infection communautaire confirmée si les symptômes cliniques, biologiques et radiologiques ont débuté avant l'hospitalisation ou dans les 72 heures suivant l'admission dans l'établissement. Le site de l'infection est précisé (voies urinaires, voies respiratoires, bactériémie, tube digestif, Clostridium difficile, peau).
3. Infection nosocomiale, définie comme : une hospitalisation justifiée par une infection apparue au moins 72 heures après l'admission dans l'établissement de santé. Les infections du site opératoire ont été exclues pour des raisons méthodologiques. Le siège de l'infection est précisé (voies urinaires, voies respiratoires, bactériémie, Clostridium difficile, autre).
4. Soins palliatifs : soins hospitaliers avec limitation de traitement décidés en réunion de staff pluridisciplinaire, au vu de l'état de santé du patient.
5. Obstacle médical à la sortie : attribué si le patient ne répond à aucune des définitions 1 à 4.

En outre, le patient a été évalué quotidiennement pour la confusion (selon les critères du CAM) (32). Le MMSE a été évalué à la fin du séjour hospitalier si le patient était stable.

- Sortie de l'hôpital

Les éléments suivants ont été enregistrés le jour de la sortie : le score ADL de Katz et le poids corporel.

Destination :

- Domicile
- Unité de réadaptation
- Retour dans une maison de retraite
- Transfert vers un service médical ou chirurgical

- Transfert vers une unité de soins palliatifs
- Décès

Annexe 2 : Analyse bivariée du risque de réadmission à l'hôpital et du risque de décès de la cohorte PAERPA

Dans le cadre de l'analyse bivariée, le risque relatif [IC95%] de réadmission à l'hôpital pour un patient ayant effectué un premier séjour hospitalier était de 1,9 [1,8-2,0], par rapport à un patient n'ayant effectué aucun séjour hospitalier antérieur. Ce risque augmentait progressivement jusqu'à 3,0 [2,5-3,7] pour un patient ayant effectué cinq séjours hospitaliers (toujours par rapport à un patient n'ayant effectué aucun séjour hospitalier). Le risque relatif de réadmission était de 1,1 [1,08-1,14] plus élevé pour un homme, augmentait de 1,02 [1,01-1,02] pour chaque année d'âge et de 1,11 [1,10-1,11] pour chaque point supplémentaire du score de Charlson.

Dans le cadre de l'analyse bivariée, le risque relatif [IC95%] de décès pour un patient ayant effectué un premier séjour hospitalier était de 1,19 [1,16-1,22] par rapport à un patient n'ayant effectué aucun séjour hospitalier. Ce risque augmentait progressivement jusqu'à 1,76 [1,52-2,03] pour un patient ayant effectué cinq séjours hospitaliers (toujours par rapport à un patient n'ayant effectué aucun séjour hospitalier). Le risque de décès était de 1,02 [1,02-1,03] plus élevé pour un homme, augmentait de 1,04 [1,02-1,06] pour chaque année d'âge et de 1,06 [1,05-1,07] pour chaque point supplémentaire du score de Charlson.

Annexe 3 : Resultats de l'analyse multivariée du risque de ré-hospitalisation et de décès incluant l'Hospital Frailty Score en plus du score de Charlson, du sexe, de l'âge et du nombre antérieur d'hospitalisation

	Analyse du risque de Ré-hospitalisation		Analyse du risque de décès	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Age (année)	1,00	(0,99-1,01)	1,01	(1,00-1,02)
Sexe masculin	1,04	(0,98-1,11)	1,02	(0,94-1,11)
Score de Charlson	1,03	(1,02-1,04)	0,98	(0,97-0,99)
Nombre antérieur d'hospitalisations				
0	Référence	-	Référence	-
1	1,96	(1,83-2,10)	1,70	(1,54-1,88)
2	2,08	(1,91-2,28)	1,94	(1,71-2,20)
3	2,35	(2,10-2,63)	2,24	(1,89-2,63)
4	2,40	(2,06-2,79)	2,99	(2,39-3,74)
5	2,30	(1,80-2,93)	4,11	(3,03-5,59)
Hospital frailty score				
0	Référence	-	Référence	-
1	1,05	(0,62-1,77)	1,14	(0,65-2,03)
2	1,01	(0,60-1,71)	0,95	(0,54-1,68)
3	0,88	(0,52-1,48)	0,67	(0,38-1,18)
Variance de la variable Fragilité	0,14	(p<0,00001)		

Abréviations : RR = Risque relatif ; IC 95% = Intervalle de confiance à 95%.

Annexe 4 : Analyse bivariée du risque de ré-hospitalisation et de décès de la cohorte DAMAGE

	Analyse du risque de ré-hospitalisation OR (95%CI)	Analyse du risque de décès OR (95%CI)
CARACTERISTIQUES MEDICO-SOCIALES		
Age	0,99 (0,98- 1,00)	1,01 (1,01- 1,02)
Sexe (féminin)	0,77 (0,70- 0,86)	0,91 (0,86- 0,95)
Lieu de vie		
Domicile	1,00 (ref)	1,00 (ref)
EHPAD	0,88 (0,77- 1,01)	1,31 (1,23- 1,40)
Hospitalisé les 6 derniers mois	1,22 (1,16- 1,27)	1,05 (1,02- 1,07)
Admission depuis		
Service MCO	1.0 (ref)	1,00 (ref)
EHPAD	0,95 (0,65- 1,38)	1,08 (0,90- 1,28)
Domicile	1,11 (0,85- 1,43)	0,90 (0,81- 1,01)
Service des urgences	0,97 (0,83- 1,13)	0,89 (0,83- 0,96)
Index de comorbidité de Charlson	1,12 (1,10- 1,15)	1,06 (1,04- 1,08)
Cancer	1,33 (1,15- 1,53)	1,21 (1,12- 1,31)
SYNDROMES GERIATRIQUES		
Vit seul	0,91 (0,82- 1,01)	0,89 (0,85- 0,93)
Isolement social	1,04 (0,87- 1,24)	0,98 (0,92- 1,06)
Nombre de médicaments à domicile	1,04 (1,02- 1,06)	1,01 (1,00- 1,02)
Polymédication ¹	1,32 (1,17- 1,49)	1,04 (0,98- 1,10)
Prise de psychotropes	1,04 (0,99- 1,10)	1,01 (0,99- 1,02)
ADL de Katz à domicile ²		
≥ 3	1,00 (ref)	1,00 (ref)
< 3	1,13 (1,02- 1,28)	1,38 (1,30- 1,48)
Indice de masse corporelle	1,01 (0,99- 1,02)	0,98 (0,98- 0,99)
Dénutrition ³	1,04 (0,89- 1,22)	1,23 (1,14- 1,33)
Trouble de déglutition	1,08 (0,92- 1,25)	1,31 (1,21- 1,41)
Antécédent de dépression	0,99 (0,80- 1,03)	0,96 (0,91- 1,01)
Troubles cognitifs ⁴		
Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Plainte mnésique	0,96 (0,85- 1,02)	0,99 (0,91- 1,10)
Démence avérée	0,95 (0,85- 1,06)	1,12 (1,06- 1,17)
Capacité à la marche		
Sans aide	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Confiné au lit	1,39 (1,07- 1,80)	1,68 (1,44- 1,96)
Transfert lit-fauteuil uniquement	1,19 (1,01- 1,41)	1,39 (1,29- 1,51)
Avec aide	1,12 (1,01- 1,26)	1,11 (1,06- 1,16)
EVOLUTION HOSPITALIERE		
Changement ADL Katz		
Stable	1,00 (ref)	1,00 (ref)

S'aggrave	1,19 (0,99- 1,42)	1,03 (0,95- 1,12)
S'améliore	1,01 (0,90- 1,13)	0,94 (0,90- 0,99)
Changement indice de masse corporelle		
Stable	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Diminue	1,14 (0,96- 1,34)	1,08 (1,01- 1,16)
Augmente	1,26 (1,06- 1,50)	1,04 (0,97- 1,12)
Albuminémie, g/L	0,98 (0,97- 0,99)	0,97 (0,97- 0,98)
Hémoglobinémié, g/L	0,94 (0,91- 0,97)	0,97 (0,96- 0,98)
Créatinémie, µmol/mL	1,02 (1,01- 1,03)	1,01 (1,01- 1,02)
Débit de filtration glomérulaire estimé par le CKD-Epi		
≥60	1,00 (ref)	1,00 (ref)
45-59	1,08 (0,95- 1,23)	1,00 (0,96- 1,06)
30-44	1,28 (1,12- 1,47)	1,02 (0,96- 1,08)
15-29	1,51 (1,28- 1,78)	1,21 (1,11- 1,31)
<15	2,28 (1,56- 3,16)	1,30 (1,05- 1,61)
Vitamine D level- ng/mL	1,00 (1,00- 1,01)	1,00 (0,99- 1,01)
Lymphocytémie, %	1,00 (0,98- 1,02)	0,99 (0,99- 1,00)
Confusion à l'entrée	0,87 (0,75- 1,02)	1,05 (0,98- 1,11)
Etat Durant l'hospitalisation- jours		
Sortie retardée ⁵	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Obstacle médical à la sortie ⁶	0,88 (0,64- 1,21)	1,07 (0,96- 1,20)
Infection communautaire	0,86 (0,65- 1,20)	1,08 (0,96- 1,22)
Infection nosocomiale	1,51 (0,89- 2,55)	1,29 (1,00- 1,67)

SUIVI

Ré-hospitalisation		
Non	1,00 (ref)	1,00 (ref)
1 ré-hospitalisation	1,43 (1,29- 1,58)	1,59 (1,50- 1,69)
2 ré-hospitalisations	1,73 (1,49- 2,01)	1,65 (1,51- 1,80)
3 ré-hospitalisations	2,44 (1,95- 2,05)	1,77 (1,57- 2,00)
4 ré-hospitalisations	2,58 (1,79- 3,71)	1,78 (1,49- 2,12)
5 ré-hospitalisation	3,63 (2,18- 6,05)	1,99 (1,33- 2,97)

¹ Au moins 10 médicaments pris à domicile.

² La dépendance avant l'admission était définie par un score ADL de Katz à domicile < 3.

³ Perte de poids >5% en 1 mois ou >10% en 6 mois, ou indice de masse corporelle <21.

⁴ Plaintes de mémoire rapportées par la famille ou le patient, ou troubles neurocognitifs connus.

⁵ Sortie tardive, définie comme le fait d'être dans un état stable pendant les 24 heures du jour ouvrable précédent.

⁶ Obstacle médical à la sortie : attribué si le patient ne se trouvait dans aucun des autres états (sortie retardée, traitement d'une infection communautaire, traitement d'une infection nosocomiale ou soins palliatifs).

Abréviations : EHPAD, établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; ADL, activités de la vie quotidienne

Annexe 5 : article publié dans la revue *Age and Aging* (première page car non en open access).

Age and Aging 2020; 1–6
doi: 10.1093/ageing/afaa139

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

RESEARCH PAPER

Importance of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission in older adults: a real-life analysis of the PAERPA study population

FABIEN VISADE^{1,2}, GENIA BABYKINA¹, ANTOINE LAMER¹, MARGUERITE-MARIE DEFEBVRE³, DAVID VERLOOP³, GRÉGOIRE FICHEUR¹, MICHAEL GENIN¹, FRANÇOIS PUISIEUX¹, JEAN-BAPTISTE BEUSCART¹

¹University of Lille, EA2694—Evaluation des Technologies de Santé et des Pratiques Médicales, Lille F-59000, France

²Department of Geriatrics, Lille Catholic Hospitals, University of Lille, Lomme F-59160, France

³ARS Hauts de France, Lille F-59777, France

Address correspondence to: Visade Fabien. Tel: +33 (0)3 20 62 69 69; Fax: +33 (0)3 20 62 68 81.

Email: fabienvisade.etu@univ-lille.fr

Abstract

Background: consideration of the first hospital re-admission only and failure to take account of previous hospital stays, which are the two significant limitations when studying risk factors for hospital re-admission. The objective of the study was to use appropriate statistical models to analyse the impact of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission among older patients.

Methods: an exhaustive analysis of hospital discharge and health insurance data for a cohort of patients participating in the PAERPA ('Care Pathways for Elderly People at Risk of Loss of Personal Independence') project in the Hauts de France region of France. All patients aged 75 or over were included. All data on hospital re-admissions via the emergency department were extracted. The risk of unplanned hospital re-admission was estimated by applying a semiparametric frailty model, the risk of death by applying a time-dependent semiparametric Cox regression model.

Results: a total of 24,500 patients (median [interquartile range] age: 81 [77–85]) were included between 1 January 2015 and 31 December 2017. In a multivariate analysis, the relative risk (95% confidence interval [CI]) of hospital re-admission rose progressively from 1.8 (1.7–1.9) after one previous hospital stay to 3.0 (2.6–3.5) after five previous hospital stays. The relative risk [95%CI] of death rose slowly from 1.1 (1.07–1.11) after one previous hospital stay to 1.3 (1.1–1.5) after five previous hospital stays.

Conclusion: analyses of the risk of hospital re-admission in older adults must take account of the number of previous hospital stays. The risk of death should also be analysed.

Keywords: hospital re-admission, older people, recurrent events, time-dependent model

Key points

- Analyses of the risk of hospital re-admissions in older adults must take account of the number of previous hospital stays.
- Analyses of the risk of hospital re-admissions in older adults must assess a period of at least 12 months prior to inclusion.
- Analyses of the risk of hospital re-admissions in older adults should also analyse the risk of death.
- Analyses of the risk of hospital re-admissions in older adults should use a model that can take account of recurrent events

Risk Factors for Hospital Readmission and Death After Discharge of Older Adults from Acute Geriatric Units: Taking the Rank of Admission into Account

Fabien Visade^{1,2}
Genia Babykina¹
François Puisieux³
Frédéric Bloch^{4,5}
Anne Charpentier³
Céline Delecluse²
Gilles Loggia^{6,7}
Pascale Lescure⁷
Jadwiga Attier-Zmudka^{8,9}
Cédric Gaxatte³
Guillaume Deschasse^{1,4}
Jean-Baptiste Beuscart^{1,3}

¹University Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS: Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, Lille, F-59000, France; ²Geriatrics Department, Lille Catholic Hospitals, Lille, F-59000, France; ³Department of Geriatrics, CHU Lille, Lille, F-59000, France; ⁴Department of Geriatrics, CHU Amiens-Picardie, Amiens, F-80054, France; ⁵Laboratory of Functional Neurosciences EA 4559, University of Picardie – Jules-Verne, Amiens, France; ⁶UNICAEN, INSERM, COMETE, Normandie Univ, Caen, France; ⁷Department of Geriatrics, Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Caen, France; ⁸Geriatric Department, General Hospital of Saint-Quentin, Saint-Quentin, France; ⁹CHIMERE EA 7516 Head and Neck Research Group, Jules Verne University, Amiens, France

Correspondence: Fabien Visade
University Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS: Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, Lille, F-59000, France
Tel +33-320-626-969
Fax +33-320-626-881
Email fabien_v59@hotmail.com

Objective: To analyze the impact of the number of hospital readmissions on the risks of further hospital readmission and death after adjustment for a range of risk factors.

Methods: We performed a multicentre prospective study of the DAMAGE cohort in the Hauts-de-France region of France. Patients aged 75 and over hospitalized initially in an acute geriatric unit (AGU) were included and followed up for 12 months. The risk of hospital readmission was analyzed using a Cox model, and its extension for recurrent events and the risk of death were analyzed using a Cox model for time-dependent variables.

Results: A total of 3081 patients were included (mean (SD) age: 86.4 (5.5)). In the multivariate analysis, the relative risk (95% confidence interval [CI]) of hospital readmission rose progressively to 2.66 (1.44; 5.14), and the risk of death rose to 2.01 (1.23; 3.32) after five hospital admissions, relative to a patient with no hospital readmissions. The number of hospital readmissions during the follow-up period was the primary risk factor and the best predictor of the risk of hospital readmission and the risk of death.

Conclusion: Hospital readmission is the primary risk factor for further hospital readmissions and for death in older subjects discharged from an AGU.

Keywords: hospital readmission, death, older patients, acute geriatric unit, risk factors, recurrent events

Plain Language Summary

Recurrent hospital admission is a major problem among older people. Each hospital readmission increases the risks of further hospital readmissions and death. However, the importance of the number of hospital readmissions (relative to other known risk factors) has not previously been determined.

Our findings show that the number of hospital readmissions during the follow-up period of 12 months is the main risk factor for further hospital readmission and for death in older patients discharged from an acute geriatric medicine unit. A simultaneous analysis of the risks of hospital readmission and death enables us to identify the factors more associated with organic phenomena (such as the presence of a cancer) or more associated with life decisions and circumstances (such as living in a retirement home).

The many risk factors associated with hospital readmission and death are key issues, and a number of interventions have been developed with a view to reducing the occurrence of these events. Our results show that studies of hospital readmission should consider the number of consecutive admissions (ie the rank) for each patient because it is the main risk factor.

Received: 1 July 2021
Accepted: 15 September 2021
Published: 29 October 2021

Clinical Interventions in Aging 2021:16 1931–1941

1931

© 2021 Visade et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Introduction

In older patients, hospital readmissions increase morbidity, mortality, the loss of functional independence, and health-care costs.^{1–4} Although many researchers have focused on the readmission of older people to hospital, the studies were limited to the analysis of the first hospital readmission during a set period (ranging from 30 days to 24 months after the index discharge).^{5–9} The effect of each new hospital readmission on the risk of further hospital readmissions has barely been studied. Moreover, research on hospital readmissions has not analyzed deaths, whereas certain characteristics (such as polypharmacy, comorbidities and malnutrition) have been linked to hospital readmission in some studies^{8,10} and to death in others.^{7,11}

In fact, it is possible to analyze death and multiple hospital readmissions during follow-up by using appropriate statistical models.¹² Models for recurrent event analysis are developed in the framework of counting process theory and are used to analyse the impact of previous hospital stays on the risk of hospital readmission and death. We have used this type of model to show that each hospital readmission during the follow-up period is a major risk factor for further hospital readmission and death in older patients.¹³ However, the number of adjustment variables was limited, and the model suggested that the study population was heterogeneous. It therefore remained to be determined whether hospital readmission per se is a major risk factor for further hospital readmissions or whether it is an indirect marker of other risk factors. If hospital readmission per se is a major risk factor for further hospital readmissions, then hospital readmission should promote specific interventions (eg communication) that could reduce the risk of further hospital readmissions.^{14,15}

The most fragile older patients are managed in acute geriatric units (AGUs). In France, all AGUs are labelled and have similar equipment, medical staffs, and quality of care. The incidence of hospital readmission and/or death after hospitalization in an AGU is high.¹⁶ The French DAMAGE (Patient Outcomes After Hospitalization in Acute Geriatric Unit) multicentre study involved a standardized evaluation of many known risk factors for death and hospital readmission after discharge from an AGU and followed the patients up for 12 months.

The primary objective of the present analysis of the DAMAGE cohort was to determine the impact of the number of consecutive readmission (ie the rank) on the risks of future hospital readmissions and death after discharge from an

AGU. The analyses were adjusted for the many known risk factors for hospital readmission and death.

Methods

Study Design

The DAMAGE study is a multicentre, prospective cohort study of patients aged 75 or over hospitalized in an AGU in the Hauts-de-France and Normandie regions of France (NCT02949635). The six recruiting centres are Lille University Hospital (Lille, France; 2 AGUs), Saint Philibert Hospital (Lille, France; 1 AGU), Amiens-Picardie University Hospital (Amiens, France; 1 AGU), Caen University Hospital (Caen, France; 1 AGU), and Saint Quentin General Hospital (Saint Quentin, France; 1 AGU). Patients discharged from the AGU to a non-acute facility (the patient's home, a residential home, or a rehabilitation unit) were followed up for one year. The inclusion period ran from September 14th, 2016, to January 29th, 2018. The last 12-month follow-up visit was performed on January 29th, 2019.

Ethical Approval

The DAMAGE study was performed in compliance with the terms of the Declaration of Helsinki and was approved by the local independent ethics committee (CPP Nord-Ouest IV, Lille, France) on February 13th, 2015, with an amendment approved on January 21st, 2016 (reference: IDRCB 2014 A01670 47, CNIL. bxA15352514).

The patients and their primary family caregivers or legal representatives were given detailed verbal and written information about the study, in order to ensure that the patients fully understood the potential risks and benefits of participation. In accordance with the French legislation on observational, non-interventional studies of routine clinical care, written consent was not required. The patients were informed that they could refuse to participate in the study and that refusal would not have any impact on their treatment in the AGU. If the patient was unable to refuse to participate in the DAMAGE study (notably because of severe neurocognitive disorders), the next of kin or legal representative could refuse participation. All participants were free to withdraw from the study at any time. This withdrawal had no impact on the care received.

Inclusion and Exclusion Criteria

All patients aged 75 and over, with health insurance coverage and hospitalized in an AGU were eligible for inclusion

in the study. Patients hospitalized in the AGU for less than 48 hours were not included because this short duration prevented the completion of a comprehensive geriatric assessment. Patients admitted for immediate palliative care were not considered for inclusion in the study because of the high risk of death. Lastly, patients who refused to participate to the study (as notified by the patient or his/her primary family caregiver or legal representative) were not included. However, cognitive impairment was not an exclusion criterion per se.

Patients who died in the AGU were excluded because one of the study's objectives concerned the assessment of the death rate after discharge. Patients transferred to another acute care ward (a surgical ward or a non-geriatric ward) without returning to the AGU were also excluded. Patients transferred to palliative care units or having received palliative care during the stay in the AGU were also excluded because of the above-mentioned high risk of death.

Collection of Data During the Stay in the AGU

Data were collected at various time points during the stay in the initial AGU, using a case report form. The social, medical and geriatric variables recorded within 72 hours of admission, during hospitalization, and upon discharge are listed in [Supplement 1](#).

- The social and medical variables recorded on admission included the age, sex, type of home environment (own home or residential home), number of previous hospital stays, the Charlson Comorbidity Index (CCI),¹⁷ and presence of cancer. The geriatric variables recorded on admission included the number of medications usually taken, dependency before hospitalization (the Katz Index of independence in activities of daily living (Katz ADL)),¹⁸ malnutrition (weight loss and body mass index), cognitive disorders, history of depression, swallowing disorders, and walking ability. Standard laboratory variables were also recorded.
- During the hospital stay, a daily evaluation of clinical status enabled us to classify the patient into one of five predefined states: late discharge, a medical obstacle to discharge (other than infection), treatment of a community-acquired infection, treatment of a hospital-acquired infection, and palliative care.

These clinical states were mutually exclusive (ie only one state per day and per patient) and were determined by the patient's attending physician.

- On the day of discharge, geriatric variables were also recorded: the patient's bodyweight, the bodyweight difference between admission and discharge, the Katz ADL on discharge, the difference in Katz ADL between admission and discharge, and the discharge destination (the patient's own home, a residential home, or a rehabilitation unit). The collected data were audited.

Follow-Up

The exact date of hospital readmission and the exact date of death were collected at 3 and 12 months after the index discharge from the AGU; this was done by phoning the patient (if alive), his/her next of kin or caregiver or the referent healthcare professional in a community setting (eg the general practitioner). Mortality was also evaluated by consulting freely available national mortality data.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as the frequency (percentage). Continuous variables were expressed as the mean \pm standard deviation (SD) if normally distributed or as the median [interquartile range (IQR)]. Normal data distributions were checked graphically and by applying the Shapiro-Wilk test. The median time intervals between consecutive hospital stays were calculated according to the hospital stay's rank and were then represented graphically on boxplots.

The impact of clinical and laboratory variables on the outcomes (time to death, and time to a hospital admission) was assessed in a bivariate analysis ([Supplement 2](#)) and a multivariate analysis, using as semi-parametric Cox regression model and its extension to recurrent events. Number of patients will be referred to as the sample size ($N = 3081$).

The impact of consecutive hospitalizations on hospital readmission was assessed as a time-dependent variable. Hospital readmission counts were entered as categorical variables. The frailty model¹² was used to account for multiple events (hospital readmissions). The frailty model enabled us to take account of interindividual variability in the risk of hospital readmission potentially not explained by the observed variables.

Likewise, the risk of death was estimated with a semi-parametric Cox model for time-dependent variables.¹⁹

The log-linearity hypothesis in the Cox proportional risks model was checked against the Martingale residuals.²⁰ If the log-linearity hypothesis was not met for a given variable, it was dichotomized as a categorical variable. The dichotomization threshold was defined with a graphical assessment of the Martingale residuals and a chi-squared test (for death) and on the basis of an expert medical consensus.

An automatic stepwise procedure based on the Akaike information criterion²¹ was applied to both models.

To avoid case loss in the univariate and multivariate analyses, missing data for candidate predictors (missing data rate: from 0% to 8.6%, depending on the variable) were imputed by multiple imputation with a regression-switching approach (chained equations, $m=5$ imputations).²² The imputation procedure was performed with the missing-at-random assumption plus the predictive mean-matching method for continuous variables and logistic regression (binary, ordinal, or multinomial) models for categorical variables. Rubin's rules were used to combine the estimates derived from multiple imputed data sets.²³ Lastly, the relative importance of the predictors of hospital readmission and death was assessed with Wald's test.²⁴

In all analyses, we considered a maximum of five hospital stays per patient because the proportion of patients with more than five hospital stays was low (1%, data not shown); hence, reliable estimation of the study endpoint would not have been possible beyond this point.

All the analyses were performed with R software (version 3.4.3),²⁵ using the survival package for the survival analyses and the mice package for the multiple imputation of the missing data.

Results

The Study Population

Of the 3509 patients hospitalized in the AGU, 202 died there, 97 were transferred to another non-geriatric medical or surgical acute unit (without returning to the AGU), and 98 were lost to follow-up after palliative care and/or were transferred to a palliative care unit. Overall, 3112 patients met all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. 31 patients presented errors in the hospitalization date during the follow-up period. Our analyses therefore covered a total of 3081 patients.

The study population's general characteristics are summarized in Table 1. The population was very old (mean (SD) age: 86.4 (5.5)), with female predominance (66%), a high proportion of polypharmacy (mean number of drugs

taken at home: 7.9 (3.6)). The prevalence of cognitive disorders was high (54.4%).

Follow-Up and Events

A total of 1531 (49.7%) patients were readmitted to hospital at least once during the follow-up period, and 608 (19.7%) patients were readmitted to hospital twice or more. The median [IQR] time interval between two consecutive hospitalizations decreased as the rank of hospitalization increased (Figure 1); it decreased from 88 [45, 179] days between the initial hospitalization and the first hospital readmission to 31 [26, 47] days between the fourth and fifth hospital readmissions. During the follow-up, 1014 (32.9%) patients died, including 427 (13.9%) who had not been readmitted to hospital and 587 (19.1%) readmitted to hospital at least once.

Importance of Consecutive Hospitalizations on the Risks of Hospital Readmission and Death

The results of the bivariate analysis are summarized in Supplement 2 and those of the multivariate analysis are summarized in Table 2. Consecutive hospital readmissions significantly increased both the risk of further hospital readmission and the risk of death. Indeed, the relative risk (RR) (95% CI) for hospital readmission rose from 1.31 (1.08, 1.60) after one hospital admission to 2.66 (1.44, 5.14) after five hospital admission (relative to a patient not readmitted to hospital). The risk (95% CI) of death (hazard ratio) also increased with the number of consecutive hospitalizations, it rose from 1.61 (1.48, 1.76) after one hospital readmissions to 2.01 (1.23, 3.32) after five hospital readmissions (relative to a patient not readmitted to hospital). The number of hospital readmissions during the follow-up period was the variable that best predicted the risks of further hospital readmission and death (Figure 2).

Importance of Other Factors with Regard to the Risks of Hospital Readmission and Death

Some characteristics were significantly associated with both hospital readmission and death. Thus, cancer and each extra day in hospital due to a medical obstacle were significantly associated with greater risks of hospital readmission and death. In contrast, female sex was significantly associated with lower risks. Lastly, living in

Table I The Characteristics of the Study Population

	Study Population (n=3081)	
	N	Value
SOCIAL & MEDICAL CHARACTERISTICS		
Age, years (mean \pm SD)	3081	86.4 \pm 5.5
Sex (male) N (%)	3081	1050 (34.1)
Place of residence N (%)	3077	
At home		2484 (80.7)
In a residential home		593 (19.2)
Hospitalized in the previous 6 months N (%)	3028	1178 (38.9)
Admission route N (%)	3066	
Hospital ward		390 (12.7)
Residential home		76 (2.5)
Own home		155 (5.1)
Emergency department		2445 (79.8)
Charlson Comorbidity Index (median [IQR])	3071	2.0 [1.0; 3.0]
Cancer N (%)	3059	459 (15.0)
GERIATRIC SYNDROMES		
Living alone N (%)	3063	1412 (46.1)
Socially isolated N (%)	3050	261 (8.6)
Number of medications taken at home (mean \pm SD)	3077	7.9 \pm 3.6
Polypharmacy* N (%)	3026	655 (21.6)
Psychotropic medication N (%)	3047	1679 (55.1)
Katz ADL at home [†] N (%)	2905	
≥ 3		2217 (76.3)
< 3		688 (23.7)
Body mass index (mean \pm SD)	2800	25.1 \pm 5.7
Malnutrition [‡] N (%)	2890	808 (28)
Swallowing disorder N (%)	3023	449 (14.8)
History of depression N (%)	3055	614 (20.1)
Cognitive disorder [§] N (%)	3081	
No		1406 (45.6)
Memory complaints		566 (18.4)
Known neurocognitive disorders		1109 (36)
Walking ability N (%)	3065	
No, confined to bed		151 (4.9)
No, bed or chair only		416 (13.6)
Walks with assistance		1412 (46.1)
Walks unaided		1086 (35.4)
CHANGES IN HOSPITAL		
Katz ADL on admission (median [IQR])	3066	3.0 [1.0; 5.0]
Katz ADL on discharge (median [IQR])	3028	4.0 [2.0; 5.0]

(Continued)

Table I (Continued).

	Study Population (n=3081)	
	N	Value
Change in Katz ADL in hospital N (%)	3024	
Worse		274 (9.1)
Stable		1699 (56.2)
Better		1051 (34.8)
Body weight on admission, kg (median [IQR])	2926	64.9 [55.0; 76.6]
Body weight on discharge, kg (median [IQR])	2225	64.0 [54.0; 76.0]
Change in body weight in hospital N (%)	2176	
Decrease		1034 (47.5)
Stable		398 (18.3)
Increase		744 (34.2)
Serum albumin level, g/L (mean \pm SD)	3015	31.8 \pm 5.4
Blood haemoglobin level, g/L (mean \pm SD)	3075	11.7 \pm 1.9
Serum creatinine level, μ mol/mL (median [IQR])	3075	87.5 [64.5; 114.9]
Estimated glomerular filtration rate, according to the CKD-Epi equation, mL/min N (%)	3016	
≥ 60		1457 (46.9)
45–59		691 (22.2)
30–44		569 (18.3)
15–29		337 (10.8)
< 15		56 (1.7)
Serum vitamin D level, ng/mL (median [IQR])	2874	22.0 [11.3; 32.0]
Lymphocyte count, % (mean \pm SD)	2947	1.7 \pm 3.3
Delirium on admission N (%)	3081	425 (13.8)
Time spent in each state during the hospital stay, days (mean \pm SD)	3081	
Late discharge ^{II}		3.6 \pm 4.1
Medical obstacle to discharge ^{**}		5.3 \pm 4.7
Community-acquired infection		1.4 \pm 2.9
Hospital-acquired infection		0.3 \pm 1.7
FOLLOW-UP		
Patients readmitted to hospital N (%)		1447 (47)
1 hospital readmission		856 (19)
2 hospital readmissions		350 (11)
3 hospital readmissions		142 (4.6)
4 hospital readmissions		63 (2.0)
5 hospital readmissions		18 (0.5)

Notes: *At least 10 medications taken at home. [†]Dependence before admission was defined as a Katz ADL score at home < 3 . [‡]Weight loss $> 5\%$ in 1 month or $> 10\%$ in 6 months, or body mass index < 21 . [§]Memory complaints reported by the family or the patient, or known neurocognitive disorders. ^{||}Late discharge, defined as being in a stable state for all 24 hours of the previous working day. ^{**}Medical obstacle to discharge: assigned if the patient was not in any of the other states (delayed discharge, treatment of a community-acquired infection, treatment of a hospital-acquired infection, or palliative care).

Abbreviations: ADL, activities of daily living; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

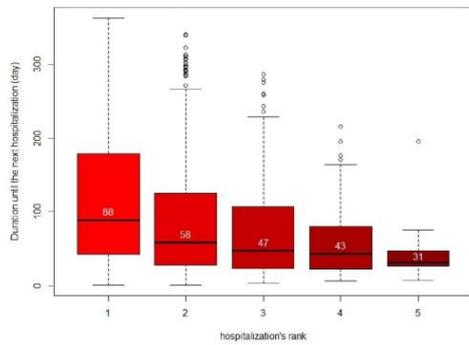


Figure 1 Median time interval between two consecutive hospitalizations. Median time intervals between consecutive hospital readmissions. The rank of the hospital stay corresponds to the ordered number of the readmission (1: time between the start date of the index hospitalization and the start date of the first hospital readmission, 2: the time between the start date of the first hospital readmission and the start date of the second hospital readmission, etc.).

a retirement home was associated with a lower risk (95% CI) for hospital readmission (relative risk (RR) = 0.81 (0.68, 0.92)) but a greater risk (95% CI) for death (hazard ratio (HR) = 1.20 (1.08, 1.34), relative to people living at home.

Some characteristics were associated only with the risk of hospital readmission: weight gain during the hospital stay (RR (95% CI) = 1.17 (1.02, 1.33)) and polypharmacy (1.24 (1.11, 1.36)). In contrast, older age and some geriatric syndromes were associated only with the risk of death: malnutrition (HR (95% CI) = 1.13 (1.04, 1.26)), confinement to bed (1.24 (1.01, 1.53)) and limited independence one month before hospitalization (1.05 (1.02, 10.8)).

Discussion

Our study confirmed the importance of taking account of consecutive hospitalizations when analyzing the risks of further hospital readmissions and death in older people. Hospital readmission is a major event that accelerates and increases the likelihood of further new hospital readmission and of death. Consequently, the statistical analysis of hospital readmission should not be considered without considering death, and vice versa.²⁶

We analyzed the risks of hospital readmission and death after adjusting for many variables known to be associated with one or both of these outcomes.^{1,3,4,6–11} We have previously reported that the risks of hospital readmission and death were strongly influenced by the

hospital readmission process.¹³ However, this analysis was limited by the number of available adjustment variables (ie age, sex, and the CCI). Our present results confirmed the importance of the rank and time to hospital readmission on the change in the risks of hospital readmission and death. Our results showed that the hospital readmission rank was the primary risk factor for hospital readmission and death in older patients discharged alive from an AGU. The risk of hospital readmission increased slowly until the second hospital readmission and then rose sharply until five hospital readmissions. The risk of death increased more slowly with the number of hospital readmissions, from the first readmission onwards. Consecutive hospitalizations, therefore, capture risk in addition to the other proxy, in connection with a possible inter-individual variability, present in older people.

The bothrisks of hospital readmission and death enabled us to highlight the influence of other characteristics related to these two outcomes. Some corresponded to “organic” patient characteristics, such as the presence of cancer²⁷ or a medical obstacle to discharge from the AGU.² These characteristics probably reflect the severity of the patient’s illness. Other characteristics appeared to correspond to “decisional” processes. For example, living in a retirement home increased the risk of death but decreased the risk of being readmitted to hospital. This suggests that a consensual ethical decision (involving the patient and/or his/her family) had been taken in favour of care (and perhaps palliative care) in the retirement home rather than in hospital. More surprisingly, a few characteristics were related only to hospital readmission or only to death. Some of these increased the risk of hospital readmission without increasing the risk of death; they included some known risk factors documented in the literature (such as polypharmacy⁸) and factors more specifically linked to clinical practice in the AGU (such as weight loss during the hospital stay). The latter variable certainly testified to the presence of medical signs of an unstable clinical state (such as volume expansion or decompensated oedema). In contrast, some factors were associated with a greater risk of death but not a greater risk of hospital readmission. This was true for known risk factors frequently observed among older patients in the AGU, such as loss of independence,²⁸ malnutrition,⁷ and walking difficulties.²⁹

All these results showed that a specific methodological framework should be applied to the analysis of the risks of hospital readmission and death. The analysis of the risk of hospital readmission just a few days³⁰ or at 30 days^{1,2,5} after

Table 2 Multivariate Analyses of the Risk of Hospital Readmission (Using a Frailty Model) and the Risk of Death (Using a Time-Dependent Cox Regression Model) in the Study Population (N=3081 Patients)

	The Risk of Hospital Readmission		The Risk of Death	
	RR	95% CI	HR	95% CI
SOCIAL AND MEDICAL CHARACTERISTICS				
Age (years) (74–89) (90–104)	Reference 1.00	– (0.89, 1.11)	Reference 1.10	– (1.01, 1.19)
Sex (female)	0.81	(0.74, 0.90)	0.92	(0.85, 0.99)
Place of residence At home In a residential home	Reference 0.81	– (0.68, 0.92)	Reference 1.20	– (1.08, 1.34)
Cancer (present)	1.26	(1.11, 1.41)	1.17	(1.06, 1.30)
GERIATRIC SYNDROMES				
Malnutrition	1.06	(0.93, 1.22)	1.13	(1.04, 1.26)
Swallowing disorder	1.02	(0.85, 1.14)	1.09	(0.98, 1.23)
Katz ADL at home ≥ 3 < 3	Reference 1.01	– (0.97, 1.33)	Reference 1.17	– (1.03, 1.32)
Polypharmacy	1.24	(1.11, 1.36)	0.97	(0.88, 1.05)
Cognitive disorder No Memory complaint Known neurocognitive disorders	Reference 0.94 0.91	– (0.83, 1.04) (0.79, 1.10)	Reference 1.07 1.00	– (0.90, 1.06) (0.88, 1.12)
Walking ability Walks unaided Walks with assistance No, confined to bed No, bed or chair only	Reference 1.05 1.11 1.03	– (0.94, 1.18) (0.80, 1.34) (0.80, 1.34)	Reference 1.02 1.24 1.05	– (0.94, 1.11) (1.01, 1.53) (0.90, 1.21)
Socially isolated	0.98	(0.90, 1.10)	0.98	(0.91, 1.06)
CHANGES IN HOSPITAL				
Delayed discharge	1.00	(0.98, 1.01)	1.01	(0.99, 1.01)
Medical obstacle to discharge	1.01	(1.01, 1.02)	1.01	(1.01, 1.02)
Change in body weight in hospital Stable Decrease Increase	Reference 1.07 1.17	– (0.91, 1.22) (1.02, 1.33)	Reference 1.03 1.00	– (0.93, 1.15) (0.90, 1.13)
Change in Katz ADL in hospital Stable Worse Better	Reference 1.16 1.01	– (0.99, 1.36) (0.92, 1.12)	Reference 1.03 0.94	– (0.90, 1.16) (0.88, 1.03)

(Continued)

Clinical Interventions in Aging downloaded from https://www.dovepress.com/ by 185.39.110.34 on 29-Oct-2021
For personal use only.

considered that the duration of each hospital readmission was negligible relative to the risk of subsequent hospital readmission. This might have been an overly simple assumption because the length of stay has been linked to the risk of readmission.² However, we included the length of the index hospital stay in the model and divided it into time with a medical obstacle to discharge and late discharge. Thirdly, we were unable to account for all comorbidities in detail or for all acute or new diagnosis at the time of the index hospitalization. Such a level of detail might have allowed us to identify pathological situations at higher risk of death or hospital readmission. However, we used a comorbidity score that has been validated in geriatrics^{17,32} and that can be used in routine practice. Furthermore, there is no validated classification or scoring method for acute pathologies in geriatrics. We therefore proposed a simple 5-stage classification (delayed discharge, medical obstacle to discharge, community-acquired infection, hospital-acquired infection, palliative care) that was associated with hospital readmission and death. Such a classification would deserve to be tested and validated in other studies. Lastly, the presence of potentially inappropriate medications or potential medication omissions on admission to the hospital were recently associated with HR and death³³ but were not collected in our cohort. Polypharmacy has been strongly associated with PIMs and PPOs but polypharmacy was significantly associated with hospital readmission only in our study.

Conclusions

Hospital readmission is the primary risk factor for further hospital readmission and for death in older adults discharged from an AGU. Taken as a whole, our present results suggest that studies of hospital readmission or death among older patients should include (i) all hospital readmissions, (ii) a sufficiently long follow-up period, and (iii) a simultaneous analyses of the two outcomes.

Abbreviations

ADL, activities of daily living; AGU, acute geriatric unit; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RR, relative risk; SD, standard deviation.

Acknowledgments

We thank all the physicians who helped to recruit patients in the centres (Lille University Hospital, Saint Philibert Hospital, Amiens-Picardie University Hospital, Caen University Hospital, and Saint Quentin General Hospital.

We thank David Fraser PhD (Biotech Communication SARL, Ploudalmézeau, France) for copy-editing assistance.

Funding

The DAMAGE cohort study is funded by the French government's inter-regional hospital-based clinical research programme (reference: PHRC I 13-097).

Disclosure

Professor Jean-Baptiste Beuscart reports grants from French government's inter-regional hospital-based clinical research programme, during the conduct of the study. The authors report no other conflicts of interest in this work.

References

- Lanièce I, Couturier P, Dramé M, et al. Incidence and main factors associated with early unplanned hospital readmission among French medical inpatients aged 75 and over admitted through emergency units. *Age Ageing*. 2008;37(4):416–422. doi:10.1093/ageing/afn093
- Garcia-Perez L, Linertova R, Lorenzo-Riera A, Vázquez-Díaz JR, Duque-Gonzalez B, Sarria-Santamera A. Risk factors for hospital readmissions in elderly patients: a systematic review. *QJM*. 2011;104(8):639–651. doi:10.1093/qjmed/hcr070
- Sharma Y, Miller M, Kaambwa B, et al. Malnutrition and its association with readmission and death within 7 days and 8–180 days postdischarge in older patients: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018443.
- Lau D, Padwal RS, Majumdar SR, et al. Patient-Reported Discharge Readiness and 30-Day Risk of Readmission or Death: a Prospective Cohort Study. *Am J Med*. 2016;129(1):89–95. doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.018
- Gauthier J, Kisteman JP, Chapalain F, Texier A, Manckoundia P. Réhospitalisation précoce des personnes âgées d'au moins 75 ans admises dans un service de médecine polyvalente post-urgence: taux et facteurs prédictifs. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(8):521–528.
- Franchi C, Nobili A, Mari D, et al. Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):45–51. doi:10.1016/j.ejim.2012.10.005
- Dramé M, Lang PO, Novella J-L, et al. Six-month outcome of elderly people hospitalized via the emergency department: the SAFES cohort. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2012;60(3):189–196.
- Sganga F, Landi F, Volpato S, et al. Predictors of rehospitalization among older adults: results of the CRIME Study: predictors of rehospitalization. *Geriatr Gerontol Int*. 2016. doi:10.1111/ggi.12938
- Crane SJ, Tung EE, Hanson GJ, Cha S, Chaudhry R, Takahashi PY. Use of an electronic administrative database to identify older community dwelling adults at high-risk for hospitalization or emergency department visits: the elders risk assessment index. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:338. doi:10.1186/1472-6963-10-338
- Rosted E, Schultz M, Sanders S. Frailty and polypharmacy in elderly patients are associated with a high readmission risk. *Dan Med J*. 2016;63(9):548.
- Masnoon N, Kalisch Ellett L, Shakib S, Caughey GE. Predictors of Mortality in the Older Population: the Role of Polypharmacy and Other Medication and Chronic Disease-Related Factors. *Drugs Aging*. 2020;37(10):767. doi:10.1007/s40266-020-00794-7
- Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L. Regression Analysis of Multivariate Incomplete Failure Time Data by Modeling Marginal Distributions. *J Am Stat Assoc*. 1989;84(408):1065–1073. doi:10.1080/01621459.1989.10478873

13. Visade F, Babykina G, Lamer A, et al. Importance of previous hospital stays on the risk of hospital re-admission in older adults: a real-life analysis of the PAERPA study population. *Age Ageing*. 2021;50(1):141–146. doi:10.1093/ageing/afaa139
14. Becker C, Zumbunn S, Beck K, et al. Interventions to Improve Communication at Hospital Discharge and Rates of Readmission: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2119346. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.19346
15. Bemtsen GKR, Dalbakk M, Hurley JS, et al. Person-centred, integrated and pro-active care for multi-morbid elderly with advanced care needs: a propensity score-matched controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):682. doi:10.1186/s12913-019-4397-2
16. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR; ACMEPLUS Project. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age Ageing*. 2004;33(2):110–115. doi:10.1093/ageing/afh036
17. 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):373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
18. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in Development of the Index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1Part 1):20–30. doi:10.1093/geront/10.1_Part_1.20
19. Zhang Z, Reinkainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med*. 2018;6(7):121. doi:10.21037/atm.2018.02.12
20. Therneau TM, Grambsch PM, Fleming TR. Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika*. 1990;77(1):147–160. doi:10.1093/biomet/77.1.147
21. Wood AM, White IR, Royston P. How should variable selection be performed with multiply imputed data? *Stat Med*. 2008;27(17):3227–3246. doi:10.1002/sim.3177
22. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. Hoboken NJ: Wiley-Interscience; 2004. 287. Wiley classics library.
23. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3). doi:10.18637/jss.v045.i03
24. Heller G. A measure of explained risk in the proportional hazards model. *Biostat Oxf Engl*. 2012;13(2):315–325.
25. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>. Accessed October 22, 2021.
26. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389–2430. doi:10.1002/sim.2712
27. Heijnsdijk EAM, Csanádi M, Gini A, et al. All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials: a review and modeling study. *Cancer Med*. 2019;8(13):6127–6138. doi:10.1002/cam4.2476
28. Seguchi M, Sakakura K, Tsukui T, et al. Determinants of In-Hospital Death Among the Very Elderly with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J*. 2020;61(5):879–887. doi:10.1536/ihj.20-165
29. Lum HD, Studenski SA, Degenholtz HB, Hardy SE. Early Hospital Readmission is a Predictor of One-Year Mortality in Community-Dwelling Older Medicare Beneficiaries. *J Gen Intern Med*. 2012;27(11):1467–1474. doi:10.1007/s11606-012-2116-3
30. Cunha Ferré MF, Gallo Acosta CM, Dawidowski AR, Semilosa MB, Scozzafava SM, Saimovici JM. 72-hour hospital readmission of older people after hospital discharge with home care services. *Home Health Care Serv Q*. 2019;38(3):153–161. doi:10.1080/01621424.2019.1616024
31. Choi Y-H, Jacquemin-Gadga H, Król A, Parfrey P, Briollais L, Rondeau V. Joint nested frailty models for clustered recurrent and terminal events: an application to colonoscopy screening visits and colorectal cancer risks in Lynch Syndrome families. *Stat Methods Med Res*. 2020;29(5):1466–1479. doi:10.1177/0962280219863076
32. Novella A, Elli C, Tettamanzi M, et al. Comparison between drug therapy-based comorbidity indices and the Charlson Comorbidity Index for the detection of severe multimorbidity in older subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(7):1929–1935. doi:10.1007/s40520-020-01706-w
33. Thomas RE, Nguyen LT, Jackson D, Naugler C. Potentially Inappropriate Prescribing and Potential Prescribing Omissions in 82,935 Older Hospitalised Adults: association with Hospital Readmission and Mortality within Six Months. *Geriatrics*. 2020;5(2):37. doi:10.3390/geriatrics5020037

Clinical Interventions in Aging

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, CAS, Scopus and the Elsevier

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

Dovepress

Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

