

# COMPLEMENTS A JOINDRE

## AU DEPOT DU SUJET DE THESE

### INTITULE DE LA THESE

---

#### PREDICTION DES READMISSIONS PRECOCES APRES HOSPITALISATION POUR INFECTION BACTERIENNE AIGÜE

### PROBLEMATIQUE SCIENTIFIQUE GENERALE

---

Le sepsis est défini comme un dysfonctionnement d'organe potentiellement mortel causé par une dérégulation de la réponse de l'hôte à l'infection (Singer et al., 2016). Il est associé à une lourde morbi-mortalité à travers le monde avec plus de 11 millions de décès annuel, en majorité dans le pays à bas revenu (Rudd et al., 2020). Cependant, au sein des pays à haut revenu, son fardeau est conséquent. Une réduction progressive de la mortalité intra-hospitalière a été observée au cours des dernières années (Prescott et al., 2024). Cette tendance s'est toutefois accompagnée de l'augmentation du nombre de patients survivant à un épisode de sepsis, et donc exposés à des complications majeures à long terme.

Ainsi, au-delà de l'épisode incident, le sepsis est associé à des conséquences à long terme importante avec un risque accru de détérioration de l'état de santé et de réadmission hospitalière et mortalité dans les jours à années suivant la résolution de l'épisode (Prescott and Angus, 2018). On estime que près de 25% des réadmissions hospitalières, surviennent dans les 5 jours et la moitié dans les 2 semaines suivant l'épisode initial (Gadre et al., 2019). A elles seules, elles représentent la principale cause de réadmission hospitalière et de ses coûts associés en comparaison aux autres causes médicales, respectivement 12% et 14% (Mayr et al., 2017). De plus, ces réadmissions précoces (avant 30 jours) sont associées à une morbidité (incluant une durée de séjour prolongée et des coûts associés) et une mortalité accrue (Dharmarajan et al., 2013 ; Krumholz et al., 2013 ; Chang et al., 2015). Elle concerne environ 5 à 9% de l'ensemble des patients réhospitalisés (Shankar-Hari, 2020). Si de nombreux facteurs de risques peuvent intervenir dans le taux de réadmission, particulièrement liés à l'âge et aux pathologies associées (Kansagara et al., 2011; Krumholz et al., 2017 ; Allison et al., 2014), des facteurs extérieurs peuvent également y concourir. Parmi ces facteurs, on peut citer une pression accrue sur les capacités hospitalières et un taux d'occupation des lits élevé (Valley et al., 2023 ; Ofoma et al., 2020), comme cela est fréquemment observé lors des périodes épidémiques hivernales. Également, une disponibilité réduite des ressources humaines, en particulier durant les périodes de congés ou les week-ends, peut altérer la

qualité de la prise en charge (Shih et al., 2016). Ainsi, une part de de ces réadmissions hospitalières est probablement évitable (Goldfield et al., 2008 ; Krumholz et al., 2008-<https://www.cms.gov/>) et il a été ainsi suggéré que ce taux de réadmission pouvait être utilisé comme marqueur de la qualité des soins (Auerbach et al., 2016 ; Hansen et al., 2013 ; Khera et al., 2018). Plus concrètement, disposer d'un modèle permettant de prédire la probabilité de réadmission pourrait fournir au praticien une aide à la décision de sortie d'un malade lorsqu'elle est envisagée et/ou à la prise en charge dans les suites immédiates post-hospitalisation (i.e. suivi et consultation précoce post-hospitalisation, rééducation, etc.) dans le but d'une réduction de son impact sur le système de santé et des coût conséquent que cela engendre (Prescott and Angus, 2018).

Ce projet s'intéressera à une pathologie spécifique, la pathologie infectieuse aigue d'origine bactérienne qui représente de loin la principale cause de sepsis, particulièrement dans les formes graves (Vincent et al., 2009). Une meilleure prise en charge initiale pourrait non seulement être associée à une réduction de la mortalité (Kahn et al., 2019), mais également à une diminution des hospitalisations potentiellement évitables (Prescott et al., 2015). Ces éléments soulignent l'importance de considérer les réadmissions précoces comme un indicateur pertinent de la qualité des soins dans ce contexte. Ceci permettra en outre d'analyser le rôle potentiel de la résistance aux anti-infectieux sur le taux de réadmission, ce dernier point étant un indicateur également potentiellement associé à la réadmission hospitalière (Porat et al., 2021). On s'intéressera particulièrement spécifiquement au sous-groupe de patients les plus graves, transférés en réanimation, pour lesquels la réadmission précoce (d'un service d'aval avec retour en réanimation) peut être un marqueur de la survenue de complications aggravant le pronostic (Ponzoni et al., 2017). L'identification des admissions potentiellement évitables permettront de comparer pour une période donnée les taux de réadmission observés et estimés par le modèle et par-delà identifier les structures pour lesquelles le gain serait important.

Ce projet se fera sous la direction de Laurence Watier ([laurence.watier@pasteur.fr](mailto:laurence.watier@pasteur.fr)), la co-direction d'Ismaïl Ahmed ([ismail.ahmed@inserm.fr](mailto:ismail.ahmed@inserm.fr)) (HDR en 2025-2026) et en étroite collaboration avec le Pr Christian Brun-Buisson (éméritus) ancien chef de la réanimation à l'hôpital H. Mondor et le Dr Alexandre Sabaté-Elabbadi, pneumologue et réanimateur, hôpital Tenon. Laurence Watier travaille de longue date avec le Pr Brun-Buisson et elle encadre la thèse du Dr Alexandre Sabaté-Elabbadi (soutenance fin 2025).

## OBJECTIFS SCIENTIFIQUES DE LA THESE

---

- 1) Développer et évaluer un algorithme de prédiction des réhospitalisations suivant une première hospitalisation pour infection aiguë.
- 2) Développer et évaluer un algorithme de prédiction spécifique aux réadmissions précoces en réanimation suivant une première admission en réanimation durant une hospitalisation pour infection bactérienne aiguë.
- 3) Estimer la proportion de réhospitalisations évitables.

## TRAVAUX PROJETES - METHODES & MOYENS

---

## Source de données et sélection de la population

Les données mobilisées dans le cadre de ce projet seront issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de l'Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation (ATIH). Leur accès est immédiat en raison de l'accès permanent de l'Inserm au SNDS.

Toutes les informations disponibles sur les séjours hospitaliers et les patients seront nécessaires : numéro finess géographique, dates de soins, types d'unité, durée de séjour, actes réalisés, codes CCAM, délivrance de médicaments inscrits sur la liste en sus, modes d'entrée et de sortie, etc.

Population cible : Séjours « incidents » pour infection bactérienne aiguë (12 sites infectieux) chez des patients adultes se terminant entre le 01/01/2022 et le 31/12/2025 dans le PMSI-MCO. Une liste de plus de 800 codes CIM-10 sont à rechercher en diagnostic principal ou relié (Opatowski et al., 2019). La taille de la population attendue est ~750 000 séjours par an ; soit ~ 90 000 réadmissions par an.

Une période de 3 ans antérieure au séjour index (01/01/2018-31/12/2021) pour les différents champs des PMSI (MCO, SSR, HAD) sera nécessaire pour le projet. L'année 2021 est nécessaire pour ne retenir que les séjours « incidents » (wash out de 12 mois dans le PMSI-MCO). Les années 2018-2021 permettront d'utiliser potentiellement les hospitalisations antérieures au séjour index dans le modèle prédictif. Une période prospective de 1 mois est nécessaire afin d'identifier les réadmissions à 30 jours pour l'objectif 1.

## Première partie : Développer et évaluer un algorithme de prédiction des réhospitalisations suivant une première hospitalisation pour infection bactérienne aigüe.

### Méthode statistique

Modèle prédictif (Artetxe et al., 2018) : L'algorithme utilisera les données PMSI du patient, du séjour index et des séjours antérieurs et des variables *proxy* de la pression extérieure pour prédire le risque de réadmission ce qui permettra de proposer des actions pour réduire les réadmissions évitables. Une étape de sélection des données se fera en amont pour identifier celles effectivement utilisées pour la prédiction. En fonction de ce nombre de prédicteurs potentiels, le modèle sera construit soit à partir d'une régression logistique multiple soit à partir d'une régression logistique pénalisée Lasso qui permet de faire de la sélection de variables. Nous pourrions évaluer la pertinence de construire des modèles spécifiques à différentes classes d'âge. Les modèles seront calibrés et évalués par validation interne au moyen d'une procédure bootstrap. La capacité de discrimination sera évaluée par le calcul d'aire sous la courbe ROC (AUROC). Ces modèles pourront ensuite être évalués par validation externe à partir des données 2026 du PMSI.

Impact de la résistance bactérienne sur la réadmission.

## Deuxième partie : Développer et évaluer un algorithme de prédiction des réadmissions précoces en réanimation suivant une première admission en réanimation durant une hospitalisation pour infection bactérienne aigüe.

On s'intéressera ici spécifiquement au sous-groupe de patients les plus graves, admis ou transférés en réanimation lors de l'hospitalisation index, pour lesquels la réadmission précoce (d'un service d'aval avec retour en réanimation) peut être un marqueur de la survenue de complications aggravant le pronostic.

### Sélection de la population

Séjours « incidents » pour infection bactérienne aigüe avec passage en réanimation chez des patients adultes se terminant entre le 01/01/2022 et le 31/12/2024 dans le PMSI-MCO.

Effectif attendu : 75 000 séjours par an ; soit 7 500 réadmissions précoces.

### Méthode statistique

On se focalisera sur les réadmissions lors du même séjour hospitalier survenant dans les 3 jours à 7 jours après la sortie de réanimation mais aussi sur les réadmissions à 30 jours (Goodwin et al., 2018; Mayr et al., 2017 ; Weinreich et al., 2017 ; Brown et al., 2012). Les algorithmes utiliseront l'ensemble des données PMSI disponibles (patient, parcours patient, actes, etc.).

## Troisième partie : Estimer la proportion de réhospitalisations évitables.

### Méthode statistique

Les réadmissions potentiellement évitables (RPE) peuvent être définies par un ensemble de critères diagnostiques/cliniques pouvant se comparer au séjour initial (Goldfield et al., 2008 ; Krumholz et al., 2008- <https://www.cms.gov/>). Ce point crucial mobilisera l'expertise médicale afin d'établir une cartographie des principales RPE attendues dans le cadre des pathologies infectieuses.

Estimations des taux attendus par structure hospitalière et identifications des structures pour lesquelles l'algorithme est utile.

### Résultats attendus

Les réadmissions précoces et non-programmées après une hospitalisation sont associées à une morbidité et une mortalité accrue (Krumholz et al., 2013). Une part des réadmissions précoces et non-programmées serait évitable (<30%) (Dharmarajan et al., 2013 ; Kansagara et al., 2011 ; Jencks et al., 2009). L'identification de facteurs associés, d'une meilleure organisation du parcours de santé et de la coordination des soins hôpital-ville devrait permettre de la réduire. Ainsi, aux USA, le taux de réadmissions précoces et non-programmées pour des pathologies ciblées fait partie des critères d'évaluation de la qualité de la prise en charge hospitalière et, des taux supérieurs à ceux attendus (selon un algorithme de codage) entraînent une sanction financière (Krumholz et al., 2008- <https://www.cms.gov/> ; Khera et al., 2018 ; Desai et al., 2016). La majorité des réadmissions précoces et non-programmées survient dans les 8 à 15 premiers jours. Les patients atteints de sepsis semblent avoir le taux le plus élevé (Goodwin et al., 2018 ; Mayr et al., 2017). Il n'existe pas d'étude en France de cette problématique et le développement de modèles prédictifs pourrait permettre, s'ils s'avèrent performants, d'implémenter des stratégies de prévention adaptées au contexte hospitalier français.

## CALENDRIER PREVISIONNEL DES TRAVAUX ET DES PUBLICATIONS

---

Chaque objectif fera l'objet d'un article scientifique pour lequel le doctorant sera signataire en 1<sup>ère</sup> position.

### Calendrier prévisionnel de la thèse

- Novembre 2025 – octobre 2026
  - Revue de la littérature.
  - Partie 1 : Modèle prédictif de la réhospitalisation après un séjour pour infection bactérienne aigüe.
  - Rédaction d'un premier article.
- Novembre 2026 – octobre 2027
  - Partie 2 : Focus sur les patients les plus graves - Modèle prédictif de la réadmission en réanimation.
  - Rédaction d'un deuxième article scientifique.
- Novembre 2027 – avril 2028
  - Partie 3 : Estimation des réhospitalisations potentiellement évitables.
- Mai 2028 – Juillet 2028

**Annexe à la demande d'admission  
sur ADUM**



- Poursuite partie 3.
- Rédaction du manuscrit de thèse.
- Juillet 2028 – Octobre 2028
  - Rédaction d'un troisième article scientifique.
- Fin Octobre 2027 : Soutenance de thèse

## Références

- Allison GM et al. Prediction model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(6):812-9.
- Artetxe A, Beristain A, and Grana M. Predictive models for hospital readmission risk: A systematic review of methods. *Computer methods and programs in biomedicine*, 164:49–64, 2018.
- Auerbach AD et al. Preventability and Causes of Readmissions in a National Cohort of General Medicine Patient. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176 (4), 484-93.
- Brown SES et al. The Epidemiology of Intensive Care Unit Readmissions in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 185 (9), 955-64.
- Chang DW, Tseng CH, Shapiro MF. Rehospitalizations Following Sepsis: Common and Costly. *Crit Care Med*. 2015 Oct;43(10):2085-93.
- Desai NR et al. Association Between Hospital Penalty Status Under the Hospital Readmission Reduction Program and Readmission Rates for Target and Nontarget Conditions *JAMA*, 2016; 316 (24), 2647-2656.
- Dharmarajan K et al. Diagnosis and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 2013; 309: 355-63.
- Gadre et al. Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Sepsis. *Chest*. 2019 Mar;155(3):483-490.
- Goldfield NI et al. Identifying Potentially Preventable Readmissions. *Health Care Financing Review* 2008; 30(1):75-91.
- Goodwin AJ et Ford DW. Readmissions among sepsis survivors: risk factors and prevention. *Clin Pulm Med* 2018; 25(3): 79-83.
- Hansen LO et al. Project BOOST: Effectiveness of a Multihospital Effort to Reduce Rehospitalization *J Hosp Med* 2013 ; 8 (8), 421-7.
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1418-28.
- Kahn et al. Association Between State-Mandated Protocolized Sepsis Care and In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis. *JAMA*. 2019 Jul 16;322(3):240-250.
- Kansagara D et al. Risk prediction models for hospital readmission. A systematic review. *JAMA* 2011; 306 (15): 1688-98.
- Khera R et al. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program with Mortality During and After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia. *JAMA Netw Open*, 2018 ; 1 (5), e182777.
- Krumholz HM et al. Yale New Haven Hospital center for Outcomes research et Evaluation. Hospital 30-day pneumonia readmission measure. 2008. <https://www.cms.gov/>
- Krumholz HM et al. Relationships between hospital readmission and mortality rates for patients hospitalized with acute myocardial infarction, heart failure, or pneumonia. *JAMA* 2013;309 (6): 587-93.

Krumholz HM et al. Hospital-Readmission Risk - Isolating Hospital Effects From Patient Effects. *N Engl J Med* 2017 ; 377 (11), 1055-1064.

Mayr FB et al. Proportion and cost of unplanned 30-day readmission after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA* 2017; 317(5): 530-31.

Ofama et al. Associations between hospital occupancy, intensive care unit transfer delay and hospital mortality. *J Crit Care*. 2020 Aug;58:48-55.

Opatowski M *et al* (2019). Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. *Epidemiology and Infection* 147, e144, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000402>.

Ponzoni et al. Readmission to the Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors, Resource Use, and Outcomes. A Retrospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Aug;14(8):1312-1319.

Porat et al. Predictors of Readmission Following Discharge of Patients With Gram-Negative Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jul 12;8(8):ofab373.

Prescott et al. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA*. 2015 Mar 10;313(10):1055-7.

Prescott HC, Angus DC. Postsepsis Morbidity. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):91.

Prescott et al. Temporal Trends in Mortality of Critically Ill Patients with Sepsis in the United Kingdom, 1988-2019. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Mar 1;209(5):507-516.

Rudd et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211.

Shankar-Hari et al. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):619-636.

Shih et al. Association of weekend effect with early mortality in severe sepsis patients over time. *J Infect*. 2017 Apr;74(4):345-351.

Singer et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 February 23; 315(8): 801–810.

Valley et al. Hospital factors that influence ICU admission decision-making: a qualitative study of eight hospitals. *Intensive Care Med*. 2023 May;49(5):505-516.

Vincent et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.

Weinreich MA et al. Sepsis at a Safety Net Hospital: Risk Factors Associated With 30-Day Readmission. *J Intensive Care Med*. 2017; 34: 1017-22.