



HAL
open science

Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé

Marion Opatowski

► **To cite this version:**

Marion Opatowski. Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR006 . tel-03149679

HAL Id: tel-03149679

<https://theses.hal.science/tel-03149679>

Submitted on 23 Feb 2021

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.

Résistance bactérienne aux antibiotiques,
apport du système national des données de
santé

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : santé publique - épidémiologie
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif,
France
Réfèrent : Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 4/11/2020, par

Marion OPATOWSKI

Composition du Jury

Laurence MEYER PU-PH, Université Paris-Sud (Paris Saclay)	Présidente
Antoine DUCLOS PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur
Agnès LEFORT PU-PH, Université de Paris	Rapporteur
Jean BOUYER DR Inserm, Université Paris-Sud (Paris Saclay)	Examineur
Valérie BRIAND DR IRD, Université de Bordeaux	Examinatrice
Cécile DROZ-PERROTEAU PhD, Université de Bordeaux	Examinatrice
Laurence WATIER CR Inserm, UVSQ (Paris Saclay)	Directrice de thèse
Philippe TUPPIN MD, PhD, Cnam	Co-Directeur de thèse

Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, Santé Publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : santé publique - épidémiologie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France

Référent : Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 4/11/2020, par

Marion OPATOWSKI

Composition du Jury

Laurence MEYER

PU-PH, Université Paris-Sud (Paris Saclay)

Présidente

Antoine DUCLOS

PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1

Rapporteur

Agnès LEFORT

PU-PH, Université de Paris

Rapporteur

Jean BOUYER

DR Inserm, Université Paris-Sud (Paris Saclay)

Examineur

Valérie BRIAND

DR IRD, Université de Bordeaux

Examinatrice

Cécile DROZ-PERROTEAU

PhD, Université de Bordeaux

Examinatrice

Laurence WATIER

CR Inserm, UVSQ (Paris Saclay)

Directrice de thèse

Philippe TUPPIN

MD, PhD, Cnam

Co-Directeur de thèse

Remerciements

En premier lieu, je souhaiterais remercier mes deux directeurs de thèse Laurence Watier et Philippe Tuppin. Merci Laurence pour la confiance que tu m'as accordée, pour ton soutien sans faille et ta grande disponibilité tant professionnellement qu'humainement. Merci Philippe pour tes conseils avisés. Tu m'auras grandement aidé à comprendre le fonctionnement du SNDS. Merci aussi pour ta bonne humeur, et tes nombreuses plaisanteries, qui ont rendu ce travail d'autant plus agréable.

Je voudrais aussi remercier Didier Guillemot pour m'avoir accueillie au sein son équipe de recherche. Il dirige une équipe exceptionnelle, dans laquelle j'ai pu m'imprégner des problématiques des maladies infectieuses, l'antibiorésistance, et la modélisation des transmissions des infections.

Je souhaiterais exprimer ma reconnaissance envers Christian Brun-Buisson pour tout le temps qu'il m'a accordé. Ses explications et conseils ont été indispensables à l'appréhension de l'antibiorésistance et à la compréhension des pratiques médicales. De même, un grand merci à Aurélien Dinh pour m'avoir initiée aux infections ostéo-articulaires et leur prise en charge, schémas à l'appui !

Je souhaiterais également remercier les autres collaborateurs du groupe de travail PhiBRA, Jérôme Salomon, Kristel Cosker et Grégoire de Lagasnerie pour leurs conseils précieux qui m'ont permis de guider ma réflexion. Les réunions PhiBRA resteront dans ma mémoire des assemblées studieuses mais joyeuses.

Je voudrais ensuite exprimer ma gratitude envers M. Antoine Duclos et Mme Agnès Lefort qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteur de ma thèse, ainsi que Jean Bouyer, Valérie Briand et Cécile Droz-Perroteau pour avoir accepté de faire partie du jury, et Laurence Meyer pour présider celui-ci.

Merci à Anne Perillat et à la Direction générale de la santé et le Ministère des solidarités et de la santé pour avoir soutenu le programme PhiBRA et sans qui ce travail de thèse n'aurait probablement pas existé. Je souhaiterais également remercier le Département Accès, Traitement et Analyse de la Donnée (DATAD) de la Direction de la stratégie, des études et des statistiques de la Cnam, anciennement DEMEX/MOISE, pour nous avoir fourni les données, et avoir toujours été réactif lors de questionnements ou difficultés quant aux extractions.

Merci à Mehdi, mon compagnon de thèse, ensemble dans le même bateau ! Merci pour nos nombreuses discussions sur le SNDS et l'implication d'une décision ou d'une autre, pour avoir partagé les doutes et joies : « Je n'ai plus accès au SNDS... », « Pourquoi on n'a pas les mêmes effectifs ? », « Ça marche !! ».

Merci à l'EMEA et l'équipe de Villejuif pour ces années passionnantes dans un environnement enjoué: Bich-Tram, Elisabeth, Anne, Annick, pour m'avoir accueillie avec bienveillance ; Pascale, Sylvie, Ismail, Emeline pour les discussions méthodologiques sur le SNDS ; Audrey, Mélanie, Jeanne, Juliette, Laura et Julien, pour avoir ambienté Montigny, les déjeuners et les soirées Star Wars ; Anna, Armya, Felix, Hanifa, David, Jonathan, Lénaïg, Lison, Paul, Rania, Salam, pour votre bonne humeur dans les bureaux de Pasteur, et les nombreuses discussions autour de gâteaux au chocolat.

Je souhaite aussi remercier Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles, Pierre-Yves Ancel, et toute l'équipe d'EPOPé pour m'avoir accueillie dans le monde de la recherche à la sortie de master et avoir fortement contribué à renforcer mon amour pour l'épidémiologie.

Merci à ma famille pour être toujours là, et pour votre soutien indéfectible. Lulla, qui m'a accueillie dans son environnement professionnel avec le sourire et qui m'a de nombreuses fois conseillée. C'était exceptionnel de travailler à tes côtés. Aller à Montigny m'a fait comprendre que le 16^{ème}, ce n'était pas si loin ! Noémie (toujours de bon conseil aussi), pour rester aussi proche malgré la distance : heureusement que les vacances et week-ends (trop rares) sont là pour remplacer nos soirées sportives hebdomadaires qui me manquent. Maman pour ta douceur, ta combativité, ton optimisme sur les épreuves de la vie. Merci à toutes les trois d'avoir relu ma thèse (en entier !) et de m'avoir fait répéter, même à 22h sur Zoom ! Merci à mes nièces, neveux, tantes, oncles, cousines pour m'envelopper d'un cocon de douceur.

Merci à toi papa, qui a toujours été une source d'inspiration. Merci pour ta ténacité. Ton sourire en toute circonstance. Ton humour. Merci pour ta générosité et ton amour.

Merci à mes amis, pour faire partie de ma vie : The Crew, pour les week-ends à la campagne, les goûters, brunch, et les soirées jeux ; Juju, Clem, Ju et Lini, pour les nombreux verres et restos ; Julia et Mathieu pour nos nuits de danse endiablées et nos soirées à refaire le monde. Moussa et Pana pour les retrouvailles après-conf.

Bien sûr, je n'oublie pas de rendre hommage aux mois de mars, avril et mai confinés chez nous, qui m'ont permis d'écrire cette thèse sans aucune autre distraction possible que les apéros visio !

Enfin merci à toi mon chou, qui rend ma vie facile et joyeuse. Je n'aurais pas pu imaginer meilleur partenaire d'aventures : grandes découvertes à l'autre bout du monde mais aussi plus simplement aller se doucher chez le voisin, apprendre à conduire, danser jusqu'à 5h du matin, s'endormir sur le canapé, se lever aux aurores pour la Tour 13 ou gagner à Pandemic.

Productions scientifiques

Article publié

Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016.

Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, De Lagasnerie G, Guillemot D, Salomon J, Brun-Buisson C and Watier L

Epidemiology and Infection 147, e144, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000402>

Articles soumis et en préparation

Risk factors for antibiotic resistance in patients hospitalized with urinary tract infection: A Matched Case-Control Study using the French health insurance database (SNDS).

Opatowski M, Brun-Buisson C, Touat M, Salomon J, Guillemot D, Tuppin P, Watier L (soumis)

Periprosthetic joint infection after primary artificial hip and knee joint replacements: impact of antimicrobial resistance on care pathways

Opatowski M, Tuppin P, Brun-Buisson C, Salomon J, Guillemot D, Dinh A, Watier L (en préparation)

Autres productions scientifiques en lien avec la thèse

A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case-Control Study

Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, Tuppin P, de Lagasnerie G, Watier L

Appl Health Econ Health Policy (2019) 17: 381. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0451-1>

Costs and Outcomes of 1-year post-discharge care trajectories of patients admitted with infection due to antibiotic-resistant bacteria.

Touat M, Brun-Buisson C, Opatowski M, Salomon J, Guillemot D, Tuppin P, de Lagasnerie G, Watier L (soumis)

Conférences

Communications orales

Apport du PMSI dans l'estimation du poids de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France.
Journée annuelle du Pole Ostéo-articulaire, juin 2018

Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, De Lagasnerie G, Guillemot D, Salomon J, Brun-Buisson C and Watier L

Facteurs de risque d'antibiorésistance chez les patients hospitalisés pour une infection des voies urinaires : une étude cas-témoins appariée à partir des données du SNDS. Journées EMOIS, mars 2020
Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, De Lagasnerie G, Guillemot D, Salomon J, Brun-Buisson C and Watier L

Communications affichées

Burden of Infections related to antibiotic resistant bacteria in France in 2015: results from the French Hospital Discharge Database. European Congress of Epidemiology, juillet 2018
Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, De Lagasnerie G, Guillemot D, Salomon J, Brun-Buisson C and Watier L

Autres valorisations

Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. La recherche montre en main, La méthode scientifique, France culture, Février 2019.
<https://www.franceculture.fr/emissions/la-recherche-montre-en-main/la-recherche-montre-en-main-du-mercredi-20-fevrier-2019>

Mise à disposition de Santé publique France de l'algorithme RéBA pour compléter les indicateurs actuellement disponibles en termes de suivi de l'épidémiologie de l'antibiorésistance en France, 2020.

Table des matières

Remerciements	5
Productions scientifiques	7
Table des matières	9
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux.....	13
Liste des abréviations	14
INTRODUCTION : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	16
1.1 Les antibiotiques	16
1.2 La résistance aux antibiotiques	18
1.3 Evolution de la résistance aux antibiotiques chez l’homme	21
1.4 Les données (de surveillance) disponibles en France en 2014	26
1.4.1 EARS-net	26
1.4.2 L’enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé.....	27
1.4.3 Les réseaux BMR-Raisin, ATB-Raisin et SPARES	27
1.4.4 La mission PRIMO	29
1.4.5 L’Observatoire national de l’épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques	29
1.1 Les bases médico-administratives : peu utilisées concernant la résistance	31
LES OBJECTIFS DE LA THESE.....	33
MATERIEL : LE SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE.....	34
2.1 La structure des bases	34
2.1.1 Le programme de médicalisation des systèmes d’information	35
2.1.2 Le Système National d’Informations Inter-Régimes de l’Assurance Maladie	37
2.1.3 La base des causes médicales de décès	39
2.2 Les spécificités des données du SNDS pour les études épidémiologiques	40
2.2.1 L’identification des patients et leur suivi	40
2.2.2 Les référentiels patients.....	43
2.2.3 Des données socio-économiques parcellaires	43
2.2.4 Des données cliniques absentes en ville	44
2.2.5 L’exposition médicamenteuse.....	45
2.2.6 D’autres données manquantes à l’hôpital	46
METHODES : LE SNDS ET L’ANTIBIORESISTANCE	48

3.1	L'antibiorésistance dans le SNDS.....	48
3.2	Le programme PhiBRA.....	49
3.3	L'identification des infections à bactéries résistantes	50
3.4	Trois analyses à partir du SNDS.....	54
3.4.1	Estimer l'ampleur de la pathologie	54
3.4.2	Rechercher les facteurs de risques.....	54
3.4.3	Etudier les conséquences d'une maladie.....	56
	ETAT DES LIEUX DE LA RESISTANCE EN FRANCE	59
4.1	Introduction.....	59
4.2	Matériel	62
4.2.1	La population d'étude	62
4.3	Méthodes	62
4.3.1	Extrapolation	62
4.3.2	Analyse statistiques.....	63
4.4	Résultats	64
4.4.1	Validations.....	64
4.4.2	Description des patients et des séjours	67
4.4.3	Description des infections	68
4.5	Discussion	73
	ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION D'UNE INFECTION A BACTERIES RESISTANTES : APPLICATION AUX INFECTIONS URINAIRES.....	76
5.1	Introduction.....	76
5.1.1	Les infections urinaires.....	76
5.1.2	Les études cas-témoins et la résistance	77
5.2	Matériel	78
5.3	Méthodes	79
5.3.1	Définitions des variables	79
5.3.2	Analyses.....	81
5.4	Résultats	82
5.4.1	Analyse descriptive.....	82
5.4.2	Analyse des facteurs de risque.....	85
5.5	Discussion	90
	ANALYSE DES PARCOURS DE SOINS : APPLICATION AUX INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES SUR PROTHESE.....	94
6.1	Introduction.....	94
6.2	Matériel	96

6.3	Méthodes	97
6.3.1	L'analyse de séquence.....	97
6.3.1.1	La composition des parcours.....	97
6.3.1.2	La comparaison des parcours individuels.....	99
6.3.1.3	La classification des séquences	102
6.3.2	L'analyse multinomiale.....	102
6.4	Résultats	103
6.4.1	Description de la population d'étude et de l'ensemble des parcours de soins	103
6.4.2	Description des parcours de soins types.....	107
6.4.3	Analyse multinomiale.....	117
6.5	Discussion	120
	DISCUSSION GENERALE	125
7.1	Les principaux résultats.....	125
7.2	Avantages et limites du SNDS.....	126
7.3	Perspectives.....	129
	CONCLUSION	131
	Références.....	132
	Annexes	152

Liste des figures

Figure 1.1 Principaux mécanismes d'action des antibiotiques	18
Figure 1.2 Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques	19
Figure 1.3 Evolution des taux de résistance pour les entérobactéries (A) et les staphylocoques dorés (B) - <i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i> - 2017	25
Figure 1.4 Nombre annuel de publication à partir de bases médico-administratives dans le domaine de la médecine cardio-vasculaire (4a) et dans le domaine orthopédique ^a (4b)	31
Figure 2.1 Schéma simplifié de la structure du SNDS.....	35
Figure 2.2 Schéma simplifié du PMSI MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique).....	37
Figure 2.3 Schéma simplifié de la structure du DCIR	39
Figure 2.4 Schéma de sélection des individus lors des extractions.....	42
Figure 3.1 Algorithme de sélection et recodage des séjours (Algorithme RéBA)	53
Figure 4.1 Méthodologie utilisée pour estimer le poids de l'antibiorésistance - étude Burden BMR..	60
Figure 4.2 Sélection des patients, constitution des groupes et extrapolation– France 2016.....	65
Figure 4.3 Site d'infection et taux de résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 134 858).....	68
Figure 4.4 Distribution des sites d'infection et des bactéries selon le nombre de séjours et du taux de résistance (tout type) – France, extrapolation 2016 (n = 1 134 858).....	71
Figure 5.1 Identification des infections urinaires incidentes hospitalisées – France 2015-2017	83
Figure 6.1 Exemple simplifié d'un parcours de soins	98
Figure 6.2 Exemple d'insertion - délétion et de substitution dans l'analyse de séquence.....	99
Figure 6.3 Identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse - France - 2014, 2015, 2016	104
Figure 6.4 Chronogramme du parcours de soins des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de la hanche ou du genou de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428).....	106
Figure 6.5 Moyenne du temps total passé dans chaque état en fonction du statut vital pour les patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de la hanche ou du genou de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)	107
Figure 6.6 Dendrogramme (A) et inertie (B) de la classification ascendante hiérarchique (N=4 428)	108
Figure 6.7 Représentation des parcours individuels et chronogrammes des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées pour 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)	111

Liste des tableaux

Tableau 1.1 Bactéries signalées comme prioritaires par l'organisation mondiale pour la santé - 2017	22
Tableau 1.2 : Sources de données sur la résistance bactérienne disponibles en France en 2014	30
Tableau 4.1 Taux de résistance parmi les prélèvements issus des bactériémies et des méningites, et comparaison avec les données de surveillance EARS-Net, en France en 2016	66
Tableau 4.2 Caractéristiques des patients et des séjours en fonction du statut de résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 134 858)	67
Tableau 4.3 Description des bactéries en fonction de la résistance et du taux de résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 134 858)	70
Tableau 4.4 : Distribution des sites d'infection les plus fréquents (>5%) pour les couples bactérie-résistance les plus fréquents – France, extrapolation 2016 (n=1 134 858)	72
Tableau 5.1 Caractéristiques des cas et témoins appariés, par type d'infection et sexe - France, 2014 - 2016.....	84
Tableau 5.2 Facteurs de risque d'acquérir une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle univariée	86
Tableau 5.3 Facteurs de risque d'acquérir une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle multivariée	87
Tableau 5.4 Association entre la dernière délivrance d'antibiotiques et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle multivariée	88
Tableau 5.5 Association entre les classes d'antibiotiques consommés et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle multivariée	90
Tableau 6.1 Algorithme d'identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse.....	96
Tableau 6.2 Attributs caractérisant les différents états.....	101
Tableau 6.3 Matrice de coûts de substitution dérivant de la méthode des attributs	101
Tableau 6.4 Description de la population ayant été hospitalisée pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de la hanche ou du genou - 2014-2016 (N=4 428)	105
Tableau 6.5 Description des soins et des patients ayant eu une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)	115
Tableau 6.6 Régression logistique multinomiale univariée, avec le parcours de soins « domicile » comme référence	118
Tableau 6.7 Régression logistique multinomiale multivariée, avec le parcours de soins « domicile » comme référence	119

Liste des abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

BCMD : Base de données statistiques relatives aux Causes Médicales de Décès

BGN : Bactérie à Gram Négatif

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

BLSE : Bêta-lactamase à Spectre Etendu

BMR : Bactérie Multi-Résistante

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDC : *Centers of Disease Control and Prevention*

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIM-10 : 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies

CIP : Code Identifiant de Présentation

Cnam : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRIOAC : Centres de Références des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

C3G : Céphalosporines de Troisième Génération

DCIR : Datamart Consommation Inter-Régime

DAS : Diagnostic Associé

DDJ : Dose Définie Journalière

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

EARS-net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

EBLSE : Entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à Spectre Etendu

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

ENP : Enquête Nationale de Prévalence

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

ECDC : *European Center for Disease Prevention and Control*

FINESS : Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux

GHM : Groupe Homogène de Malade

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAD : Hospitalisation à domicile
HAS : Haute autorité de santé
IAS : Infection Associée aux Soins
IOA : Infection Ostéo-Articulaire
IOAP : Infection Ostéo-Articulaire sur Prothèse
ISO : Infection sur Site Opératoire
IU : Infection des voies Urinaires
LBM : Laboratoires de Biologie Médicale
LPP : Liste des Produits et Prestations
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels
NIR et NIR_ANO : Numéro d'Inscription au Répertoire
OM : Optimal Matching
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds-ratio
PhiBRA : Programme de recherche *Public Health Impact of Bacterial Resistance to Antibiotics*
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SLM : Section Locale Mutualiste
SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SNDS : Système National des Données de Santé
SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
T2A : Tarification à l'Activité
USI : Unité de Soins Intensifs
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un enjeu de santé publique majeur. Elle est en augmentation depuis plusieurs décennies, engendrant des difficultés à traiter les patients. Elle entraîne une augmentation de la durée des soins et de la morbidité associée aux infections et peut remettre en cause le pronostic vital. De nombreux travaux s'intéressent à la résistance aux antibiotiques, mais peu se basent sur des données de vie réelles.

Le système national des données de santé (SNDS) est un ensemble de bases de données regroupant toutes les consommations remboursées en France. Il fournit un panel d'informations précises et variées. L'identification des résistances aux antibiotiques dans le SNDS à partir des résumés d'hospitalisation suscite un intérêt pour cette base de données, base encore inexploitée dans ce contexte.

Cette thèse a pour objectif principal de montrer comment le SNDS peut contribuer à l'amélioration des connaissances sur l'antibiorésistance, au travers de trois études dont les objectifs sont : estimer l'impact global de la résistance aux antibiotiques à l'hôpital en France ; identifier les facteurs de risque d'acquérir une infection à bactérie résistantes ; et mesurer les conséquences d'une infection à bactéries résistantes. Afin d'informer la communauté et faciliter les études ultérieures, les avantages et les limites de l'utilisation du SNDS dans ce contexte seront exposés.

1.1 Les antibiotiques

La découverte des antibiotiques a été une des grandes avancées médicales du 20^{ème} siècle. Associés à la vaccination, ils ont notamment contribué à réduire les grandes épidémies, en particulier dans les pays occidentaux. Ces molécules permettent de bloquer la croissance des bactéries ou de les détruire. Dans le premier cas elles sont appelées bactériostatiques, dans le deuxième cas bactéricides[1–3]. Les antibiotiques peuvent être des produits de synthèse, mais la plupart sont produits de façon naturelle par des microorganismes pour réguler leur croissance, ou lorsqu'ils sont soumis à des conditions particulières.

Les propriétés bactériostatiques ou bactéricides des antibiotiques proviennent de leur capacité à bloquer une étape d'un mécanisme essentiel à la multiplication ou à la survie des bactéries. Pour cela,

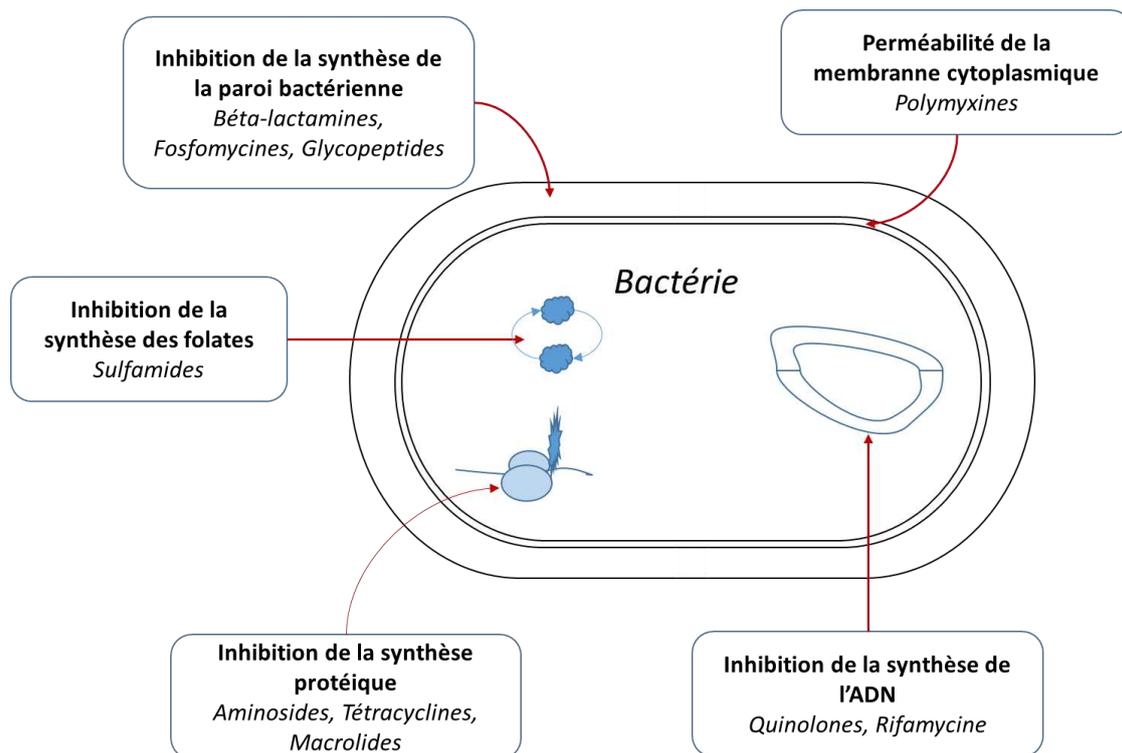
ils visent une cible spécifique de la cellule bactérienne, présentant ainsi une toxicité sélective, c'est-à-dire, qu'aux doses utilisées, ils n'affectent que certaines bactéries et non pas l'hôte infecté.

La classification des antibiotiques peut se faire selon leur origine (naturelle ou de synthèse), leur mécanisme d'action sur la bactérie, leur spectre d'activité¹ ou encore leur nature chimique. Les principaux mécanismes d'action que l'on peut rencontrer diffèrent selon la molécule considérée. Ainsi, les antibiotiques peuvent agir, entre autre, sur : (1) la paroi bactérienne ; (2) la membrane interne ; (3) le génome bactérien ; (4) la synthèse protéique ; ou (5) la synthèse des folates (Figure 1.1).

- (1) Certains antibiotiques bloquent la synthèse d'éléments de la paroi bactérienne, dont le rôle est de maintenir la pression osmotique et protéger la bactérie du monde extérieur. La membrane de la cellule est alors fragilisée, et la lyse bactérienne survient. Ce blocage confère une activité bactéricide. Ce mécanisme entre en jeu pour les bêta-lactamines, comme les pénicillines ou les céphalosporines, la fosfomycine, ou encore les glycopeptides, comme la vancomycine.
- (2) D'autres agissent sur l'intégrité de la membrane plasmique de la bactérie, qui permet de retenir les éléments nécessaires à sa survie dans le cytoplasme, et de maintenir un gradient chimio-osmotique. Les antibiotiques peuvent agir sur cette membrane de deux façons : en désorganisant sa structure, ou en formant un canal dans la membrane, entraînant la fuite des composés cellulaires. On retrouve ce procédé chez les polymyxines par exemple.
- (3) Les antibiotiques peuvent aussi bloquer la réplication de l'ADN bactérien ou la transcription de l'ADN en ARN, suivant différents mécanismes. Pour cela, ils doivent pénétrer dans la cellule et interrompre un élément de la chaîne de réplication. Ce processus concerne les quinolones ou la rifamycine.
- (4) D'autres inhibent la synthèse des protéines, essentielle à la survie de la cellule. L'antibiotique pénètre dans la cellule, et bloque le ribosome bactérien, structure du cytoplasme nécessaire à la synthèse des protéines. De nombreux antibiotiques fréquemment utilisés ont pour cible le ribosome, comme les aminosides, les cyclines, ou les macrolides.
- (5) Enfin, certains antibiotiques inhibent la synthèse des folates, éléments essentiels à la formation de constituants nécessaires à la survie cellulaire : lipides, acides aminés, nucléotides. Ce mécanisme concerne les sulfamides par exemple.

¹ Spectre d'activité d'un antibiotique : de façon générale, la liste des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif.

Figure 1.1 Principaux mécanismes d'action des antibiotiques



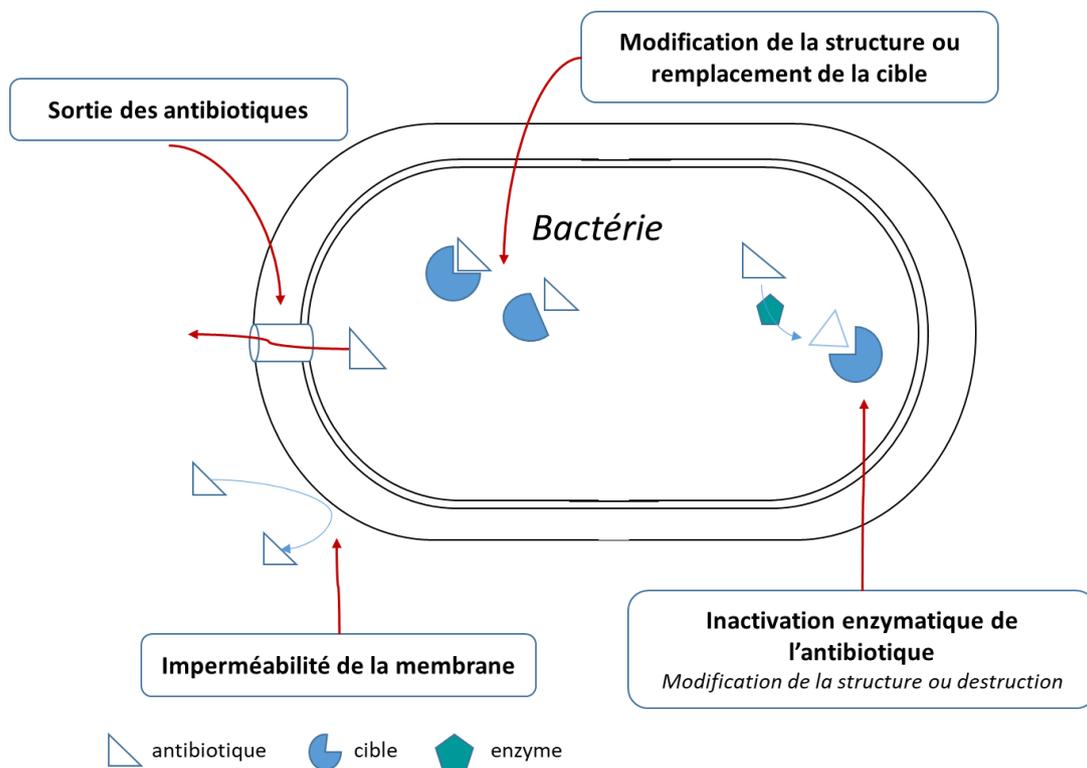
1.2 La résistance aux antibiotiques

Au milieu du siècle dernier, la production des antibiotiques par les firmes pharmaceutiques va permettre de traiter de façon généralisée de nombreuses infections. La remarquable efficacité des antibiotiques a été accompagnée d'une forte utilisation en médecine humaine et animale au cours des décennies suivantes. Plus récemment, il a été estimé que leur consommation en médecine humaine avait augmenté de 40% entre 2000 et 2010 dans le monde[4–7]. Une conséquence de cet usage massif a été une augmentation de la résistance des bactéries à ces médicaments dans le monde.

On définit la résistance aux antibiotiques d'une bactérie comme l'absence d'effet d'un antibiotique pour lequel l'espèce bactérienne est naturellement sensible, c'est-à-dire pour laquelle on attend un effet thérapeutique lors d'un traitement à dose habituelle par voie générale[1–3]. Le phénomène de résistance aux traitements n'est pas spécifique aux bactéries et aux antibiotiques. Des résistances sont observées chez les virus, les champignons, ou même dans les cellules humaines, dans le cas des traitements contre le cancer ou le diabète. De nombreux mécanismes entrent en jeu dans ce phénomène. Concernant les bactéries résistantes aux antibiotiques, plusieurs processus ont été mis

en évidence[2,8] (Figure 1.2). Dans certains cas, la structure de la cible de l'antibiotique est modifiée, réduisant l'affinité de l'antibiotique avec celle-ci. Dans d'autres, c'est la surexpression du gène de la molécule cible, augmentant sa production, qui permet de dépasser la capacité d'action de l'antibiotique et de maintenir suffisamment d'activité pour se développer. Certains mécanismes de résistance impliquent une diminution de l'accès à la cible bactérienne, par la réduction de la perméabilité membranaire (modification de la structure des porines ou réduction de leur nombre par exemple), ou par la production de pompes à efflux qui larguent l'antibiotique hors de la bactérie. Enfin, certaines bactéries agissent directement sur les antibiotiques, en les inhibant à l'aide d'une enzyme, comme les bêta-lactamases ou les carbapénemases.

Figure 1.2 Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques



Lorsque ces mécanismes ne sont pas présents naturellement chez une espèce bactérienne, la résistance peut provenir de l'acquisition de nouveaux gènes de résistance, phénomène qui peut survenir de deux façons : par transfert vertical (descendance) ou horizontal (transfert d'une bactérie à une autre). Dans le cadre d'un transfert vertical, les gènes de la bactérie peuvent avoir muté, au niveau d'un emplacement génomique stratégique, entraînant une modification de structure ou une

modulation d'expression d'une molécule, la molécule cible par exemple. Ces gènes seront ensuite répliqués lors de la division cellulaire, et conservé par les deux cellules filles. Dans le cadre d'un transfert horizontal, la bactérie peut acquérir un ou plusieurs gènes de résistance *via* des éléments transposables, provenant d'autres microorganismes, *via* des transposons ou des plasmides. Ces gènes peuvent être intégrés dans le chromosome bactérien, ou s'exprimer directement dans la cellule. Ceci permet des transferts de gènes de résistance entre les bactéries, et l'acquisition de plusieurs gènes de résistance pour une même bactérie. Ainsi, des transferts de gènes de résistance peuvent se faire entre des bactéries de même espèce, mais aussi d'espèces différentes. Ces transferts représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80% des résistances acquises[2,8].

Le développement de la résistance est donc un processus naturel mais celui-ci est accéléré par la pression de sélection exercée lors de l'exposition aux antibiotiques. Lors d'une prise d'antibiotiques, seules les bactéries sensibles sont détruites, en conséquence, les bactéries présentant une résistance, non majoritaires dans le microbiote humain, peuvent bénéficier des nutriments et de la place laissée par la destruction des bactéries sensibles pour se multiplier. Lorsque ces bactéries résistantes font partie des bactéries causant l'infection, des difficultés de traitement peuvent en résulter. Mais ces bactéries résistantes peuvent également appartenir à la flore commensale² de l'individu, on parle alors de colonisation (ou portage). Ces bactéries colonisatrices peuvent ensuite être responsables de nouvelles infections sur le même site anatomique ou sur un site différent. Avec ou sans infection, ces bactéries résistantes peuvent être transmises à d'autres individus, en particulier à l'hôpital.

D'autres mécanismes peuvent être mis en cause dans une diminution de l'efficacité du traitement antibiotique, comme la formation d'un biofilm, qui est un agrégat de plusieurs milliers de bactéries, présentant une protection contre le traitement. Ces mécanismes ne seront pas traités dans ce document. Ils correspondent d'ailleurs plutôt à une tolérance qu'à une résistance telle qu'on peut la tester en laboratoire.

² Flore commensale : ensemble des microorganismes présents dans ou sur l'organisme et qui participent à son bon fonctionnement. Il y a une flore commensale cutanée, respiratoire, génitale et digestive.

1.3 Evolution de la résistance aux antibiotiques chez l'homme

La diminution de l'efficacité des traitements des infections à bactéries résistantes conduit à une augmentation des durées de traitements et d'hospitalisations [9–11]. Par ailleurs, l'évolution clinique de ces infections est plus péjorative, avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité [9–11].

Depuis plusieurs années, la résistance aux antibiotiques est devenue un enjeu de santé publique majeur [12,13]. Des grands plans de lutte contre l'antibiorésistance ont d'ailleurs été mis en place, au niveau national [14,15] et international [16,17]. Toutes ces recommandations regroupent plusieurs objectifs principaux : favoriser la prévention des transmissions des maladies infectieuses, en particulier à l'hôpital ; améliorer la consommation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire (réduction et bon usage) ; soutenir la recherche autour de l'antibiorésistance ; et améliorer les dispositifs de surveillance des infections à bactéries résistantes. Ces dernières années, une approche *One Health*, prenant en compte de façon globale l'émergence et la propagation des bactéries résistantes en santé humaine, animale et dans l'environnement, est recommandée [16].

Malgré les efforts déployés, maîtriser les infections à bactéries résistantes demeure un challenge national et international. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) actualisait en 2017 sa liste de bactéries résistantes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, se basant entre autre sur leur prévalence, leur impact sur la santé, leur évolution depuis une décennie, leur transmissibilité, et la possibilité de les traiter [18] (Tableau 1.1). D'autres listes ont été élaborées, comme celles de l'ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*) [19]. Dans ces listes sont toujours présentes les bactéries ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, et les Entérobactéries) [20], bactéries pathogènes très fréquentes, et présentant un fort taux de résistance aux anti-infectieux.

Tableau 1.1 Bactéries signalées comme prioritaires par l'organisation mondiale pour la santé - 2017

Priorité	Bactérie	Résistance
Critique	<i>A. baumannii</i>	aux carbapénèmes
	<i>P. aeruginosa</i>	aux carbapénèmes
	Entérobactéries	aux carbapénèmes productrices de bêta-lactamases à spectre étendu
Haute	<i>E. faecium</i>	à la vancomycine
	<i>S. aureus</i>	à la méticilline
	<i>H. pylori</i>	à la clarithromycine
	Campylobacter	aux fluoroquinolones
	Salmonella spp	aux fluoroquinolones
	<i>N. gonorrhoeae</i>	aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération aux fluoroquinolones
Moyenne	<i>S. pneumoniae</i>	non sensible aux pénicillines
	<i>H. influenzae</i>	à l'ampicilline
	Shigella spp	aux fluoroquinolones

A. baumannii : *Acinetobacter baumannii* ; *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* ; *E. faecium* : *Enterococcus faecium* ; *S. aureus* : *Staphylococcus aureus* ; *H. pylori* : *Helicobacter pylori* ; *N. gonorrhoeae* : *Neisseria gonorrhoeae* ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae* ; *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*

Un rapport britannique estimait qu'en 2014, 700 000 décès dans le monde étaient liés à la résistance bactérienne aux antibiotiques [15]. Selon les auteurs, une augmentation continue de la résistance, pour atteindre un taux de 100% de bactérie résistantes en 2050, causerait 10 millions de morts dans le monde cette année-là, devenant ainsi la première cause de mortalité, et provoquerait une diminution du produit intérieur brut mondial de 2% à 3.5%. En Europe, ils prévoient une moyenne annuelle de 390 000 morts, et un coût de 15 000 milliards d'euros. Ces résultats sont à prendre avec précaution car ils sont fondés sur un scénario extrême peu probable : une augmentation continue de la résistance, atteignant 100% des infections en 2050.

Une revue de littérature de l'OMS montre que les régions du monde ne sont pas affectées de la même façon et que le poids de l'antibiorésistance varie aussi selon les bactéries [12]. Dans ce document par exemple, sur le continent africain, les taux d'*Escherichia coli* (*E. coli*) résistants aux céphalosporines de troisième génération (C3G) pouvaient varier de 2% pour le Lesotho, à 61% pour l'Ethiopie. La résistance aux C3G était plus élevée pour les *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), avec respectivement 10% et 24% au Lesotho et en Ethiopie, et pouvaient atteindre jusqu'à 77% en Afrique du Sud (contre 8,3% pour *E. coli*) ; de même pour les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), avec respectivement des taux de 12%, 32% et 52%. Sur le continent américain, la résistance pouvait varier entre 5% en Argentine, 8% au Canada et 56% au Mexique pour les *E. coli* résistants aux C3G,

respectivement 65%, 4% et 37% pour les *K. pneumoniae* résistants aux C3G, et 54%, 21% et 30% pour les SARM. L'Asie est un continent très touché par la résistance, avec en moyenne 24% d'*E. coli* résistantes aux C3G, mais, là aussi, avec une grande hétérogénéité dans le continent avec 12% au Japon mais 55% en Inde et 56% en Chine. La résistance était respectivement de 5%, 41%, et 50% pour les *K. pneumoniae* résistants aux C3G et, 53%, 37%, 39% pour les SARM, avec une moyenne globale asiatique de 64%. Cependant, cette revue pointe aussi des différences dans l'accessibilité et la qualité des données sur l'antibiorésistance. En effet, les estimations proviennent de sources très diverses, d'années différentes, inégalement représentatives du pays, avec des effectifs plus ou moins grands, rendant les comparaisons internationales difficiles.

Aux Etats-Unis, les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ont estimé qu'en 2017, plus de 2,8 millions infections et 35 000 décès étaient liés à l'antibiorésistance [19,21]. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) auraient causé, à l'hôpital, 197 400 infections et 9 100 décès, représentant un coût de 1,2 milliards de dollars ; celles résistantes aux carbapénèmes, 13 100 infections et 1 100 décès. Les SARM auraient causé 323 700 infections et 10 600 décès, avec un coût de 1,7 milliards de dollars, et les entérocoques résistants à la vancomycine 54 500 infections et 5 400 décès, coûtant 539 millions de dollars. Malgré ce constat, les CDC remarquent qu'en comparaison avec ses estimations pour 2011 [22], les décès liés à l'antibiorésistance avaient diminué de 18%, et certaines infections à bactéries résistantes régressaient. Par exemple, entre 2011 et 2017, les diminutions étaient de 21% pour les infections dues aux SARM, de 29% pour les *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants et de 41% pour les entérocoques résistants à la vancomycine. A l'inverse, les infections à Entérobactéries productrices de BLSE auraient augmenté de 50%.

En Europe, une étude de l'ECDC a estimé qu'en 2015 près de 672 000 infections étaient dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques, dont 63,5% étaient associées aux soins [23]. Elles représenteraient 33 000 décès et 874 500 DALYs (*disability-adjusted life year* - espérance de vie corrigée de l'incapacité). Environ 297 000 infections étaient dues aux *E. coli* résistantes aux C3G, 148 700 aux SARM, 68 600 aux *K. pneumoniae* résistantes aux C3G. A la différence des Etats-Unis, l'étude pointe une augmentation globale de ces infections par rapport aux résultats précédents, en 2007 [13]. Néanmoins, les comparaisons des deux études de l'ECDC sont complexes, car en 2007, le nombre d'espèces bactériennes et de site d'infection étudiés étaient plus restreint qu'en 2015.

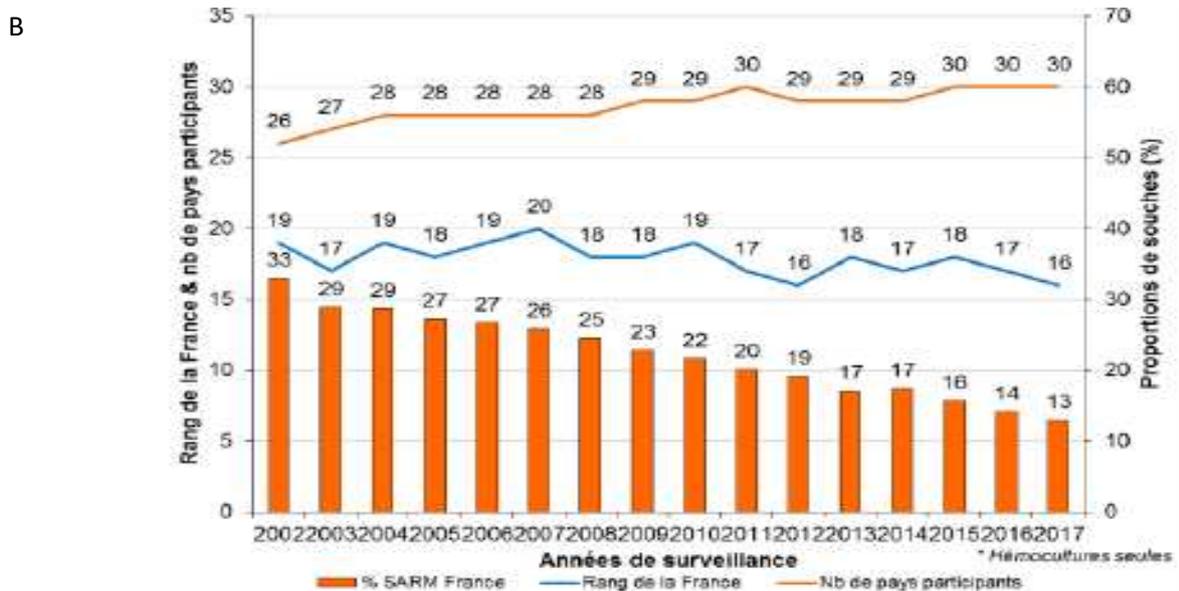
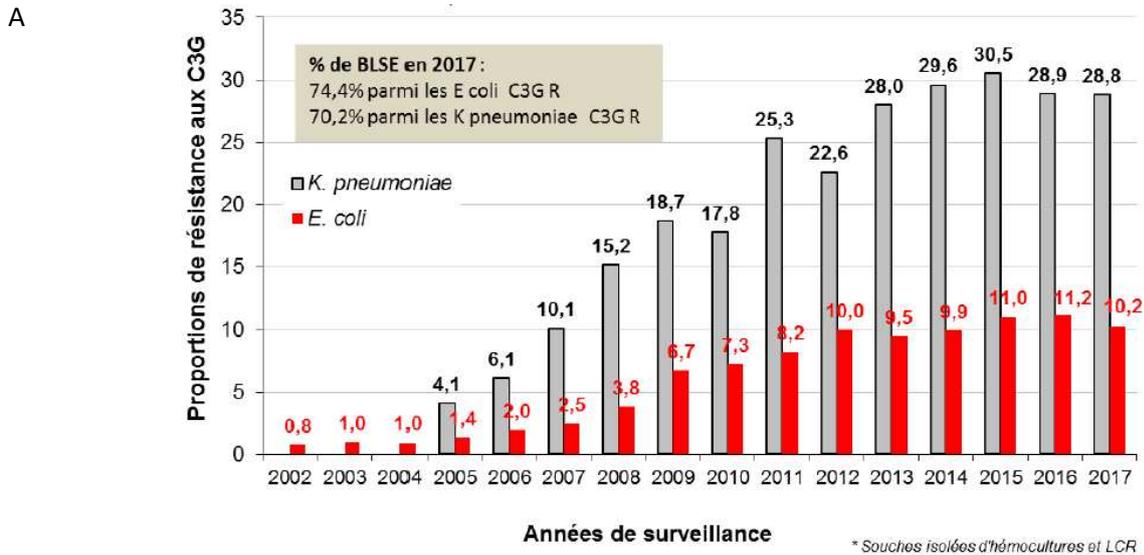
Ces deux études de l'ECDC se basent sur les données de surveillance européennes de la résistance bactérienne au sein des infections invasives [24], qui montrent qu'en 2018, environ 58% des *E. coli* et 37% des *K. pneumoniae* étaient résistants à au moins un antibiotique et qu'ils étaient respectivement résistants aux C3G à 16% et 31%. Après une augmentation des taux de résistance avant 2015

(respectivement 11,8% et 25,7% de résistance aux C3G en 2012 [25]), on observe un ralentissement de la croissance de ces taux chez les *E. coli*, alors qu'ils ne cessent de s'élever pour les *K. pneumoniae*. Les *S. aureus*, quant à eux, présentaient un taux de résistance à la méticilline de 16,4%, en diminution depuis 2012 (26,5%). Ces données montrent une variabilité importante entre les pays européens, avec des taux de résistance décroissant du sud au nord. Ainsi, la France est placée au 8^{ème} rang européen face aux *E. coli* résistantes aux C3G, avec un taux de résistance de 9,6% et au 16^{ème} rang pour les *K. pneumoniae* résistantes aux C3G et pour les SARM, avec respectivement des taux de résistance de 30,8% et 12,1%. Alors que les taux de résistance des *S. aureus* diminuent régulièrement depuis la mise en place de la surveillance, ceux des entérobactéries, après une augmentation jusqu'en 2012, semblent avoir atteint un plateau (Figure 1.3).

En France, une première étude a estimé que 158 000 infections étaient dues à une bactérie multi-résistante par an, et qu'elles avaient causées près de 12 000 décès en 2012 [26,27]. Une estimation plus récente évalue à 125 000 les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques et 5 500 décès associés en 2015 [23].

Il est aujourd'hui nécessaire de disposer d'estimations robustes et détaillées du poids de la résistance, afin d'évaluer de façon globale son ampleur. De telles estimations ne peuvent être obtenues qu'à partir de données fiables, stables et comparables [12,16,28]. Ainsi, l'OMS préconise l'accès à des données pouvant supporter les actions au niveau local, régional, national et mondial, permettant entre autre d'évaluer les dynamiques et l'amplitude de la résistance, détecter les problèmes émergents et étudier les effets des interventions de santé publique. Or, le manque de données fiables et exhaustives, et la contrainte d'utiliser des données partielles ont souvent été soulignés [12,16,28]. Un des objectifs principaux des plans de lutte contre la résistance est d'ailleurs d'améliorer les données de surveillance [12,29]. En France par exemple, la feuille de route sur l'antibiorésistance du comité interministériel pour la santé, réuni en 2016, contient une mesure intitulée « Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données » [29]. Elle a pour objectif de renforcer la surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques, d'améliorer l'évaluation de l'impact de la résistance sur le système de santé et sur la société, et de développer des nouveaux outils de surveillance et de suivi, à partir de l'exploitation des bases de données, notamment celles du SNDS.

Figure 1.3 Evolution des taux de résistance pour les entérobactéries (A) et les staphylocoques dorés (B) - *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network - 2017*



Source : Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, EARS-Net France, 2002-2017 [30]

1.4 Les données (de surveillance) disponibles en France en 2014

1.4.1 EARS-net

Le réseau européen de surveillance de la résistance antimicrobienne EARS-net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) est la référence concernant les données de résistance en Europe [24]. Coordonné par l'ECDC, ce réseau regroupe des données de sensibilités antimicrobiennes provenant de laboratoires de microbiologie de 30 pays européens, dont la France. Les taux de résistance sont recueillis en routine à partir des bactériémies et infections du liquide cébrospinal, pour *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, les Acinetobacter, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *S. aureus* et les Entérocoques. Chez un même patient, seule la première souche d'une espèce bactérienne isolée est retenue pour une année de surveillance.

L'ECDC fournit un rapport détaillé tous les ans, ainsi qu'une carte dynamique de surveillance des maladies infectieuses en ligne, dans laquelle des indicateurs nationaux pour les bactéries résistantes étudiées sont présentés. Ce réseau permet d'étudier les tendances temporelles et spatiales pour les infections invasives, même si l'ECDC conseille d'être prudent avec les résultats de ces comparaisons [24]. En effet, les participations et le taux de couverture de la population varient selon les pays et selon les années ; en 2018, le taux de couverture de la population variait de 11% à 100% entre les pays. Même si, pour quelques pays la représentativité nationale est moyenne, mais pour la majorité des pays participants elle est identifiée comme forte. Enfin les seuils utilisés pour les tests de susceptibilité peuvent différer selon les pays ou les laboratoires, bien que la référence européenne (EUCAST³) soit fortement conseillée pour les participants au réseau. Par exemple, la Belgique utilise majoritairement les directives du CLSI⁴ pour définir les souches non sensibles des *S. pneumoniae*, dont le seuil est plus élevé que pour la référence EUCAST [31]. Ainsi, les taux de résistance de la Belgique étaient de 0,1% en 2018 alors que ces taux variaient entre 3% et 40% pour le reste de l'Europe [24].

³ EUCAST : *European committee on antimicrobial susceptibility testing*

⁴ CLSI : *Clinical and Laboratory Standards Institute*

1.4.2 L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé

L'enquête nationale de prévalence (ENP) est une enquête sur un jour donné, sur un échantillon représentatif d'établissements de santé publics et privés français (sondage aléatoire avec stratification sur la région et la catégorie d'établissement). Elle a pour objectif principal d'estimer la prévalence des infections nosocomiales et d'étudier les prescriptions d'anti-infectieux dans ces établissements. L'enquête est proposée aux services de courts séjours, de soins de suite de réadaptation, de soins de longue durée et de psychiatrie. Une partie du questionnaire est consacré à l'antibiorésistance et aux prescriptions d'antibiotiques, ce qui permet d'évaluer des taux de résistance pour les infections nosocomiales. Elle a lieu tous les 5 ans, et depuis 1990, six ENP ont été menées, la dernière datant de 2017 [32]. Il est donc possible d'analyser l'évolution de ces taux au cours du temps, tout en étant attentifs aux protocoles qui peuvent différer selon les années.

En 2017, 27% des souches de *S. aureus* isolées dans le cadre de cette enquête étaient résistantes à la pénicilline (0,2% de l'ensemble des patients infectés), 23% des entérobactéries étaient résistantes aux C3G (0,4% des patients), 15% étaient productrices de BLSE. Depuis l'enquête précédente en 2012, la prévalence estimée des SARM a diminué de 7%, alors que celle des entérobactéries résistantes aux C3G est restée stable, et celle des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) a augmenté de 36% pour les *E. coli*.

1.4.3 Les réseaux BMR-Raisin, ATB-Raisin et SPARES

Les réseaux Raisin (Réseaux national d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) rassemblaient des établissements de soins afin de surveiller plusieurs problématiques liées aux infections nosocomiales. Ils ont été remplacé en 2019 par la mission Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (SPARES). Comme leurs noms l'indiquent, BMR-raisin s'intéressait aux bactéries multi-résistantes dans les établissements de soins alors qu'ATB-Raisin s'intéressait à la consommation d'antibiotiques de ceux-ci. Débuté en 2002, BMR-Raisin permettait de générer des données standardisées pour le SARM et les EBLSE [33]. L'enquête se tenait sur trois mois consécutifs, choisis au cours du premier semestre. Seules les souches résistantes isolées des prélèvements à visée diagnostic effectués durant la période d'enquête étaient incluses, chez les patients hospitalisés au moins 24h. Près de 500 établissements participaient au réseau à sa création en 2002, représentant 1/3 des lits en France cette année-là [34], pour atteindre 1053 établissements

participants en 2018, soit environ les 2/3 des journées d'hospitalisation rapportées par la statistique annuelle des établissements (SAE) [35]. ATB-Raisin, mis en place en 2009, s'intéressait à la consommation d'antibiotiques à visée systémique (classification J01 de l'ATC⁵), à la rifampicine, fidaxomicine et aux imidazolés *per os*, car ces antibiotiques sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes ou présentent un intérêt dans le cadre d'un traitement dit « de dernier recours ». Le recueil était rétrospectif sur l'année, auprès des établissements volontaires. En 2016, 1 470 établissements ont participé à la surveillance, soit 69% des lits en France pour cette année.

Ces deux réseaux permettaient d'étudier à l'échelle nationale l'évolution au cours du temps des SARM et EBLSE, ainsi que des consommations d'antibiotiques. Outre l'analyse de leur consommation d'antibiotiques et de leur taux résistance, ils permettaient pour les établissements de se situer par rapport aux données nationales.

En 2018, la mission SPARES est créée [36] et, en combinant la surveillance de l'antibiorésistance et la consommation d'antibiotiques, elle remplace les réseaux ATB-Raisin et BMR-Raisin en 2019. Elle permet une homogénéisation du recueil par l'utilisation d'un outil commun, avec importation à partir des logiciels métiers sur d'une période commune. Comme avec les anciens réseaux, les établissements participants peuvent analyser leurs résultats et les comparer aux résultats nationaux.

Tous les établissements ayant une activité d'hospitalisation complète, ainsi que les Ehpad⁶ avec une pharmacie à usage intérieur sont inclus dans la surveillance. Seules les souches de bactéries isolées des prélèvements à visée diagnostique ayant fait l'objet d'un antibiogramme sont recueillies, et une même souche chez un même patient n'est renseignée qu'une fois durant la durée de l'enquête. La surveillance s'étend à toutes les espèces bactériennes et tous les antibiogrammes, que les bactéries soient sensibles ou résistantes. Les antibiotiques surveillés sont les mêmes que ceux étudiés dans ATB-Raisin.

Les derniers résultats accessibles sont ceux du réseau BMR-Raisin de l'année 2018 [35]. Il est montré que les SARM isolés dans les établissements participants représentaient un taux d'incidence de 0,21 SARM pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH), contre 0,63 pour les EBLSE. Entre 2002 et 2018, les taux d'incidence des SARM ont diminué (de 0,63 à 0,21 pour 1 000 JH, respectivement) mais ils ont augmenté pour les EBLSE (de 0,13 à 0,63 pour 1 000 JH, respectivement), en particulier *E. coli* (0,02 en 2003 contre 0,32 en 2018).

⁵ Classification anatomique, thérapeutique et chimique

⁶ Ehpad : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

1.4.4 La mission PRIMO

La mission PRIMO [37], gérée par Santé Publique France, a pour objectif la surveillance nationale de l'antibiorésistance en ville et en secteur médico-social. La résistance de souches isolées au sein d'un réseau de laboratoires de biologie médicale (LBM) de ville volontaires est recueillie de façon prospective. Les bactéries sont isolées de prélèvements à visée diagnostique, provenant de patients en ville, ou de résidents d'Ehpad non rattachés à un établissement de santé. Depuis 2004 sont surveillées les sensibilités des *E. coli*, *S. aureus*, et depuis 2018, celles des *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, pour les laboratoires volontaires. En 2018, 18,9% de l'ensemble des LBM installés en France ont participé et, il a été montré que parmi les patients vivant à domicile, 2,8% des *E. coli* et 7,2% des *K. pneumoniae* isolés produisaient des BLSE alors que pour les résidents d'Ehpad, ces taux étaient respectivement de 7,7% et 18,8%. D'après le dernier rapport de la mission PRIMO [37], les taux d'*E. coli* BLSE sont en diminution par rapport à ceux de 2015, alors qu'ils étaient en augmentation comparés à 2012. En effet, pour les personnes vivant à domicile, la proportion de bactéries *E. coli* BLSE est passée de 2,3% en 2012 à 3,7% en 2015. Cette tendance est la même pour les résidents en Ehpad.

1.4.5 L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA)⁷ est une association dont l'objectif est de rassembler les informations disponibles concernant les résistances bactériennes aux antibiotiques. Pour cela, l'ONERBA se base sur des données produites par leurs 16 réseaux de laboratoires en médecine humaine et vétérinaire, ayant chacun une identité, une méthodologie et des objectifs propres. Certains de ces réseaux font aussi partie des réseaux de surveillance EARS-net ou BMR-raisin.

Chaque année un rapport est publié, exposant les taux de résistance estimés pour chaque réseau. Par exemple, les taux de résistance à la méticilline parmi les *S. aureus* variaient entre 10,5 et 16,5% selon les réseaux et la production de BLSE représentait 10,8% des *E. coli* étudiées (responsables de bactériémies).

⁷ <http://onerba.org/onerba1/>

Tableau 1.2 : Sources de données sur la résistance bactérienne disponibles en France en 2014

Données	Infections	Réseau	Taux de couverture estimé	Recueil	Fréquence	Bactéries
EARS-net	Invasives	Laboratoires volontaires	21% des journées d'hospitalisation en 2018	Toute l'année	Annuel	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , Entérocoques
Enquête Nationale de Prévalence	Nosocomiales	Echantillon représentatif des ES	13% des ES en 2017	Un jour	Tous les 5 ans	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , Entérobactéries
BMR-raisin, ATB-raisin,	Prélèvement à visée diagnostic	ES et Ehpad volontaires	57% des journées d'hospitalisation	3 mois consécutifs du premier semestre	Annuel	SARM, EBLSE
PRIMO	Prélèvement à visée diagnostic	Laboratoires volontaires	18,3 % des LBM en 2018	Toute l'année	Annuel	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i>

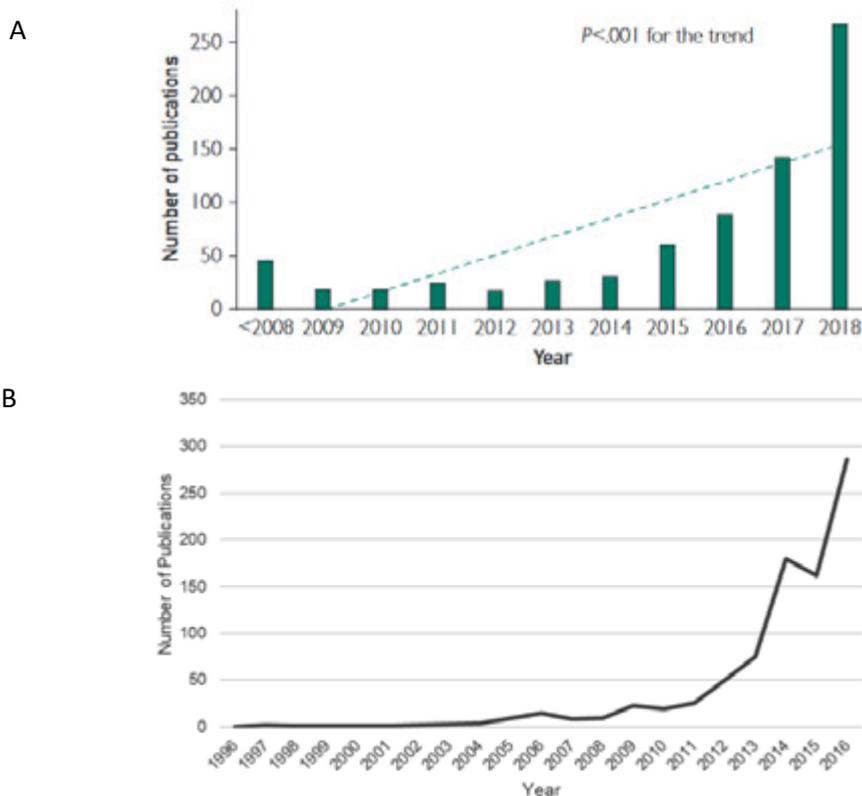
A. baumannii : *Acinetobacter baumannii* ; EBLSE : Entérobactérie productrice de BLSE ; *E. coli* : *Escherichia coli* ; *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis* ; *E. faecium* : *Enterococcus faecium* ; ES : Etablissements de santé ; ESC : Etablissement de santé à activité complète ; Ehpad à PUI : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes avec pharmacie à usage intérieur ; *K. oxytoca* : *Klebsiella oxytoca* ; *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae* ; LBM : Laboratoire de biologie médicale ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*

1.1 Les bases médico-administratives : peu utilisées concernant la résistance

Les données de surveillance existantes sont centrées sur certains couples bactéries - résistance spécifiques, quelques types d'infections, et ne permettent pas donc pas d'avoir une vision globale de la situation du pays. De plus, elles proviennent de réseaux, qui ne sont pas toujours représentatifs du contexte national.

Les bases médico-administratives présentent de multiples avantages, elles sont peu coûteuses, procurent de nombreux types de données recueillies en routine, et beaucoup sont exhaustives sur une partie ou la totalité de la population d'un pays [38]. Elles sont d'ailleurs de plus en plus utilisées dans le monde [39–44] (Figure 1.4).

Figure 1.4 Nombre annuel de publication à partir de bases médico-administratives dans le domaine de la médecine cardio-vasculaire (4a) et dans le domaine orthopédique^a (4b)



^a Publications à partir de bases de données états-uniennes, comprend les dossiers médicaux électroniques

Source : Figure 4A - *Contemporary Trends in the Utilization of Administrative Databases in Cardiovascular Research*[39] ; Figure 4B - *Increased Utilization of American Administrative Databases and Large-scale Clinical Registries in Orthopaedic Research, 1996 to 2016* [40]

Il en existe de plusieurs types, avec diverses finalités. Ce sont, entre autre, les bases de données de sortie d'hôpital, les registres de personnes, les bases de remboursements de médicament et/ou de soins. Elles présentent un intérêt pour de nombreuses études, comme les études de prévalence [43–48], de suite de pathologies [47,49,50], de recherche de facteurs de risque [51,52], les études pharmaco-épidémiologiques [53–55], de consommation de soins et de médicaments [56–58], d'évaluation [48,59], ou encore les analyses de coût [46,58,60,61]. Elles sont parfois enrichies grâce à d'autres bases de données, comme des cohortes ou des registres par exemple [62,63].

Quelques études se sont intéressées à la consommation d'antibiotiques à partir de ces données médico-administratives, comme au Japon [64,65], à Taiwan [66], en Australie [67] ou aux Etats-Unis [68]. Mais aucune n'avait été engagée sur la résistance aux antibiotiques, notamment en France, à notre connaissance. En 2020, une publication a estimé le poids de la résistance aux Etats-Unis, à partir des dossier médicaux électroniques [21].

Le système national des données de santé français présente un réel avantage [38,62,69]. Il fait partie des bases de données médico-administratives les plus complètes, de par son exhaustivité et la variété des informations collectées, regroupant les informations hospitalières, les délivrances de médicaments, les consultations ou les actes remboursés. Comme toute base de données, elle présente aussi des limites, qui seront explorées dans cette thèse.

LES OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'antibiorésistance à partir des données du système national des données de santé, et d'explorer l'exploitabilité de ce système concernant la résistance aux antibiotiques. Trois questions de recherche types en épidémiologie ont été posées : quelle est la situation de l'antibiorésistance à l'échelle nationale ? Quels sont les facteurs de risque individuels d'acquisition d'une infection à bactéries résistantes ? Quelles sont les conséquences d'une infection à bactéries résistantes ?

Ainsi, dans mon premier chapitre je présente l'état des lieux de la résistance au niveau national. Je décris les infections, les bactéries et les résistances rencontrées à l'hôpital en France sur l'année 2016 et estime l'incidence annuelle de l'antibiorésistance. Dans mon deuxième chapitre, j'étudie les facteurs de risque d'acquisition d'une infection à bactéries résistantes pour une pathologie fréquente dont les taux de résistance sont en augmentation, l'infection urinaire. Enfin, dans le dernier chapitre, j'analyse les parcours de soins des patients après une infection, en me concentrant sur une pathologie à prise en charge complexe, l'infection ostéo-articulaire sur prothèse. L'objectif est de comparer les parcours de soins des patients ayant eu une infection à bactéries résistantes, à ceux ayant eu une infection à bactéries non résistantes.

2.1 La structure des bases

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est un système français regroupant plusieurs bases médico-administratives exhaustives, géré par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Cnam). Ce concept naît de la loi de la Sécurité sociale en 1998, avec la volonté d'améliorer la gestion de l'Assurance Maladie, la qualité des soins et de transmettre aux décideurs des informations pertinentes sur l'activité des professionnels et établissements de santé [38,70]. Appelé alors SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), il regroupe des données individualisées et des données agrégées de soins de ville remboursés. Puis, sa structure évolue, ses composantes s'élargissent, les informations disponibles s'enrichissent. Pseudonymisées⁸, ses données sont rendus accessibles, sous certaines conditions, aux régimes d'assurance maladie, ministères, agences sanitaires et organismes publics de recherche [71]. En 2016, la loi de modernisation de notre système de santé préconise d'ouvrir son accès aux structures publiques et privées, selon différentes modalités; il devient le SNDS [72]. L'enjeu est alors de faciliter l'utilisation de ces données, sous respect de la vie privée et de l'intérêt public.

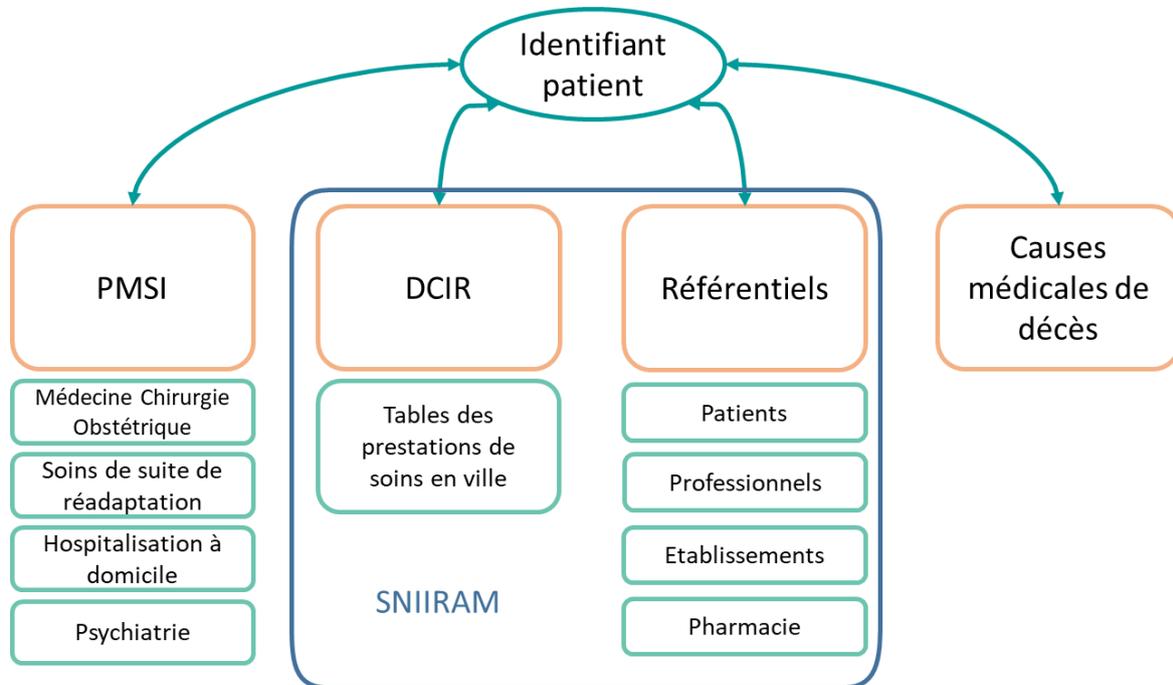
Le SNDS regroupe la base d'activité hospitalière issue du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), le SNIIRAM⁹, et la base de données statistiques relatives aux causes médicales de décès (BCMD) (Figure 2.1). Le SNIIRAM est lui-même composé du Datamart Consommation Inter-régime (DCIR) et de bases annexes. Ces données individuelles pseudonymisées sont chaînées entre elles, permettant de suivre un individu à travers ses dépenses de santé assujetties au remboursement. Actuellement, le SNDS représente plus de 3 000 variables, avec un flux annuel de 1,2 milliards de feuilles de soins, 11 millions de séjours hospitaliers, 500 millions d'actes, soit 450 To de données. Dans le futur, viendront s'ajouter des données relatives au handicap provenant des Maisons départementales des personnes handicapées, et un échantillon de données en provenance des organismes d'assurance maladie complémentaire. Une plateforme (*Health Data Hub*) permettant de

⁸ Procédé visant à la génération d'un identifiant pseudonymisé, à partir d'un identifiant initial lié à une personne (par exemple : nom, prénom, numéro de sécurité sociale). Le procédé de pseudonymisation ne doit pas permettre l'identification individuelle directe de la personne. L'identification indirecte reste toutefois possible.

⁹ Plusieurs dénominations sont retrouvées dans la littérature. Le SNIIRAM est parfois défini comme regroupant les données du DCIR, les données du PMSI, et les bases annexes. Ici, il sera défini comme sur la plupart des documents publiés par l'assurance maladie et sur le site internet du SNDS : l'ensemble du DCIR et de bases annexes (<https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>)

faciliter l'exploitation des données de santé françaises, dont le SNDS, est en cours de construction (création par l'arrêté du 30 novembre 2019 [73]).

Figure 2.1 Schéma simplifié de la structure du SNDS



DCIR : Datamart Consommation Inter-Régime ; PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ; SNIIRAM = Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

2.1.1 Le programme de médicalisation des systèmes d'information

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est un système permettant de définir l'activité des établissements de soins, afin de calculer l'allocation budgétaire annuelle qui leur sera reversée, à l'aide de la tarification à l'activité (T2A). Depuis la loi du 31 juillet 1991 [74], les établissements, publics ou privés, ont l'obligation de transmettre leurs activités à l'État et à l'Assurance Maladie à travers ce système, géré par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Le codage y est réglementé, afin de conserver une certaine homogénéité sur le territoire. Le PMSI est utilisé dans 4 domaines : (1) en médecine, chirurgie, obstétrique (MCO), pour les séjours de soins de courte et moyenne durées ; (2) en soins de suite et de réadaptation (SSR) pour les séjours de convalescence, les maladies à évolution prolongée ou la rééducation fonctionnelle et la réadaptation ;

(3) en hospitalisation à domicile (HAD); et (4) en psychiatrie (PSY), pour les hospitalisations psychiatriques.

Le PMSI MCO est le plus volumineux (Figure 2.2). On y retrouve tous les séjours MCO, pour lesquels sont codés (liste non exhaustive) :

- Les différents diagnostics relatifs à l'hospitalisation. Ces derniers sont de trois types : le diagnostic principal (DP), la cause de l'hospitalisation¹⁰ ; le diagnostic relié (DR), ajoutant une information liée au diagnostic principal ; et les diagnostics associés (DAS), qui sont les comorbidités ou les complications qui peuvent affecter le coût de l'hospitalisation. Les diagnostics sont codés avec la classification internationale des maladies (CIM), utilisant sa 10^{ème} révision (CIM-10), en vigueur depuis les années 90 [75].

- Les actes pratiqués durant le séjour, en particulier ceux modifiant le coût de l'hospitalisation. Les actes médicaux sont référencés par la classification commune des actes médicaux (CCAM) [76].

- Des données individuelles et relatives au séjour, telles que l'âge, le sexe, ou la commune de résidence du patient, la date d'entrée et de sortie d'hospitalisation, le mode d'entrée et de sortie, dont éventuellement le décès.

- Les coûts liés au séjour, fixés par la T2A, notamment à travers les groupes homogènes de malades (GHM) et les groupes homogènes de séjours (GHS).

- La description de l'établissement d'accueil : son identification *via* le numéro FINESS, son statut et sa région d'activité.

- Des informations complémentaires sur les consultations et les actes externes réalisés, ainsi que la consommation de certains dispositifs et médicaments coûteux (dits « en sus »). Les autres médicaments administrés lors de l'hospitalisation ne sont pas renseignés, car ils sont compris dans le forfait global du séjour, tout comme les actes de biologie médicale, et certains actes médicaux.

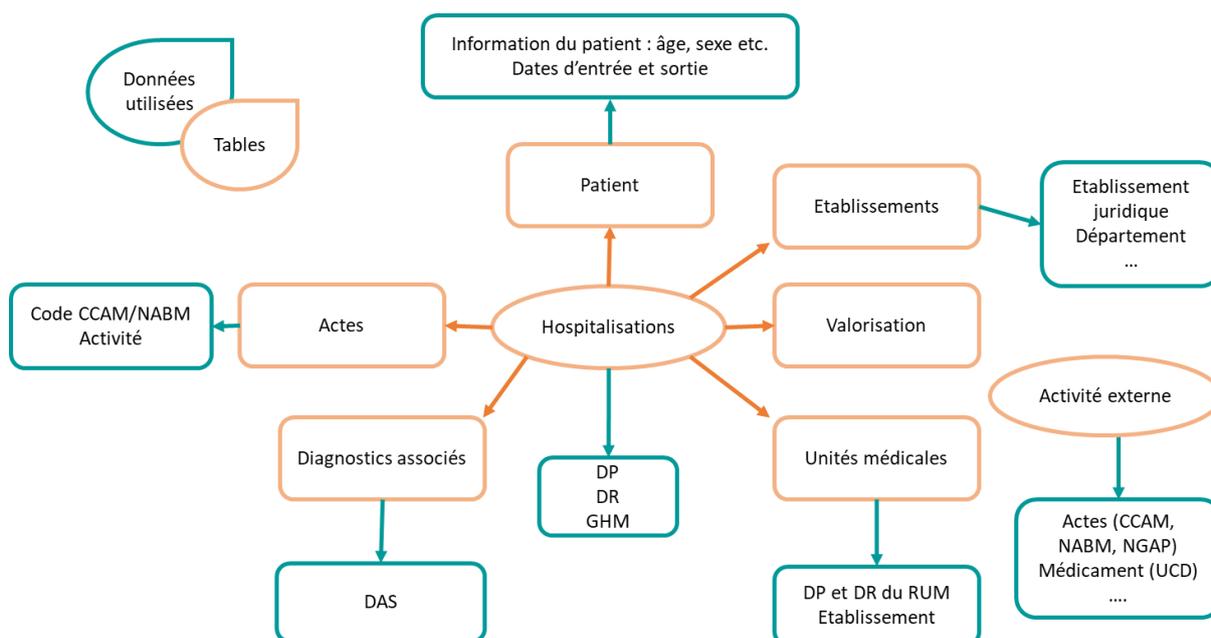
Les PMSI HAD et SSR ont une structure similaire au PMSI MCO. Les différences principales sont liées au système de facturation. Le PMSI MCO est organisé autour du séjour du patient, quelque soit la durée de celui-ci. Les séjours SSR peuvent durer plusieurs mois, et sont donc structurés en semaines, avec la possibilité pour le patient d'être présent un ou plusieurs jours par semaine. Les séjours HAD peuvent de la même façon durer plusieurs mois, et sont découpés en séquences, sans unité de temps

¹⁰ avant 2009, le diagnostic principal était le diagnostic qui avait entraîné le plus de soins.

définie. L'information médicale pouvant évoluer au cours du temps, la morbidité ou pathologie principale peut varier d'une semaine ou d'une séquence à l'autre.

La qualité des données provenant du PMSI est contrôlée dans l'établissement de saisie, puis par l'Agence régionale de santé, et sont centralisées par l'ATIH.

Figure 2.2 Schéma simplifié du PMSI MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique)



CCAM : classification commune des actes médicaux ; DAS : diagnostic associé ; DP : diagnostic principal ; DR : Diagnostic relié ; GHM : groupe homogène de malade ; NABM : nomenclature des actes de biologie médicale ; NGAP : nomenclature générale des actes professionnels ; RUM : résumé d'unité médicale ; UCD : unité commune de dispensation

2.1.2 Le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

Le système national d'informations Inter-Régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) regroupe les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins effectués en dehors des hospitalisations¹¹. Il est composé du Datamart Consommation

¹¹ Pour rappel : plusieurs dénominations sont retrouvées dans la littérature. Le SNIIRAM est parfois défini comme regroupant les données du DCIR, les données du PMSI, et les bases annexes. Ici, il sera défini comme

Inter-régime (DCIR), qui concentre toutes les consommations de soins françaises remboursées en totalité ou en partie par l'Assurance Maladie, et de bases annexes telles que les référentiels des patients, des professionnels et des établissements. Le DCIR était d'abord constitué des patients assurés par le régime général, puis se sont ajoutés progressivement les sections locales mutualistes (2006), le régime social des indépendants (2009), la mutualité sociale agricole (2009), puis d'autres régimes. En 2015, il recouvrait 97,5% de la population française, taux en augmentation depuis [38]. Une consommation de soins correspond à une délivrance de médicament, une consultation médicale ou paramédicale, un acte technique, un prélèvement biologique, ou encore l'utilisation de dispositif ou de transport médicaux.

Pour chaque prestation, de nombreuses informations sont disponibles, listés ici de façon non exhaustive (Figure 2.3) :

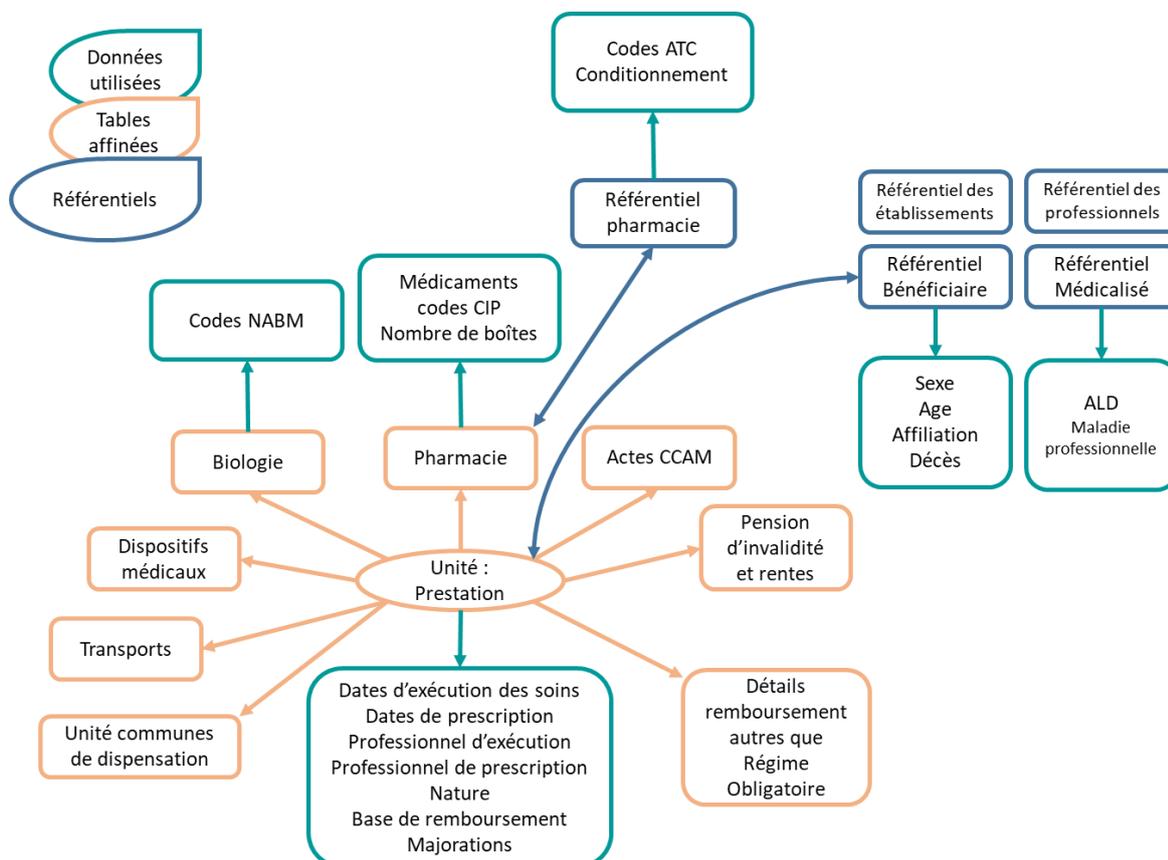
- Les dates de prescription, d'exécution des soins ou de délivrance du médicament, le médecin prescripteur et le professionnel médical ou paramédical exécutant.
- La nature de la prestation : actes de biologie, consultation en médecine générale ou actes d'imagerie, par exemple
- Le détail des prestations selon leur nature, comme les codes d'identification du médicament pour la pharmacie, le nombre de boîtes délivrées, les montants remboursés par l'Assurance Maladie et payés par le patient. Les médicaments sont identifiés par le code identifiant de présentation (CIP). Les actes médicaux et biologiques sont, comme dans le PMSI, référencés respectivement selon la CCAM ou la NGAP (nomenclature générale des actes professionnels) et la NABM. Les dispositifs médicaux ou tout produit et prestation remboursable par l'Assurance Maladie sont identifiés par la Liste des produits et prestations (LPP).

Des bases additionnelles appelées « Référentiels » centralisent des informations complémentaires sur les patients, les professionnels, les établissements et la pharmacie. Les « référentiels bénéficiaires » et « médicalisés » sont centrés sur les données médicales et sociodémographiques du patient, telles que son régime d'affiliation, son sexe, sa date de naissance, sa commune de résidence et ses affections de longue durée. Le « référentiel pharmacie » permet d'accéder à de nombreuses données supplémentaires sur les médicaments, tels que la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) reliée au code CIP, ou toutes les données de conditionnements.

sur la plupart des documents publiés par l'assurance maladie et sur le site internet du SNDS : l'ensemble du DCIR et de bases annexes (<https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>)

La qualité des données est contrôlée à plusieurs niveaux : au moment de la collecte des données (*via* la carte vitale par exemple), au moment de la saisie dans un centre de traitement des données, et avant l'intégration de celles-ci dans l'entrepôt du SNDS.

Figure 2.3 Schéma simplifié de la structure du DCIR



ALD : affection de longue durée ; ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique ; CCAM : classification commune des actes médicaux ; CIP : code identifiant de présentation ; NMBA : nomenclature des actes de biologie médicale ; Unité commune de dispensation : pour chaque forme galénique, la plus petite unité de dispensation

2.1.3 La base des causes médicales de décès

La base des causes médicales de décès (BCMD) a été créée pour étudier l'évolution de la mortalité par cause médicale en France et faire des comparaisons internationales. Gérée par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc), elle regroupe les informations retrouvées dans le certificat de décès, c'est-à-dire les maladies ou affections morbides à l'origine du décès ainsi que d'autres facteurs y ayant contribué. Des informations complémentaires comme le lieu

et la date du décès, l'âge et le sexe du défunt, le département et commune de résidence et de décès, sont aussi disponibles, pour la période 2013 - 2016. Cette base n'était pas encore chaînée avec le reste du SNDS lors de notre demande d'extraction des données.

Comme précisé précédemment, toutes ces bases sont pseudonymisées et chaînées entre elles. Cela permet donc de suivre les consommations de soins du patient et d'identifier certaines pathologies, en utilisant tous les types de données accessibles (diagnostics lors d'hospitalisations, consommation de médicaments traceurs, recours à des actes médicaux ou paramédicaux, ou de tests biologiques).

2.2 Les spécificités des données du SNDS pour les études épidémiologiques

L'objectif princeps du PMSI et du DCIR étant la gestion économique et administrative des remboursements par l'Assurance Maladie, certaines informations ne sont pas optimisées ou disponibles pour les études épidémiologiques. Dans ce chapitre, je ne dresserai pas une liste exhaustive des limites des données du SNDS, mais exposerai seulement les plus importantes que j'ai rencontrées au cours de cette thèse, et leur potentiel impact sur les résultats.

2.2.1 L'identification des patients et leur suivi

Les patients sont identifiés selon plusieurs qualificatifs dans le SNDS :

- L'assuré, ou ouvré de droit, qui est la personne sous le nom duquel le remboursement de soins est effectué. Il est identifié par le NIR (numéro d'inscription au répertoire) de l'assuré.

- L'ayant-droit, qui est une personne qui n'a pas de droits ouverts à son nom, mais qui bénéficie de la couverture d'un assuré : un enfant ayant-droit de son ou ses parents, par exemple.

- Le bénéficiaire du soin, qui est la personne qui bénéficie du soin, qu'elle soit l'assuré ou ayant-droit. Il est identifié par un numéro unique, attribué par l'INSEE à la naissance, et identique tout au long de sa vie (NIR du bénéficiaire ou NIR_ANO).

Le NIR_ANO est donc le numéro d'identification idéal pour suivre la consommation de soins d'un patient. Cependant, il n'a pas toujours été présent dans le DCIR, et n'est toujours pas renseigné de façon exhaustive pour tous les régimes de l'Assurance Maladie. De plus, il n'est disponible dans le PMSI

que depuis 2015, et son utilisation dans le PMSI n'est pas conseillée par la Cnam¹². Ce numéro ne peut donc pas être utilisé pour identifier les patients lors des extractions du SNDS.

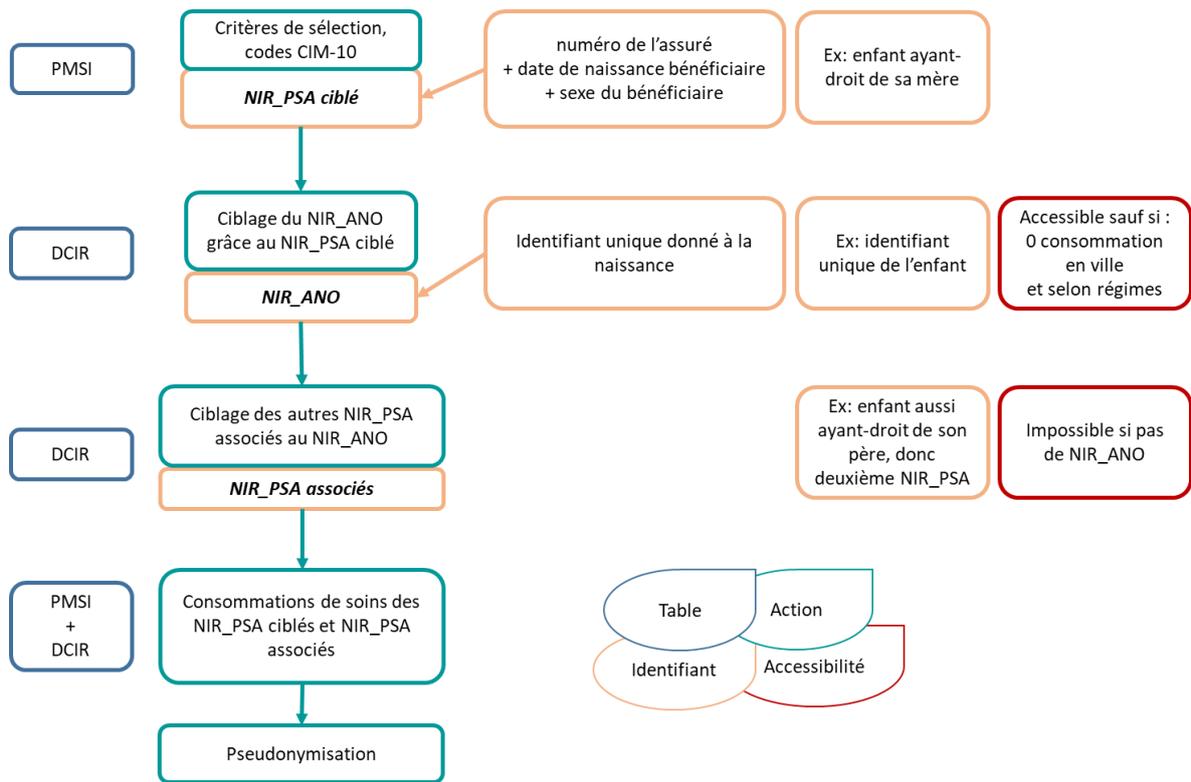
Pour extraire les données du SNDS, les patients sont identifiés à partir d'une autre variable d'identification : le pseudo-NIR du bénéficiaire (NIR_PSA), qui correspond à la concaténation du NIR de l'assuré, de la date de naissance et du sexe du bénéficiaire (Figure 2.4). Un même bénéficiaire peut donc avoir plusieurs NIR_PSA différents, par exemple : un enfant ayant-droit de sa mère et son père, un bénéficiaire qui change de statut (enfant ayant-droit devenant assuré ouvrier de droit), un individu en attente d'immatriculation (NIR temporaire pour les étrangers). Et à l'inverse, deux bénéficiaires peuvent avoir le même NIR_PSA : les jumeaux de même sexe.

A partir des critères de sélection, l'équipe chargée des extractions de la Cnam sélectionne les patients dans le PMSI, et les identifie avec le NIR_PSA. Afin de ne pas perdre de vue un patient et ses consommations, chaque NIR_PSA ciblés est relié à son numéro d'identification unique NIR_ANO, lorsqu'il est présent. Puis, ces NIR_ANO sont reliés aux autres NIR_PSA associés. Par exemple, un enfant ayant-droit de sa mère est ciblé par l'équipe, et identifié avec son NIR_PSA, relié à sa mère (NIR de sa mère || date de naissance et sexe de l'enfant). Son identification unique NIR_ANO est retrouvée *via* ce NIR_PSA. Or, l'enfant est aussi ayant-droit de son père, il a un deuxième NIR_PSA, qui est récupéré à partir du NIR_ANO, et ajouté à l'extraction. Cela nécessite que le patient ait eu des consommations de soins en ville, car le NIR_ANO n'est pas disponible dans le PMSI.

Avant de fournir la base souhaitée aux utilisateurs, les NIR_PSA et NIR_ANO sont pseudonymisés en numéro d'enquête : NUM_ENQ, et NUM_ENQ_ANO.

¹² Selon la fiche bénéficiaire rédigée par la Cnam, accès mai 2020 : https://documentation-snds.health-data-hub.fr/files/Cnam/2019-06_CNAM-INDS_SNDS_Fiches_Thematiques_BENEF_MPL-2.0.pdf

Figure 2.4 Schéma de sélection des individus lors des extractions



DCIR : Datamart Consommation Inter-régime ; PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Pour suivre les patients dans le DCIR, la Cnam recommande d'utiliser le NUN_ENQ_ANO s'il est disponible, ou le NUM_ENQ associé au rang gémellaire. Cependant, la variable répertoriant le rang gémellaire n'a pas la même signification selon les régimes. Ainsi plusieurs couples NUM_ENQ | Rang gémellaire peuvent correspondre à un même bénéficiaire, si celui-ci a changé de régime. De plus, le rang gémellaire n'est présent que depuis 2015 dans le PMSI, de façon non exhaustive et peu fiable, donc seul le NUM_ENQ est exploitable dans cette base.

Ainsi, pour la plupart des patients le suivi est assuré de façon certaine. Pour d'autres, certaines hypothèses ont été faites : pour les patients sans identification unique NUM_ENQ_ANO, alors le NUM_ENQ a été utilisé ; lorsqu'un identifiant NUM_ENQ est associé à deux rangs gémellaires, il a été supposé qu'il correspondait à une seule personne, lorsque le rang gémellaire et le régime étaient modifiés en même temps. Sinon, la prise en compte du rang gémellaire était faite, lorsque cela était possible.

Par exemple, pour l'année 2016, pour 0,3% des patients de notre population d'étude¹³, un même NUM_ENQ était relié à plusieurs identifiants uniques NUM_ENQ_ANO (jumeaux, triplés etc.). Par ailleurs, 2,5% des patients n'avaient pas de NUM_ENQ_ANO, car les informations administratives du patient étaient absentes (0,7%, cf. 2.2.2) ou car le NUM_ENQ_ANO n'était pas renseigné (1,4%). Parmi ces derniers, 0,7% avaient leur NUM_ENQ associé à deux rangs gémellaires, ce qui semblait correspondre à un changement d'affiliation dans 99% des cas.

2.2.2 Les référentiels patients

Dans le DCIR, deux référentiels ont pour objet le patient : le référentiel des bénéficiaires et le référentiel médicalisé. Le référentiel des bénéficiaires contient les dernières informations administratives des bénéficiaires. Il est alimenté par tous les régimes de l'Assurance Maladie, à partir des prestations, mais n'est pas alimenté par le PMSI. La majorité des patients présents dans ce référentiel sont des « consommateurs », ou des patients ayant consommé des soins remboursés dans les 3 ans précédents. Ce référentiel est mis à jour à chaque nouvelle extraction (dans notre cohorte, tous les ans), il ne restitue donc que les informations les plus récentes, à la date de l'extraction des données.

Le référentiel médicalisé regroupe l'historique des exonérations du ticket modérateur, en particulier pour les affections de longue durée (ALD), maladies professionnelles, invalidités, accidents du travail, grossesses. Le début et la fin du dispositif d'ALD sont notifiés dans ce référentiel, mais si le patient bénéficie déjà d'une exonération des dépenses au titre d'une autre ALD ou d'un autre dispositif, la nouvelle ALD ne sera pas toujours enregistrée, car pas nécessairement demandé par le médecin traitant.

Pour l'année 2016, 99,3% des patients de notre population d'étude¹² étaient enregistrés dans le référentiel des bénéficiaires et près de 63% des patients avaient une affection (actuelle ou archivée) répertoriée dans le référentiel médicalisé.

2.2.3 Des données socio-économiques parcellaires

Comme précisé plus tôt, dans le SNDS sont notés le sexe du patient, son âge, sa date de décès. Mais peu de données socio-économiques sont présentes : nous pouvons savoir si le patient bénéficie de la

¹³ Patients hospitalisés avec une infection bactérienne aiguë, comme définis §4

couverture maladie universelle et de sa complémentaire, l'aide à l'acquisition d'une complémentaire santé ou l'aide médicale d'état. Il est aussi possible de connaître sa commune de résidence, en France et à l'étranger, et d'associer ensuite cette commune à des indicateurs socio-économiques du territoire de l'INSEE, accessibles dans le SNDS. D'ailleurs, depuis 2009, un indice territorial de désavantage social (*French DEPrivation index*, FDEP) [77] est disponible dans le SNDS et permet de caractériser l'environnement socio-économique du bénéficiaire, selon sa commune de résidence. Cependant, cet indice est calculé seulement pour les communes de France métropolitaine et, en raison de la faible qualité de l'information portant sur la commune concernant la Corse et certaines sections locales mutualisées (SLM) [78], il n'est exploitable que pour les données du régime général (hors SLM), du régime social des indépendants et de la mutualité sociale agricole.

De nombreuses informations sont disponibles dans le SNDS, mais les données de comportements, telles que la consommation d'alcool ou de tabac, n'y sont pas renseignées. Or, ces informations sont très souvent utilisées dans les analyses épidémiologiques, car ce sont des facteurs de risque pour de nombreuses pathologies. Ainsi, pour identifier ces comportements à risque, les auteurs se réfèrent parfois à des *proxys* [79]. Souvent, les *proxys* utilisés ne représentent qu'une partie des personnes exposées, sous certaines conditions. Par exemple, l'identification du tabagisme nécessite que le patient soit hospitalisé avec un code CIM-10 de « bronchopneumopathie chronique obstructive » ou de « troubles addictifs liés à l'utilisation du tabac » ; de même que la consommation d'alcool avec un diagnostic d'alcoolisme. Cela nécessite que le patient ait été hospitalisé, et que ces informations aient été codées dans le PMSI. Il en est de même pour certains facteurs tels que l'obésité, qui n'est détectable lorsque le patient est hospitalisé et que le diagnostic CIM-10 d'obésité est inscrit dans le résumé de séjour.

2.2.4 Des données cliniques absentes en ville

Dans le DCIR, les informations cliniques telles que les résultats d'analyses biologiques, les diagnostics faisant suite ou motivant les consultations médicales et paramédicales, ou les diagnostics justifiant les prescriptions de médicaments sont inconnus. Cela réduit les certitudes concernant l'identification de certaines pathologies ou comorbidités d'une part, et le suivi des soins des patients d'autre part, notamment celles ne nécessitant pas de recours à une hospitalisation.

Pour identifier certaines pathologies, une combinaison de consommation de soins, comme les diagnostics d'hospitalisation, les exonérations du ticket modérateur liées à l'ALD, la consommation de médicaments ou d'actes traceurs, peut être considérée. Cette démarche nécessite une collaboration

pluridisciplinaire impliquant des épidémiologistes et statisticiens, des cliniciens, des médecins de département d'information médicale (DIM). La Cnam a élaboré plusieurs algorithmes permettant d'identifier les patients pris en charge pour des pathologies chroniques fréquentes, graves ou coûteuses, assemblés en 57 groupes de pathologies [80]. Ces algorithmes ont été vérifiés par des experts de chaque domaine [81], sont mis à jour annuellement, et permettent ainsi aux utilisateurs du SNDS d'avoir une méthode standardisée pour la définition de certaines pathologies. Dans cette thèse, il a fallu parfois modifier légèrement ces définitions car nous ne disposions pas de suffisamment d'années en rétrospectif, ou comme pour d'autres études [69,82], il a fallu créer des algorithmes qui n'étaient pas définis par la Cnam.

Pour étudier le suivi des patients, ne connaissant ni la raison ni le diagnostic d'une consultation, l'information recherchée était le domaine de soins ou qualification du personnel soignant consulté : kinésithérapeute, infirmier, médecin généraliste ou spécialisé.

2.2.5 L'exposition médicamenteuse

Lorsque l'on s'intéresse à l'exposition médicamenteuse, plusieurs points doivent être mentionnés.

Tout d'abord, les médicaments non remboursés ou en vente libre ne sont pas disponibles dans le DCIR. Or, la liste des molécules remboursées ou non peut évoluer dans le temps, entraînant une discontinuité dans le suivi de certaines expositions médicamenteuses. Ces cas sont marginaux dans le cadre de cette thèse (consommation d'antibiotique par exemple).

Ensuite, l'identification de la consommation de médicaments en ville ne peut se faire qu'à travers les données de délivrances. Sans information sur les posologies et les durées de prescription, nous faisons l'hypothèse que la fenêtre d'exposition débute au moment de la délivrance et que le patient consomme tous les médicaments délivrés. C'est-à-dire que nous supposons que le patient consomme le médicament dès le jour de la délivrance, que le nombre de médicaments délivrés correspond exactement à la prescription associée (pas d'excès de comprimés dans la boîte par exemple), et que l'observance du patient est bonne. Nous supposons aussi qu'il n'y a aucune automédication (prise de médicaments stockés dans l'armoire à pharmacie). Plusieurs méthodes existent pour estimer la consommation des patients dans les bases de données de remboursement, en pharmaco-épidémiologie, basées principalement sur des traitements au long cours, pour lequel les patients viennent régulièrement à la pharmacie pour renouveler leurs traitements [83,84]. Ces méthodes ne

peuvent s'appliquer dans notre contexte d'infections aiguës et d'expositions ponctuelles comme celle des antibiotiques.

Enfin, l'exposition médicamenteuse lorsque le patient est hospitalisé, ou dans un établissement de soins avec pharmacie à usage intérieur (PUI), ne peut être approchée comme celle en ville, car les médicaments administrés dans ces établissements ne sont notifiés ni dans le PMSI, ni dans le DCIR. En effet, le remboursement des traitements par l'Assurance Maladie à l'hôpital est inclus dans un forfait global de prise en charge du patient, calculé à partir de nombreux éléments présents dans le PMSI. Une exception : les médicaments de la liste en sus, qui sont des molécules innovantes et onéreuses [85]. Trop coûteux, ils ne sont pas pris en compte dans le forfait global de prise en charge, mais ils sont remboursés à l'hôpital à 100%, en plus du forfait d'hospitalisation, et sont donc notés dans le PMSI¹⁴. Les périodes d'hospitalisation ou en établissement de soins avec PUI (comme dans certains Ehpad) ne permettent donc pas connaître le suivi des traitements ou les autres médicaments administrés, et nécessitent de faire des hypothèses. Elles sont la plupart du temps estimées comme des périodes blanches, sans exposition médicamenteuse.

2.2.6 D'autres données manquantes à l'hôpital

Tous les soins prodigués à l'hôpital ne sont pas codés dans le PMSI. Les diagnostics et actes sont principalement codés lorsqu'ils entraînent une augmentation du remboursement du séjour par l'Assurance maladie. Ainsi, des actes comme les poses de sonde urinaire, les examens tels que les radiologies, les contacts avec des spécialistes pour une raison autre que la prise en charge de la pathologie principale ne seront pas toujours codés.

L'absence d'actes ou d'examens traceurs peut rendre difficile l'identification de pathologies, néanmoins l'utilisation d'algorithmes comme ceux de la Cnam, qui combinent plusieurs types de consommations de soins, permet de palier à cette difficulté.

Lorsque ces actes ou examens manquants sont considérés comme de potentiels facteurs de risque, cela peut conduire à une sous-estimation de l'exposition (par exemple, la pose de sonde urinaire). Cependant, elle ne devrait pas être différentielle de la variable d'intérêt (par exemple, infection à bactéries résistantes ou sensibles) et par-delà, la mise en évidence d'une association ne serait pas

¹⁴ Un antibiotique, la fidaxomicine, est inscrite dans la liste des médicaments en sus, dans le contexte d'une infection complexe à *Clostridium difficile*.

remise en cause. A l'inverse, l'absence d'association pourrait être liée au manque de puissance engendré par la présence des données manquantes.

3.1 L'antibiorésistance dans le SNDS

L'antibiorésistance est identifiable dans le SNDS à travers les diagnostics du PMSI (Annexes Tableau 1). En effet, en 2014, l'OMS repense la description de la résistance dans la CIM-10 [86], utilisée pour le codage des DP, DR et DAS. Un groupe de codage U82–U85, nommé « Résistance aux médicaments antimicrobiens et antinéoplasiques », est créé. En 2015, l'ATIH décide d'y ajouter de nouvelles améliorations. Le code U82.1 « Résistance à la méticilline », conçu par l'OMS, est subdivisé en 3 codes : U82.1 « Résistance à la méticilline », U82.10 « *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline » et U82.18 « Staphylocoques, autres et non précisés, résistants à la méticilline » [87]. Les bactéries *Acinetobacter* et *Citrobacter* apparaissent dans les bactéries, sous les codes B96.80 « *Acinetobacter* (*A. baumannii*), cause de maladies classées dans d'autres chapitres », B96.81 « *Citrobacter*, cause de maladies classées dans d'autres chapitres ». Enfin, un 6^{ème} caractère marquant la situation de portage (+0) ou d'infection (+1) est rajouté au groupe de codage U82-U85.

En France, le codage de la résistance dans le PMSI est soumis à certaines règles, régies par l'ATIH. Une bactérie et une résistance ne doivent être codées que lorsque celles-ci sont spécifiquement notées dans le compte rendu du laboratoire de bactériologie. La résistance doit être notifiée dans le PMSI à condition d'entraîner une modification du schéma thérapeutique habituel, ou la mise en œuvre d'une mesure d'isolement [88]. Ces codes sont inscrits dans la liste des complications ou morbidités associées qui augmentent la durée d'hospitalisation ou le coût du séjour [89]. Le codage de ces complications entraîne une augmentation de la sévérité du séjour, sous certaines conditions, et donc de son coût remboursé par l'Assurance Maladie.

L'apparition de ces codes fait du SNDS un nouvel outil attractif pour l'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques, les infections à bactéries résistantes hospitalisées pouvant être désormais identifiées *via* le PMSI.

3.2 Le programme PhiBRA



Ma thèse s'inscrit dans un programme de recherche, PhiBRA (*Public Health Impact of Bacterial Resistance to Antibiotics*). Son objectif est d'analyser et mesurer les conséquences épidémiologiques et médico-économiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques, en s'appuyant sur le SNDS. PhiBRA s'est construit autour d'un groupe de travail pluridisciplinaire, composé de médecins infectiologues ou non, d'un médecin responsable de l'information médicale (du PMSI), d'un médecin de santé publique ayant une solide expertise dans le SNDS, de statisticiens et épidémiologistes, et d'économistes de la santé : respectivement, Didier Guillemot, Jérôme Salomon, Christian Brun-Buisson, Kristel Cosker, Philippe Tuppin, Laurence Watier et moi-même, Grégoire de Lagasnerie et Mehdi Touat.

Pour ce projet, un dossier de demande d'extraction de données du SNDS (SNIIRAM à l'époque) a été déposé en 2016, et les premières extractions ont été livrées en décembre 2016. En mai 2017, un espace projet PhiBRA accessible par le portail de la Cnam a été créé suite à la mise en conformité des espaces relatifs au référentiel de sécurité du SNDS exigé par la CNIL¹⁵. Les extractions concernent l'ensemble des patients hospitalisés présentant une infection bactérienne, à partir de 2014, jusqu'à 2024. Elles suivent le *design* d'une cohorte ouverte, avec chaque année, l'inclusion des nouveaux patients hospitalisés avec une infection, qui seront suivis jusqu'à la fin de l'étude. Leurs consommations de soins en ville et à l'hôpital survenant dans les 3 ans précédant l'hospitalisation d'inclusion sont aussi extraites.

La sélection des séjours hospitaliers avec une infection bactérienne s'appuie sur une liste de codes de diagnostics CIM-10, élaborée en collaboration avec le groupe de travail pluridisciplinaire. Nous nous sommes retréints aux codes correspondant aux infections aiguës, impliquant principalement les bactéries dont le taux de résistance est important ou celles notées comme prioritaires pour la recherche et développement par l'OMS [18] (Annexes - Tableau 1). Nous n'avons donc pas pris en compte les infections spécifiques comme la tuberculose, ou les infections sexuellement transmissibles.

Les infections ont été classées en 13 sites anatomiques : (1) génito-urinaires ; (2) sur matériel ; (3) de la peau et parties molles ; (4) des voies respiratoires basses ; (5) de l'abdomen et des voies digestives ; (6) bactériémies et sepsis primaires ; (7) pendant la grossesse ; (8) ostéo-articulaires ; (9) du nouveau-né ; (10) du cœur et médiastin ; (11) ORL ; (12) des yeux ; (13) du système nerveux. Certains codes non spécifiques des infections ont été considérés comme infectieux si un code bactérie était associé au

¹⁵ Commission nationale de l'informatique et des libertés

séjour, ce qui comprend les épanchements pleuraux (J190), les ulcères (L89) et les brûlures (T31). Les bactériémies et sepsis ont été considérés comme primaires en l'absence d'autre source d'infection, sur un autre site anatomique. Elles étaient secondaires si un autre code CIM-10 était associé à un autre site d'infection dans le même séjour.

Les bactéries ont été classées par grandes familles, genre et espèce : les staphylocoques (staphylocoque doré, autre staphylocoque, staphylocoque sans précision), streptocoques (pneumocoque, entérocoque, autres streptocoques, streptocoques sans précision), entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Yersinia*, entérobactérie sans précision) ou les autres bactéries Gram-négatives (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *Campylobacter*).

Les résistances ont été catégorisée en 11 classes : (1) à la pénicilline ; (2) à la méticilline ; (3) BLSE ; (4) autres mécanismes de résistance aux bêta-lactamines ; (5) à la vancomycine et apparentés ; (6) aux quinolones ; (7) à de multiples antibiotiques ; (8) bactérie hautement résistante émergente (BHRe) ; (9) bactérie multi-résistante (BMR) ; (10) autres ou non spécifiées et ; (11) non connue (cf. §4.2).

Selon les règles de l'ATIH, le code (9) « BMR » doit être codé seulement lorsque ce terme est spécifié dans le rapport de bactériologie. Sinon, la bactérie doit être considérée comme « résistante à de multiples antibiotiques » (7). Nous supposons qu'une BMR fait référence à une bactérie résistante à au moins 3 classes d'antibiotiques auxquels elle est normalement sensible [90]. Par ailleurs, certaines résistances n'ont pas encore de code qui leur sont spécifiques dans la CIM-10 : par exemple, la résistance aux C3G est codée dans le groupe (4) « autres mécanismes de résistance aux bêta-lactamines ».

En l'absence de code associé à une résistance, les bactéries ont été considérées comme non résistantes aux antibiotiques, c'est-à-dire, selon l'ATIH, qu'il n'y avait aucun marqueur de résistance, ou que la résistance ne demandait pas de modifier la prise en charge conventionnelle de l'infection. Pour des raisons de simplification, dans la suite du document, j'appellerai ces bactéries non résistantes des « bactéries sensibles ».

3.3 L'identification des infections à bactéries résistantes

Contrairement à de nombreux travaux pour lesquels seule la pathologie est à retrouver dans le PMSI, sur la base d'un diagnostic, étudier la résistance aux antibiotiques nécessite d'identifier trois niveaux :

l'infection, la bactérie responsable, et la sensibilité de la bactérie. Trois difficultés principales liées à la structure de la base de données, aux pratiques de codage, et à l'absence de bactérie renseignée, ont été rencontrées.

La structure de la base de données :

Dans le PMSI, les différents codes de diagnostic ne sont pas associés entre eux. Or, un séjour peut contenir plusieurs codes d'intérêts, par exemple : « pyélonéphrite », « infection après un acte à visée diagnostic », « *E. coli* », « *S. aureus* », « bactérie productrice de BLSE », et « résistance à la pénicilline ». Si plusieurs infections, bactéries ou résistances sont codées pour un même séjour, il est difficile de relier l'infection avec son pathogène, et le pathogène avec son statut de résistance. C'est pourquoi les séjours avec plusieurs codes ont été exclus des analyses, à l'exception de quatre situations :

- Lorsque que les bactériémies et sepsis étaient associés à une infection sur un site anatomique précis, ils n'étaient pas pris en compte, et l'infection sur le site anatomique connu était privilégiée. Par exemple, si A419 (sepsis, sans précision) est codé dans le même séjour que J150 (pneumopathie à *K. pneumoniae*), seule la pneumopathie est comptabilisée. Ce choix conduit à ne présenter que les bactériémies et sepsis primaires dans nos analyses, sauf exception (§5.3.2).
- Lorsqu'une infection sur matériel était codée en même temps qu'une infection sur le même site anatomique, alors l'infection sur le site anatomique était privilégiée. Par exemple, lorsque T82.6 (infection due à une prothèse de valve cardiaque) et I33.0 (endocardite) étaient codés pour un même séjour, seul l'endocardite était comptabilisée. Cela entraîne une sous-estimation des infections sur matériel dans nos analyses, sauf lorsque celles-ci font partie intégrante de l'algorithme d'identification (identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse, chapitre 6.3).
- Lorsque plusieurs bactéries étaient codées, avec seulement une résistance, certaines associations ont été priorisées, sur la base de l'état des connaissances, en accord avec personnes compétentes du groupe de travail. Lorsque plusieurs bactéries, dont le staphylocoque doré, étaient codées avec une résistance à la méticilline, le couple staphylocoque doré - résistance à la méticilline était privilégié sur les autres bactéries. De même pour les Entérobactéries ou les bactéries à Gram négatif et la production de BLSE, ainsi que les streptocoques et la résistance à la vancomycine.

Les pratiques de codage :

La seconde limitation est liée aux règles de codage imposées aux professionnels. En effet, suivant l'ATIH, l'antibiorésistance ne doit être codée que lorsqu'elle est notée dans le compte rendu microbiologique et lorsqu'elle induit des changements de prise en charge, par rapport au traitement de base

Au cours des analyses, plusieurs couples bactérie-résistance non pertinents ont été retrouvés (couples pertinents présentés en Annexes, Tableau 2). Par exemple, les staphylocoques dorés résistants à la pénicilline ont été identifiés dans plusieurs séjours, alors qu'en population générale, près de 90% des staphylocoques dorés présentent cette résistance [91]. En conséquence, lorsque la résistance codée n'était pas cohérente avec la bactérie, elle a été recodée dans certaines situations :

- Les entérobactéries et les bactéries Gram négatif résistantes à la pénicilline étaient recodées en entérobactéries ou bactéries Gram négatif productrices de BLSE et les streptocoques résistants à la vancomycine étaient recodés en entérocoques résistants à la vancomycine.

- Les autres bactéries étaient considérées comme résistantes, mais de type inconnu (classe 11 de la classification, §4.1).

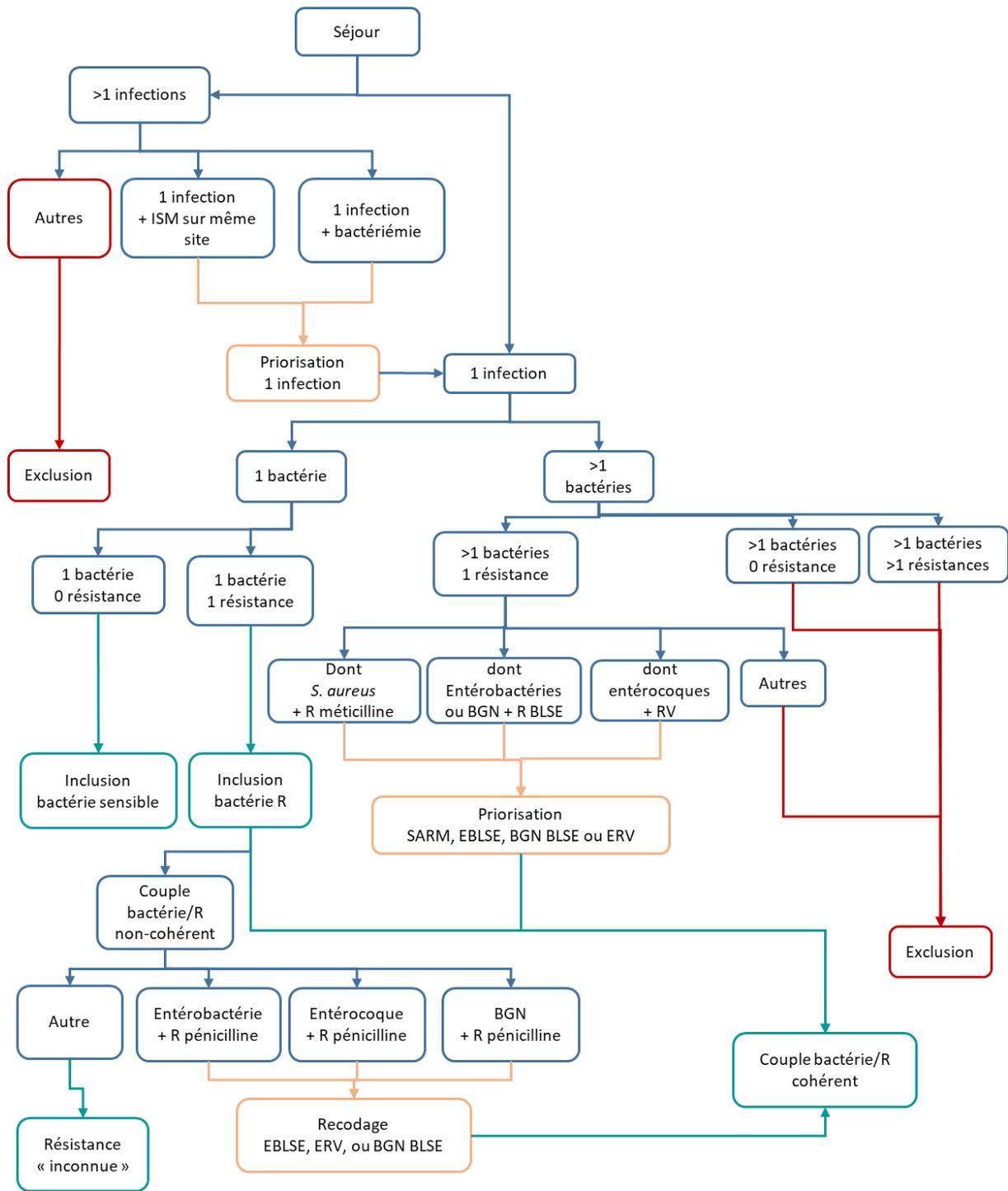
Ces deux stratégies ont été regroupées en un algorithme conçu sur deux niveaux : la sélection et le recodage, présenté Figure 3.1. Appelé algorithme RéBA (Résistance bactérienne), il a été principalement utilisé pour estimer l'état des lieux de la résistance en France, et pour des analyses médico-économiques [60,92].

L'absence de bactérie renseignée :

Enfin, pour un certain nombre de séjours, aucun code informant sur la bactérie n'était enregistré. Cette absence peut avoir plusieurs raisons : la prescription d'un antibiotique de première intention au vu de la forme, de l'état clinique et des connaissances, sans recherche de la bactérie ; un test négatif lié à une prise d'antibiotiques récente chez le patient ; un codage non réalisé par le professionnel, par oubli ou désintérêt économique. Cette absence de codage bactérien représente plus de 50% des séjours de la cohorte.

Ces séjours incomplets ont servi de support pour une extrapolation à l'échelle nationale dans le chapitre V, et ont été exclus des autres analyses.

Figure 3.1 Algorithme de sélection et recodage des séjours (Algorithme RéBA)



Bactériémie : bactériémie et sepsis ; BGN : Bactérie à Gram négatif ; BLSE : productrice de bêta-lactamases à spectre étendu ; ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine ; ISM : Infection sur matériel ; R : résistance ; RV : Résistance à la vancomycine ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

3.4 Trois analyses à partir du SNDS

Outre les études pharmaco-épidémiologiques, de dépenses de soins et de coûts médico-économiques [93], trois objectifs sont couramment rencontrés à partir du SNDS : l'estimation de la prévalence ou de l'incidence d'une pathologie, la recherche de ses facteurs de risques, et l'étude de l'évolution ou des conséquences de cette pathologie. Ce paragraphe présente brièvement les implications du SNDS pour chacune des objectifs et les choix qui ont été faits pour les différents travaux de cette thèse.

3.4.1 Estimer l'ampleur de la pathologie

Pour décrire ou quantifier un phénomène de santé, il est possible d'estimer son incidence, sa prévalence, ses tendances évolutives, ses variations spatiales, etc.

Le SNDS fournit de nombreuses données stables, recueillies en routine, de façon exhaustive, à l'échelle nationale. C'est donc un outil idéal pour décrire une pathologie, dès lors que celle-ci entraîne des soins détectables dans la base de données, notamment hospitaliers [45,94].

Dans le premier volet de cette thèse, je me suis intéressée au poids de la résistance aux antibiotiques en France. Pour cela, l'incidence des infections hospitalisées en France pour une année a été estimée, permettant une comparabilité des résultats avec les données de surveillance. Les limites du PMSI concernant spécifiquement l'identification de la résistance aux antibiotiques, présentées au paragraphe §4.2, nous ont cependant conduit à créer un algorithme complexe de sélection et de recodage (algorithme RéBA, Figure 3.1), mais aussi à faire une extrapolation pour atteindre une estimation nationale (cf. §4.3).

3.4.2 Rechercher les facteurs de risques

Les études étiologiques s'intéressent à la relation entre la maladie et des facteurs potentiellement à risque, et cherchent à fournir des arguments en faveur d'une interprétation causale [95–98]. En d'autres termes, elles permettent de mieux comprendre la survenue d'une maladie.

Le SNDS est une base de données riche pour ce type d'études. Malgré les limites précisées précédemment, il fournit de nombreux renseignements détaillés sur les expositions médicamenteuses ou les actes médicaux, mais permet aussi d'étudier différentes pathologies ou comorbidités, identifiées à travers plusieurs consommations de soins (hospitalisations, délivrances de médicaments,

consultations, affection longue durée...), ou encore des données sociodémographiques, comme l'âge, le sexe, le lieu de résidence etc.

De par le recueil exhaustif et systématique des données, et leur conservation dans le temps, il permet de construire des cohortes prospectives, historiques, ou historico-prospectives [53,99–102]. Ainsi, par rapport à une étude de cohorte classique, les durées de mise en place peuvent être radicalement réduites, les effectifs maximisés, et le nombre de perdus de vue significativement abaissé. Le SNDS permet donc de faciliter la recherche de facteurs de risque pour des pathologies rares, ou dont la période de latence entre l'exposition et l'apparition de la maladie est longue.

De la même façon, le SNDS favorise le recours aux études cas-témoins, qu'elles soient nichées dans une cohorte ou non. Les détails sur les consommations de soins et leur recueil systématique suppriment les biais de mémorisation, limite souvent rencontrée dans ces études. Les biais de sélection et les effets de confusion, eux, peuvent être réduits par plusieurs méthodes usuelles, dont les plus fréquentes sont l'ajustement et l'appariement. L'appariement est facilité par les effectifs importants de la base de données. Il peut se faire de plusieurs façons [103], comme l'appariement exact, celui sur la distance de Mahalanobis, ou encore sur le score de propension. Des scores de propensions de hautes dimensions adaptées aux données médico-administratives ont d'ailleurs été développées, pour les études pharmaco-épidémiologiques notamment [104,105]. Ces biais peuvent aussi être réduits par d'autres types d'études, qui permettent aussi de s'affranchir du choix de la population témoins. Par exemple, les études de séries de cas et les études cas-croisés comparent des périodes différentes chez un même cas. Les études de séries de cas comparent l'incidence d'un évènement pendant les périodes à risque (avec exposition), et les périodes sans risque [106,107]. A l'inverse, l'étude de cas-croisé compare l'exposition d'un sujet dans un délai proche de l'évènement (période cas) d'une période pendant laquelle le même sujet ne présente pas l'évènement (période témoin). Cependant, ces dernières approches ne permettent pas d'étudier l'impact de caractéristiques constantes au cours du temps.

Pour identifier les facteurs de risques d'acquérir une infection urinaire à bactéries résistantes, notre choix s'est porté sur une analyse cas-témoins appariée, nichée dans la cohorte PhiBRA. Nous avons apparié les cas et les témoins sur les facteurs très fortement associés à la pathologie : l'âge, le sexe, le site précis de l'infection, la bactérie et l'année d'hospitalisation. Le score de propension n'a pas été retenu, car l'appariement comportait peu de covariables, et qu'il était important d'assurer la correspondance entre les cas et les témoins sur certaines variables, notamment l'espèce bactérienne. Ce dernier point n'est pas assuré par ce score, qui permet un équilibre entre les participants de l'étude, sans garantir la correspondance entre les covariables utilisées. Il n'a pas non plus été utilisé pour

l'ajustement, car l'impact des variables utilisées dans le score sur la variable dépendante ne peut être étudié. Enfin, les études cas-croisées ou de séries de cas n'étaient pas adaptées à notre question de recherche, car nous voulions étudier l'impact des comorbidités.

3.4.3 Etudier les conséquences d'une maladie

Souvent, l'étude des conséquences d'une pathologie se restreint à l'analyse de certains indicateurs, comme le nombre de réhospitalisations, l'apparition de certaines morbidités, et surtout la mortalité [50].

Depuis quelques années, avec l'ouverture des bases de données médico-administratives, les chercheurs commencent à s'intéresser de façon plus précise aux conséquences d'un événement de santé, non plus avec des données agrégées, mais en prenant en compte le parcours de soins complet du patient [108]. Pour cela, la méthode la plus souvent rencontrée est l'analyse de séquence qui construit le parcours du patient comme une séquence de ses consommations de soins, définis au préalable, par unité de temps.

Les méthodes de comparaison des séquences ont été développées au milieu du 20^{ème} siècle en informatique, sous le nom de distance de Levenshtein [109] et de Hamming [110], puis utilisées dans des disciplines variées, notamment en biologie, pour l'étude des séquences génomiques [111]. Elles ont été introduites en sciences sociales dans les années 1990 par Abbott [112,113] pour tracer et comparer les parcours de vie. Néanmoins, elles restaient toujours très peu utilisées en épidémiologie, de par leur complexité de mise en œuvre. L'ouverture du SNDS permet un développement des analyses de séquences en santé publique, facilitant un suivi précis des consommations de soins des patients.

L'objectif principal de ces analyses est de mettre en évidence des parcours types, à partir d'un ensemble de parcours individuels. Le processus comporte deux étapes : la première consiste à calculer la distance entre les séquences deux à deux, c'est-à-dire estimer leurs ressemblances, ou plutôt leurs dissemblances ; la seconde à regrouper les séquences qui se ressemblent le plus, et éloigner les séquences qui se ressemblent le moins [114].

Plusieurs méthodes permettent de mesurer les distances entre deux séquences, chacune avec sa spécificité [115]. Les distances euclidiennes ou du khi-deux prennent en compte le temps passé dans chaque élément de la séquence, comme par exemple, la durée totale passée en hospitalisation durant le parcours de soins, mais elles ne prennent pas en compte la temporalité, comme le moment de survenu de l'hospitalisation, et l'ordre des éléments de la séquence [115,116]. Une mesure proposée

par Rousset *et al.* utilise aussi des distances euclidiennes pour comparer les séquences, mais cette fois-ci en rapprochant les séquences conduisant au même futur [117]. La distance de Hamming, elle, mesure la dissimilarité entre deux séquences en calculant le nombre d'unités de temps où les éléments de la séquence diffèrent. Cette mesure est très sensible aux décalages dans le temps [110]. La mesure LCS (*length of the longest common subsequence*) prend en compte, comme son nom l'indique, le nombre d'éléments dans une séquence qui sont retrouvés dans le même ordre dans l'autre séquence. Une autre mesure, développée en 2003 et optimisée en 2015, est basée sur le nombre de sous-séquences similaires entre deux séquences, avec une pondération selon sa longueur et la durée des éléments impliqués [118,119]. Enfin, l'*Optimal Matching* (OM), est la méthode la plus utilisée dans l'analyse de séquence. Elle mesure la dissimilarité entre deux séquences en calculant le coût nécessaire pour la transformation d'une séquence en une autre. Cette mesure est très flexible, et prend en compte les décalages temporels et les inadéquations.

Après avoir mesuré les distances entre les séquences deux à deux, les séquences voisines doivent être regroupées en classes. De nombreuses méthodes de classification ont été développées pour réaliser ces regroupements. Deux types sont principalement rencontrés dans la littérature : les méthodes de classification ascendante hiérarchique qui optimisent un critère d'agrégation à chaque étape d'itération sans réallocation possible des séquences et les méthodes de partitionnement non hiérarchiques qui optimisent des regroupements pour un nombre de prédéfini de classe. Pour les premières, chaque séquence est initialement considérée comme une classe indépendante, puis les deux séquences les plus proches sont regroupées dans une classe. Pas à pas, un arbre est construit, jusqu'à ce que toutes les séquences soient agrégées en une seule classe. Dans cette approche, une fois deux séquences rassemblées, elles ne peuvent être séparées [120]. La méthode de Ward [121] est la méthode la plus utilisée, elle mesure la distance entre les classes en utilisant les centres de gravité de celles-ci. Une fois le nombre de classes retenu, il est possible de maximiser la répartition des séquences parmi les classes en utilisant une méthode de classification non hiérarchique [122]. Plusieurs ont été développées, comme la méthode des centres mobiles [120], ou la méthode PAM, *Partitioning around medoids*, qui permet une répartition optimale des séquences selon leur distance avec le médoïde¹⁶ de chaque classe [120,123,124].

Pour étudier les conséquences d'une infection ostéo-articulaire (IOA) à bactéries résistantes (exposés) en comparaison à une IOA à bactéries sensibles (non exposés), une analyse de séquence a été réalisée. Chaque parcours correspondait à un ensemble de consommations de soins hospitaliers

¹⁶ Médoïde = Observation d'un groupe ayant la plus petite somme des distances aux autres observations du groupe

(hospitalisation en MCO, en SSR, etc.) et ambulatoires (consultations médicales et paramédicales, etc.). Les éléments constituant la séquence et à la temporalité des événements ont été pris en compte. Dans ce cadre, la méthode *Optimal Matching* est la plus adaptée pour comparer les parcours de soins deux à deux, et une méthode mixte de classification ascendante hiérarchique suivie d'une méthode *PAM* pour regrouper les parcours de soins similaires. L'analyse de séquence permet de décrire les différents parcours, et de mettre en évidence des parcours types, mais elle ne permet pas d'estimer si les infections à bactéries résistantes sont associées à un parcours spécifique. Pour cela, une régression logistique multinomiale a été réalisée pour estimer si le caractère résistant ou sensible de la bactérie en cause de l'infection était associé au type de parcours de soins.

4.1 Introduction

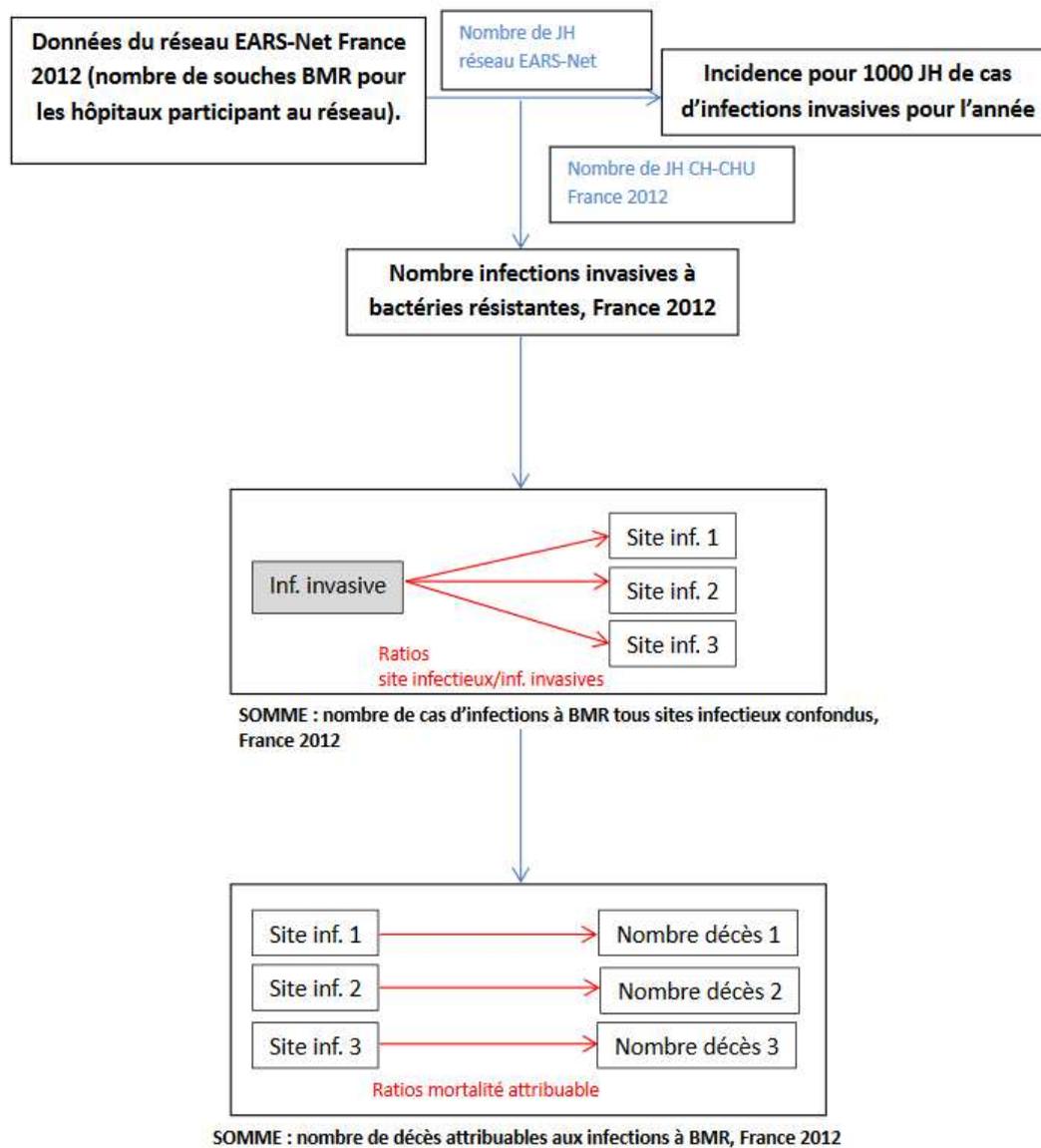
L'antibiorésistance est un enjeu majeur de santé publique, cependant, peu d'études nationales ou internationales ont été conduites afin d'estimer l'importance globale que représente la résistance. Cela est en partie expliqué par la rareté de données à l'échelle nationale.

La plupart des études estimant ce poids épidémiologique [13,15,23,125], se basent sur des données partielles, demandant des extrapolations impliquant des hypothèses fortes (Figure 4.1).

La méthodologie utilisée est similaire pour tous ces travaux. Dans un premier temps, l'incidence est calculée à partir de données de surveillance, souvent focalisées sur une infection spécifique. Pour la plupart, ces données proviennent d'EARS-net, réseau de surveillance présenté en introduction de cette thèse. Ce réseau de surveillance n'étant pas exhaustif au niveau national, une première extrapolation est nécessaire pour atteindre l'échelle du pays, en fonction du taux de couverture estimé pour le pays ou la région d'étude. Dans un second temps, ces estimations ne concernant qu'un seul site d'infection (bactériémies par exemple), une deuxième extrapolation est réalisée, pour atteindre l'ensemble des infections (infections urinaires, respiratoires, etc.), grâce aux ratios retrouvés dans la littérature pour chaque bactérie. Parfois, la mortalité associée aux bactéries résistantes est aussi estimée, en utilisant les taux de mortalité issus de la littérature.

L'ECDC a utilisé cette méthodologie pour estimer le poids de l'antibiorésistance en Europe dans deux études présentées en introduction (cf. § 1.1.3). En 2007, il a estimé qu'environ 390 000 infections étaient associées à une bactérie résistante en Europe (UE, Islande et Norvège), et qu'elles avaient causé 25 000 décès et environ 2.5 millions de journées d'hospitalisation en plus [13]. En 2015, il a été estimé que 672 000 infections étaient liées à l'antibiorésistance en Europe et avaient causé 33 000 décès et 870 000 DALY (*Disability Adjusted Life Years*) [23]. Cette étude se base principalement sur les données de surveillance du réseau EARS-net (cf. §1.1.1). Une première extrapolation a été réalisée selon le taux de couverture du réseau pour chaque pays. Une seconde a été effectuée à partir de ratios infections invasives / non invasives et de taux de mortalité identifiés dans la littérature.

Figure 4.1 Méthodologie utilisée pour estimer le poids de l'antibiorésistance - étude Burden BMR



JH : Journées d'hospitalisation

Source : Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012, Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015 [27]

En France, Colomb-Cotinat *et al.* [125] se sont aussi appuyés sur cette méthodologie, exploitant les données d'EARS-net et de la littérature, en particulier l'enquête nationale de prévalence (ENP), étude transversale sur les infections nosocomiales présentée en introduction. Ils ont estimé qu'en 2012, les bactéries multi-résistantes avaient causé 158 000 infections, dont 16 000 infections invasives, provoquant 12 500 décès. Les SARM et *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G étaient

responsables de 75% de l'ensemble de ces infections. En comparaison, d'après l'ECDC [23], les BMR auraient causé 125 000 infections et 5 500 décès en France en 2015.

En 2014, un rapport commandé par le premier ministre britannique aspire à prédire l'impact de l'antibiorésistance dans le monde en 2050 [15]. Il repose sur deux études économiques de projection de coût, s'intéressant aux *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, VIH, Tuberculose et Malaria [126,127]. La première étape pour ces études était de faire état des lieux de l'antibiorésistance, état des lieux sur lequel sont fondées les projections. La méthodologie reste la même : l'incidence des infections bactériennes est extrapolée à partir d'une étude sur les infections nosocomiales conduite par l'ECDC et sur des données produites par l'OMS pour les pays en voies de développement. Les taux de résistance ainsi que la mortalité attribuable aux infections résistantes ont été estimés à partir des données du rapport sur la surveillance de la résistance par l'OMS [12], dont celles du réseau EARS-net. La qualité de ces données diffère selon les pays, la condition d'inclusion étant un nombre minimum de 30 isolats par espèce bactérienne. Ainsi, les taux de résistance aux C3G chez *E. coli* ont été estimés sur 646 isolats au Canada, 4298 au Pérou, 90 en Estonie, 8479 en France ou encore 152 en Ethiopie. Enfin, dans ce rapport, plusieurs taux ont été estimés à partir de données de la littérature.

Cette méthodologie commune présente quelques limites. La première estimation est basée sur des données non exhaustives, non nécessairement représentatives de la population. Par exemple, le réseau EARS-net couvre de façon hétérogène les pays européens : il a été estimé qu'il couvrirait 100% de la population danoise, 30% des belges et seulement 21% de la population française en 2018 [24]. La seconde extrapolation utilise des données de la littérature. Or, ces données provenant de sources diverses peuvent ne pas être adaptées aux questions posées : études centrées sur les infections nosocomiales, comme l'ENP [32], données anciennes ou de qualité variable [12]. Nous pouvons remarquer, par exemple, que l'incidence française des infections à bactéries résistantes estimée par Cassini et al. [23] est proche de celle apportée par Colomb-Cotinat et al. [125], alors que le nombre de décès attribuables aux BMR est divisé par deux. Cela est en partie dû aux différences dans les taux de mortalité issus de leurs revues de la littérature, ce qui montre la forte sensibilité de ces extrapolations aux paramètres.

Exploiter le PMSI est une solution intéressante pour étudier le poids de l'antibiorésistance en France, tout en réduisant les hypothèses nécessaires pour cette estimation. En effet, cette base de données exhaustive regroupe toutes les hospitalisations de France et les infections associées, qu'elles soient résistantes ou non. De plus, les données sont accessibles tous les mois ou tous les ans selon les conditions d'accès, et recueillies en routine. L'objectif de cette étude est donc d'estimer le poids de la résistance hospitalière en France en exploitant les données du PMSI.

4.2 Matériel

4.2.1 La population d'étude

Je me suis intéressée aux hospitalisations avec une infection aigüe causée par un Streptocoque, Staphylocoque, une Entérobactérie ou une autre bactérie à Gram-négatif, pour l'année 2016, identifiée dans l'ensemble du PMSI-MCO, en France métropolitaine.

Les séjours avec une admission entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2016 ont été sélectionnés, lorsque le diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DAS) contenait un code spécifique d'infection (Annexes - Tableau 1). Afin de fournir des données comparables à la littérature, seuls les premiers épisodes infectieux hospitalisés de l'année 2016 ont été sélectionnés et classés par site anatomique (13 classes, Annexes - Tableau 1). Les premiers épisodes infectieux ont été définis comme les premières hospitalisations avec une infection située sur un site anatomique spécifique.

4.3 Méthodes

4.3.1 Extrapolation

Comme vu précédemment, étudier la résistance aux antibiotiques à partir du PMSI demande une gestion de données complexe. Suivant l'algorithme RéBA, les séjours avec des codes multiples ont donc été exclus, sauf exceptions notées en Méthodes (cf. §4.2). Si possible, les associations bactérie-résistance non cohérentes étaient recodées, selon ce même algorithme.

A partir de l'échantillon ainsi sélectionné (appelé groupe M+), les patients pouvaient être caractérisés par leur sexe, leur âge, et le score de comorbidité de Charlson [128], les séjours décrits selon leur durée, le motif d'hospitalisation, les procédures chirurgicales effectuées pendant le séjour, le décès intra-hospitalier, et, enfin, les infections caractérisées selon le site d'infection, la bactérie impliquée, le statut de résistance, et le type de résistance.

L'espèce bactérienne étant absente pour de nombreux séjours (groupe M-), j'ai réalisé une extrapolation afin d'estimer le poids de l'antibiorésistance à l'échelle nationale. La distribution des espèces bactériennes du groupe M+ et de leurs résistances a été extrapolée sur le groupe M-, selon le sexe du patient, son âge (<28 jours, 28 jours-5 ans, 6-15, 16-35, 36-66, 66-80, >80) et le site d'infection (13 sites, Annexes - Tableau 1). Lorsque les séjours M+ représentaient moins de 10 séjours pour une classe sexe/âge/infection, l'extrapolation n'était pas réalisée, et les observations M- étaient exclues.

Pour la suite, la population extrapolée (séjours M+ et M-) a été considérée permettant ainsi une description à l'échelle nationale.

Les taux de résistance ont aussi été extrapolés pour chaque variable permettant de décrire la population : le score de Charlson, la raison d'hospitalisation (infection codée en DP : oui/non), la durée, la présence d'une chirurgie, et le décès. De légères différences d'effectifs pour les infections résistantes et sensibles peuvent être observées entre ces variables. Ceci reflète des différences de distribution marginales pour ces variables descriptives entre les groupes M+ et M-.

Les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés pour le nombre de séjours et les taux de résistance.

4.3.2 Analyse statistiques

Afin de valider l'algorithme RéBA, j'ai comparé les taux de résistance estimés pour les 6 couples bactérie-résistance disponibles au travers des données françaises d'EARS-net de l'année 2016 [129]. Pour être comparables aux données de surveillance, les taux ont été calculés à partir des bactériémies et sepsis (primaires et secondaires) et des méningites (pour les entérobactéries et les *S. pneumoniae* seulement). Pour valider l'extrapolation, la même méthode a été réalisée sur l'ensemble de la population extrapolée.

La population extrapolée a été décrite à travers les caractéristiques des patients (sexe, âge, indice de Charlson), des séjours (raison du séjour, durée, acte chirurgical pendant le séjour, mortalité hospitalière), et des infections (site). Pour chaque site d'infection, le taux de résistance a été estimé. La distribution des bactéries dans la population, les taux de résistances associées et la fréquence des couples bactérie-résistance les plus fréquents ont été étudiés. Etant donné la grande taille de la population, aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer les patients avec une infection résistante ou non [130–133].

Enfin, l'incidence de l'ensemble des bactéries résistantes et celles des couples bactérie-résistance les plus fréquents ont été estimées, en divisant le nombre d'hospitalisations avec une infection due à ces bactéries par le nombre total de jours d'hospitalisation en séjours courts (MCO), en 2016, en France métropolitaine, données issues de la statistique annuelle des établissements de santé [134].

4.4 Résultats

En 2016, 1 135 310 séjours ont été retenus pour l'analyse, soit 70,8% des 1 602 762 séjours avec au moins une infection (Figure 4.2). Environ 5% de ces séjours concernent des patients hospitalisés plus d'une fois (2 fois en majorité), avec une infection sur un site différent. Pendant le processus de sélection, 19,2% des hospitalisations ont été exclues à cause de multiples codes d'infection ou de bactérie. Les bactéries n'étaient codées que pour 30,9% des séjours. Parmi elles (groupe M+), 12,5% étaient résistantes aux antibiotiques, et : 4,7% des codes de résistance avaient été attribués à une bactérie parmi plusieurs ; 20,3% des couples bactérie-résistance avaient été recodés ; et 20,1% des résistances avaient été classées comme « inconnues » (15,2% pour une association bactérie – résistance incohérente et 4,9% pour de multiples codes de résistance).

Après extrapolation, un total de 139 105 (IC 95% [127 920 - 150 289]) séjours étaient associés à une infection à bactéries résistantes, ce qui correspond à 12,3% [11,3 - 13,2] de la population. A cause d'effectifs insuffisants, l'extrapolation n'a pu être réalisée pour 452 séjours (0,05%), qui ont été exclus de l'analyse.

4.4.1 Validations

Les taux de résistance estimés sur les séjours du groupe M+ avec bactériémies, sepsis ou méningites (15% de l'échantillon) étaient en accord avec ceux présentés par EARS-net (Tableau 4.1). En effet, on retrouve des résultats proches pour les staphylocoques dorés avec un taux de 14,2% [13,6 - 15,0] pour le SARM contre 13,8% pour EARS ; pour les entérocoques avec un taux de résistance à la vancomycine de 0,5% [0,3 - 0,7] contre 0,6% ; et pour les *K. pneumoniae* avec un taux de résistance aux carbapénèmes et BLSE de 0,3% [0,1 - 0,5] et 19,6% [18,4 - 20,8] contre 0,4% et 20,2%, respectivement. Les taux étaient légèrement supérieurs aux estimations du réseau de surveillance pour *E. coli* et *S. pneumoniae* avec un taux de BLSE de 11,6% [11,2 - 12,0] contre 8,3%, et un taux de résistance à la pénicilline de 0,8% [0,5 - 1,1] contre 0,1%, respectivement.

Les taux estimés sur la population extrapolée étaient similaires avec ceux donnés par EARS-net, pour les couples bactérie-résistance étudiés (10% de la population - Tableau 4.1) : 14,1% [11,0 - 17,2] pour les SARM, 0,6% [0,0 - 1,4] pour les entérocoques résistants à la vancomycine, 0,7% [0,0 - 1,5] pour les *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline, 18,5% [13,1 - 23,9] et 0,4% [0,0 - 0,8] pour les *K. pneumoniae* BLSE et résistants aux carbapénèmes. Seul le taux d'*E. coli* BLSE dépassait légèrement celui du réseau, avec 11,7% [10,0-13,3] de bactéries productrices de BLSE.

Figure 4.2 Sélection des patients, constitution des groupes et extrapolation– France 2016

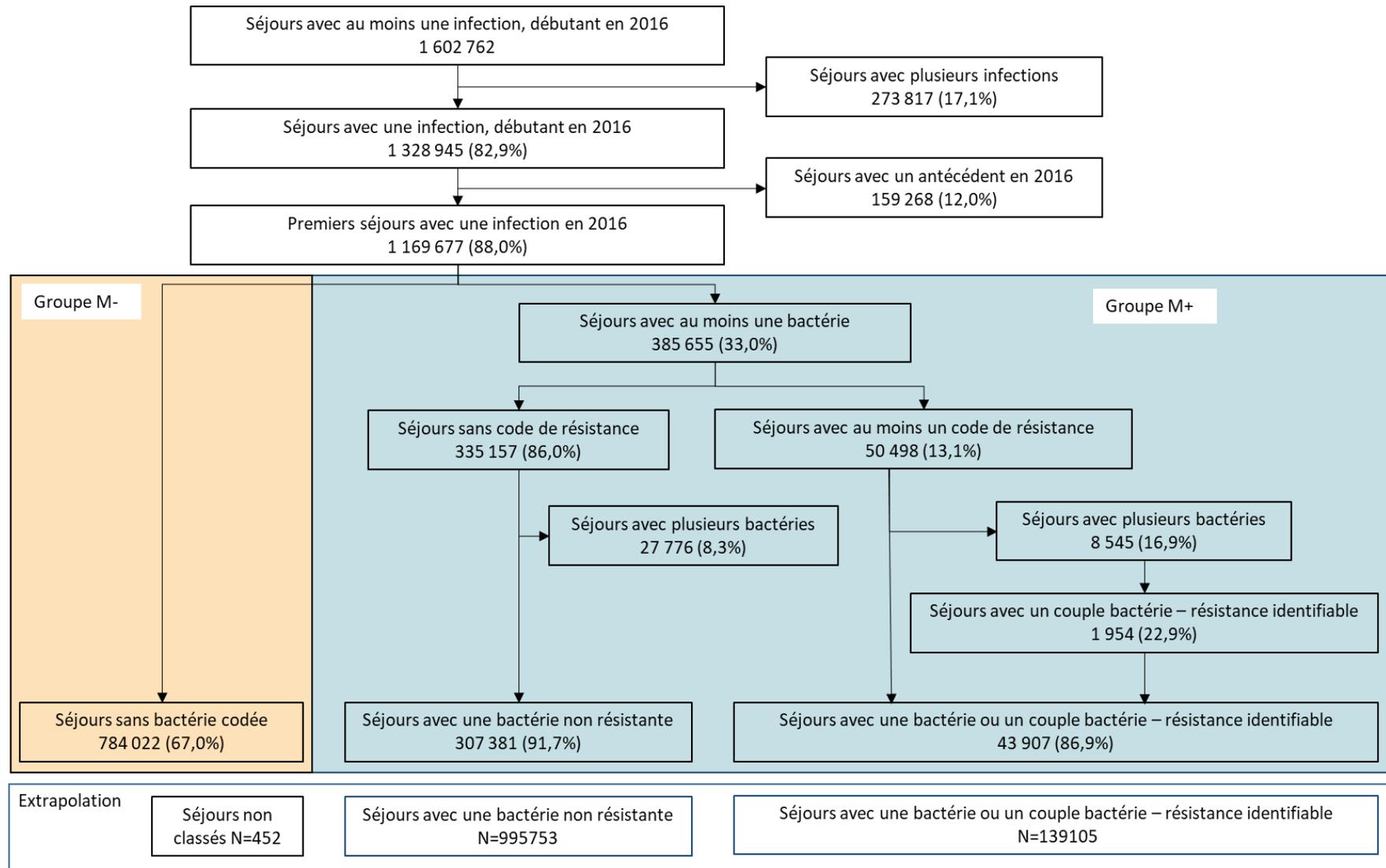


Tableau 4.1 Taux de résistance parmi les prélèvements issus des bactériémies et des méningites, et comparaison avec les données de surveillance EARS-Net, en France en 2016

	Avant extrapolation (M+)					Après extrapolation (M+ et M-)			EARS-net 2016
	Echantillon brut ¹		Echantillon modifié ²			Population totale ³			Tx R
	N	Tx R	N	Tx R	IC 95%	N	Tx R	IC 95%	
<i>S. aureus</i> (méricilline)	10 342	10,8	10 840	14,3	13,6 - 15,0	27 613	14,1	11,0 - 17,2	13,8
<i>Enterococcus</i> (vancomycine)	3 719	0,2	3 789	0,5	0,3 - 0,7	8 571	0,6	0,0 - 1,4	0,6
<i>S. pneumoniae</i> (pénicilline)	3 258	0,7	3 083	0,8	0,5 - 1,1	11 291	0,7	0,0 - 1,5	0,1
<i>E. coli</i> (BLSE)	29 421	5,9	29 862	11,6	11,2 - 12,0	55 333	11,7	10,0 - 13,3	8,3
<i>K. pneumoniae</i> (BLSE)	4 187	13,6	4 345	19,6	18,4 - 20,8	9 753	18,5	13,1 - 23,9	20,2
<i>K. pneumoniae</i> (Carbapénèmes)	4 187	0,3	4 345	0,3	0,1 - 0,5	9 753	0,4	0,0 - 0,8	0,4

BLSE : bactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu ; M+ : échantillon avec des codes bactériens ; M- : échantillon sans code bactérien ; Tx R : Taux de résistance

¹ Cet échantillon correspond aux séjours avec une seule infection et un seul germe, sans hiérarchisation des codes d'infection ou de bactérie, ni recodage

² Pour l'échantillon modifié, certains séjours ont été récupérés par hiérarchisation des codes, et des recodages ont été effectués

³ Les bactéries et résistances du groupe M+ ont été extrapolées sur le groupe M- selon le sexe, l'âge, et le site anatomique d'infection. A cause d'effectifs insuffisants, 452 séjours n'ont pu être extrapolés.

4.4.2 Description des patients et des séjours

Les caractéristiques des patients et des séjours sont résumés dans le tableau 4.2. La répartition entre les hommes et les femmes était relativement équilibrée, pour les patients infectés avec une bactérie résistante ou sensible. Un peu plus de la moitié des patients infectés étaient âgés de plus de 65 ans, et plus de 15% avaient un indice de Charlson supérieur à 2. L'infection était la raison de l'hospitalisation (DP) pour la moitié des séjours, que cela soit pour les infections à bactéries résistantes ou sensibles. Environ 52% des séjours avec une bactérie résistante duraient une semaine ou plus, contre 42% avec une bactérie sensible. Une procédure chirurgicale avait lieu pendant le séjour pour 40% des patients avec une bactérie résistante et 30% de ceux avec une bactérie sensible. Un décès survenait durant l'hospitalisation pour 7% des séjours avec une bactérie résistante et 5% de ceux avec une bactérie sensible.

Tableau 4.2 Caractéristiques des patients et des séjours en fonction du statut de résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 134 858)

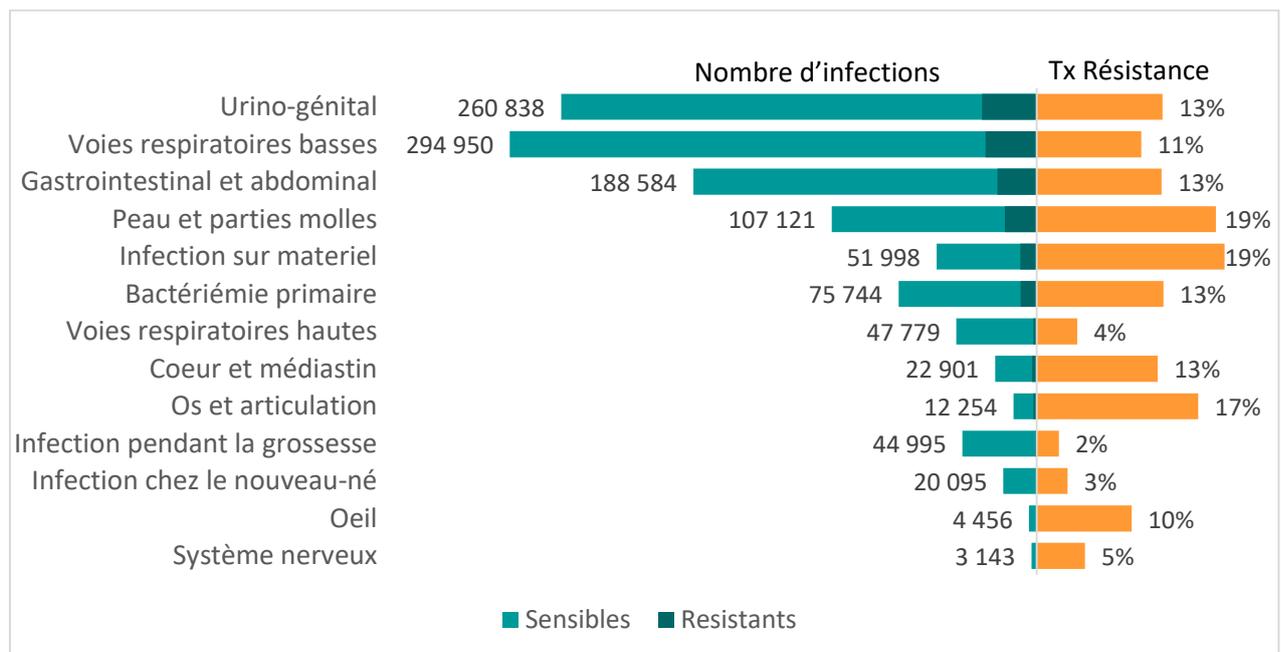
	Résistant (N=139 105)			Sensible (N=995 753)		
	n	IC 95%	%	n	IC 95%	%
Sexe						
<i>Homme</i>	70 531	[65 067 - 75 994]	50,7	45 8947	[45 3484 - 464 411]	46,1
<i>Femme</i>	68 574	[62 853 - 74 295]	49,3	53 6806	[53 1085 - 542 527]	53,9
Age						
<i>< 15 ans</i>	10 092	[8 125 - 12 053]	7,3	11 4671	[112 710 - 116 638]	11,5
<i>15 - 35 ans</i>	13 632	[11 742 - 15 525]	9,8	140 533	[138 640 - 142 423]	14,1
<i>36 - 65 ans</i>	34 977	[32 501 - 37 453]	25,1	220 395	[218 259 - 222 529]	22,1
<i>66 - 80 ans</i>	35 983	[33 849 - 38 119]	25,9	245 492	[243 016 - 247 968]	24,7
<i>> 80 ans</i>	44 421	[41 703 - 47 139]	31,9	274 662	[271 944 - 277 380]	27,6
Indice de comorbidité de Charlson						
0	64 687	[58 177 - 71 187]	46,8	551 250	[544 825 - 557 835]	55,3
1-2	44 417	[41 497 - 47 336]	32,2	283 402	[280 466 - 286 305]	28,4
3-4	17 218	[16 253 - 1 818]	12,4	95 144	[94 107 - 96 035]	9,5
≥ 5	11 767	[11 152 - 12 379]	8,5	66 973	[66 245 - 67 472]	6,7
Caractéristiques des séjours						
Infection en DP	74 726	[67 852 - 81 589]	53,7	52 5477	[51 858 - 532 322]	52,8
Durée						
<i>< 7 jours</i>	62 788	[56 175 - 69 401]	47,6	576 314	[569 672 - 582 898]	57,5
<i>7 - 14 jours</i>	40 238	[37 634 - 41 842]	30,5	280 615	[278 013 - 283 221]	28,0
<i>> 14 jours</i>	28 904	[14 4614 - 27 537]	21,9	146 003	[144 614 - 147 351]	14,6
Chirurgie	49 963	[45 862 - 54 073]	39,0	272 601	[268 477 - 276 688]	29,0
Décès	10 184	[9 629 - 10 735]	7,4	47 640	[48 148 - 47 042]	4,8

DP : diagnostic principal

4.4.3 Description des infections

Les infections avec une bactérie résistante étaient principalement situées sur les voies génito-urinaires, les voies respiratoires basses, au niveau gastro-intestinal et abdominal, et sur la peau et les parties molles (respectivement 24,4%, 22,8%, 17,5%, et 14,3% des infections à bactéries résistantes) (Figure 4.3, et Annexes - Tableau 3). A l'exception des voies respiratoires basses, les infections les plus communes présentaient un taux de résistance élevé : 13,0% (voies génito-urinaires), 12,9% (infection gastro-intestinales et abdominales), 18,5% (peau et parties molles), auxquelles se rajoutent les infections sur matériel (19,4%), et les bactériémies primaires (13,1%). Deux types d'infections plus rares avaient un taux de résistance élevée : les os et articulations (16,7%) et le cœur et médiastin (12,5%). Ces derniers représentaient moins de 2% des infections avec antibiorésistance.

Figure 4.3 Site d'infection et taux de résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 134 858)



Tx Résistance : Taux de résistance

Les bactéries résistantes aux antibiotiques étaient principalement les entérobactéries (49,9% des infections à bactéries résistantes) et les Staphylocoques (33,5%) (Tableau 4.3, Figure 4.4). Les Entérobactéries résistantes étaient en grande partie des *E. coli* (76,5%) et des *K. pneumoniae* (17,0%). Les Citobacter étaient peu fréquents (environ 2% des Entérobactéries), mais avaient un taux de résistance supérieur à la moyenne (17,3%). Les Staphylocoques résistants étaient principalement des

S. aureus (70,7%), l'espèce avec le plus haut taux de résistance (25,8%). Les Streptocoques et les autres bactéries à Gram-négatif représentaient moins de 17% des bactéries résistantes. Parmi elles, seuls les *Acinetobacter* avaient un taux de résistance se rapprochant de la moyenne (12.3% vs 12.2%, respectivement).

Globalement, les trois bactéries résistantes les plus fréquentes étaient les *E. coli* (38,2% des bactéries résistantes), *S. aureus* (23.7%), et *K. pneumoniae* (8.5%) (Figure 4.4). Parmi les séjours avec résistance, 68% des *E. coli* et 72% des *K. pneumoniae* étaient productrices de BLSE, et 59% des *S. aureus* étaient résistants à la méticilline. Ainsi, les pathogènes résistants les plus fréquents étaient les *E. coli* BLSE (26.0%), les SARM (14.0%), et les *K. pneumoniae* BLSE (7.2%).

De façon plus globale, les SARM représentaient 15,2% de l'ensemble des *S. aureus* (résistants et sensibles), les BLSE étaient présentes chez 10,8% des entérobactéries, 9,8% des *E. coli*, et 16,7% des *K. pneumoniae*. Les SARM, étaient principalement pathogènes des voies respiratoires basses (32.3%), de la peau et des parties molles (31.3%), et des bactériémies primaires (8.7%) (Tableau 4.4). Les EBLSE étaient avant tout identifiées dans les voies génito-urinaires, gastro-intestinales et les voies respiratoires basses (respectivement, 43,6%, 28,3%, 12,2% pour *E. coli* et 32,3%, 13,8%, 26,9% pour *K. pneumoniae*). Moins du tiers des *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes étaient identifiés dans les voies respiratoires basses, et près de 20% dans les voies génito-urinaires. La moitié des entérocoques résistants à la vancomycine étaient associés aux infections gastro-intestinales. Enfin, près de 76% des *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline étaient identifiés dans les infections respiratoires basses.

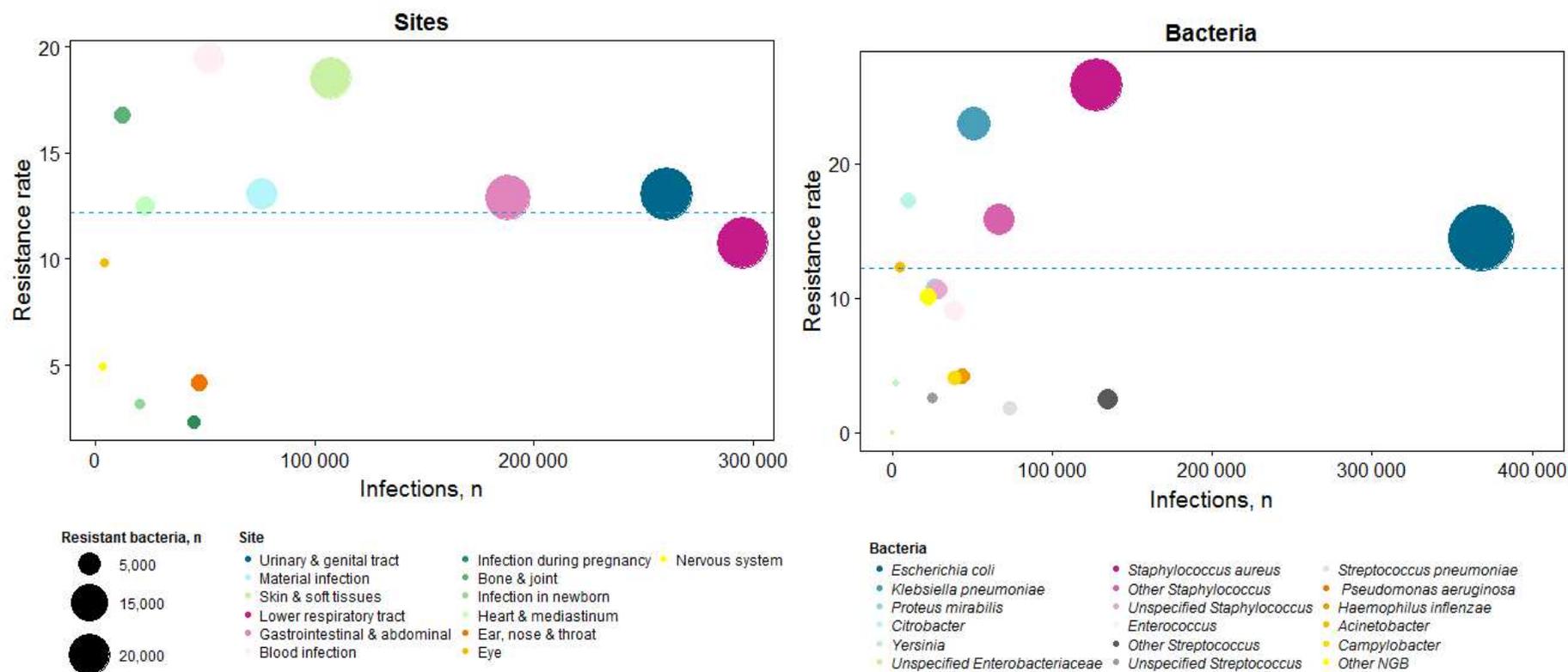
Tableau 4.3 Description des bactéries en fonction de la résistance et du taux de résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 134 858)

	Résistant			Sensibles			Tx R ¹	
	n	IC 95%	%	n	IC 95%	%	%	IC 95%
Total	139 098	[129 354 – 148 860]		995 730	[985 998 - 1 005 504]		12,2	[11,4 – 13,1]
Entérobactéries	69 488	[59 099 - 79 886]		387 835	[365 589 - 410 075]		15,2	[12,9 - 17,5]
<i>E. coli</i>	53 162	[47 766 - 58 554]	76,5	315 198	[304 422 - 325 976]	81,3	14,4	[13,0 - 15,9]
<i>K. pneumoniae</i>	11 779	[8 978 - 14 586]	16,9	39 543	[34 483 - 44 598]	10,2	22,9	[17,5 - 28,4]
<i>Proteus mirabilis</i>	2 787	[1 638 - 3 945]	4,0	23 152	[19 691 - 26 611]	6,0	10,7	[6,3 - 15,2]
<i>Citrobacter</i>	1 691	[754 - 2 627]	2,4	8 106	[5 985 - 10 227]	2,1	17,3	[7,7 - 26,8]
<i>Yersinia</i>	69	[37 - 174]	0,1	1 822	[1 006 - 2 637]	0,5	3,6	[0 - 9,2]
Non spécifié	-	-	-	14	[2 - 26]	0,00	0,00	
Staphylocoques	46 630	[36 580 - 56 699]		177 032	[155 004 - 199 051]		20,8	[16,3 - 25,3]
<i>S. aureus</i>	32 980	[27 321 - 38 651]	70,7	94 916	[85 214 - 104 603]	53,6	25,8	[21,4 - 30,2]
Autres	10 599	[7 573 - 13 624]	22,7	56 381	[48 744 - 640 20]	31,8	15,8	[11,3 - 20,3]
Non spécifié	3 051	[1 686 - 4 424]	6,6	25 735	[21 046 - 30 428]	14,5	10,6	[5,8 - 15,4]
Streptocoques	8 756	[3 752 - 13 738]		261 975	[23 4310 - 289 650]		3,2	[1,4 – 5,1]
<i>Enterococcus</i>	3 464	[1 999 - 4 915]	39,6	34 910	[30 116 - 39 709]	13,3	9,0	[8,3 - 9,7]
<i>S. pneumoniae</i>	1 316	[392 - 2 239]	15,0	71 974	[64 992 - 78 961]	27,5	1,8	[0,5 - 3,0]
Autres	3 329	[1 350 - 5 302]	38,0	130 844	[120 524 - 141 159]	49,9	2,5	[1,0 - 3,9]
Non spécifié	647	[11- 1 282]	7,4	24 247	[18 678 - 29 821]	9,3	2,6	[0,1 - 5,1]
Autres GN	14 224	[8 104 - 20 340]		168 918	[146 566 - 191 251]		7,8	[4,4 – 11,1]
<i>P. aeruginosa</i>	8 024	[5 198 - 10 850]	56,4	65 717	[57 667 - 73 739]	38,9	10,9	[7,0 - 14,7]
<i>H. influenzae</i>	1 835	[795 - 2 873]	12,9	41 833	[36 225 - 47 439]	24,8	4,2	[1,8 - 6,6]
<i>Acinetobacter</i>	524	[46 - 1 001]	3,7	3 733	[1 931 - 5 543]	2,2	12,3	[1,1 - 23,5]
<i>Campylobacter</i>	1 554	[807 - 2 301]	10,9	37 279	[34 037 - 40 520]	22,1	4,0	[2,1 - 5,9]
Autres	2287	[1 258 - 3 315]	16,1	20 356	[1 670 - 24 010]	12,0	9,0	[5,2 - 12,8]

¹Tx R : Taux de résistance

Figure 4.4 Distribution des sites d'infection et des bactéries selon le nombre de séjours et du taux de résistance (tout type) – France, extrapolation 2016 (n = 1 134 858).

Chaque couleur représente un site d'infection (gauche) ou une bactérie (droite), selon le graphique. La taille des disques représente le nombre d'infection à bactéries résistantes. Le nombre total d'infection (avec bactérie résistante ou sensible) est représenté sur les abscisses et les taux de résistance en ordonnées. Tous les types de résistance ont été considérés.



Graphique extrait de : *Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016* [92].

Tableau 4.4 : Distribution des sites d'infection les plus fréquents (>5%) pour les couples bactérie-résistance les plus fréquents – France, extrapolation 2016 (n=1 134 858)

	n	IC 95%	Pourcentage
SARM			
Voies respiratoires basses	6 289	[4 982 - 7 596]	32,3%
Peau et parties molles	6 099	[5 110 - 7 088]	31,3%
Bactériémie primaire	1 699	[1 334 - 2 064]	8,7%
Infection sur matériel	1 531	[1 425 - 1 638]	7,8%
Voies génito-urinaires	1 060	[990 - 1 131]	5,4%
E. coli BLSE			
Voies génito-urinaires	15 801	[15 480 - 16 122]	43,6%
Gastro-intestinal et abdominal	10 247	[8 370 - 12 123]	28,3%
Voies respiratoires basses	4 405	[3 406 - 5 405]	12,2%
Bactériémie primaire	1 839	[1 484 - 2 193]	5,1%
Klebsiella pneumoniae BLSE			
Voies génito-urinaires	2 769	[2 637 - 2 901]	32,3%
Voies respiratoires basses	2 307	[1 544 - 3 070]	26,9%
Gastro-intestinal et abdominal	1 184	[593 - 1 775]	13,8%
Bactériémie primaire	688	[456 - 920]	8,0%
Peau et parties molles	678	[388 - 968]	7,9%
Infection sur matériel	638	[567 - 708]	7,4%
Klebsiella pneumoniae résistant aux carbapénèmes			
Voies respiratoires basses	61	[0 - 153]	39,8%
Voies génito-urinaires	31	[19 - 44]	20,3%
Peau et parties molles	20	[0 - 53]	13,4%
Bactériémie primaire	17	[0 - 42]	11,3%
Entérocoque résistant à la vancomycine			
Gastro-intestinal et abdominal	123	[0 - 278]	51,1%
Peau et parties molles	32	[0 - 86]	13,2%
Voies respiratoires hautes	22	[0 - 59]	8,9%
Cœur et médiastin	18	[0 - 49]	7,4%
Bactériémie primaire	17	[0 - 43]	7,1%
Voies génito-urinaires	17	[0 - 26]	6,9%
Streptocoque pneumoniae résistant à la pénicilline			
Voies respiratoires basses	373	[92 - 655]	75,9%
Voies respiratoires hautes	66	[0 - 155]	13,4%
Bactériémie primaire	28	[0 - 58]	5,7%

BLSE : productrice de bêta-lactamases à spectre étendu ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

En 2016, les infections causées par des bactéries résistantes représentaient 139 105 [127 920 - 250 289] séjours. Les SARM ont causé 19 493 [15 237 - 23 747] infections, et les EBLSE, 49 692 [47 233 - 52 142], dont 36 195 [31 734 - 40 655] infections causées par *E. coli* BLSE et 8 566 [6 167 - 10 965] par *K. pneumoniae*. L'incidence totale des infections à bactéries résistantes a été estimée à 2.52 [2,31 - 2,72] hospitalisations pour 1000 jours-patients. Les infections causées par les SARM représentaient

0,35 [0,27 - 0,42] hospitalisations pour 1000 jours-patients et les entérobactéries BLSE 0,89 [0,85 - 0,94], dont 0,65 [0,57 - 0,74] pour les *E. coli* et 0,15 [0,11 - 0,19] pour les *K. pneumoniae*.

4.5 Discussion

Dans cette étude, il a été estimé que près de 140 000 hospitalisations étaient associées à une infection due à une bactérie résistante aux antibiotiques en 2016, correspondant à 2,52 hospitalisations pour 1 000 jours-patients. Ce travail montre la grande force du PMSI, qui fournit de nombreuses informations, permettant une description des infections et des séjours associés. Cependant, notre analyse montre aussi les difficultés rencontrées lorsque l'on exploite une source de données pour un objectif différent de celui pour lequel elle a été créée, et en particulier lorsque l'on s'intéresse à l'antibiorésistance.

Une des richesses de cette base de données est qu'elle couvre toutes les hospitalisations en France. D'ailleurs, les bases médico-administratives sont de plus en plus utilisées pour étudier les fardeaux épidémiologiques dans de nombreux pays, mais, à notre connaissance, c'est la première fois concernant l'antibiorésistance [33,45,46,135]. Elles donnent accès à des données de vie réelle, recueillies en routine, et des études récentes montrent leur utilité dans de nombreux domaines [136–138], aussi dans le domaine des maladies infectieuses [139–141]. En effet, Afshar *et al.* ont confirmé que les codes CIM-10 permettaient d'analyser différents pathogènes et leurs marqueurs de résistance [140] et Salhi *et al.* ont montré une bonne qualité du codage des infections dans le PMSI, avec une valeur prédictive positive de codage élevée pour les DP, entre 0,98 [0,65 - 1,00] et 0,93 [0,88 - 0,98], mais inférieure pour les DR (0,70 [0,61 - 0,71]) [139].

Cependant, le codage de l'activité dans le PMSI est régi par un objectif : le financement de l'hôpital. Par conséquent, les complications et les événements concomitants au diagnostic sont correctement codés, mais il est possible que les informations inutiles au calcul du remboursement soient imparfaites. En outre, la structure de cette base ne permet pas une identification complète des liens entre les infections, leurs bactéries et leurs marqueurs de résistances. Enfin, les codes de résistance ayant été introduit dans la CIM-10 en 2014, il est possible qu'un temps d'adaptation ait été nécessaire pour un codage optimal.

J'ai donc élaboré et programmé un algorithme multi-niveaux de sélection et recodage, en collaboration avec des infectiologues, et médecins de santé publique et DIM (Médecin département d'information médicale). En parallèle, un second doctorant, M. Touat, a programmé ce même algorithme pour contrôle. En 2016, 35% des couples bactérie-résistance étaient non cohérents, incluant les résistances naturelles, inexistantes et celles ne modifiant pas le schéma thérapeutique habituel ; 57% ont pu être

recodés. De plus, 19% des séjours ont été exclus à cause de codages multiples. Certains séjours ont été réintroduits à partir de codes de résistance, comme les séjours avec une résistance à la méticilline codée, et un *S. aureus* parmi d'autres bactéries. Cela aurait pu introduire un biais de sélection et augmenter artificiellement le taux de résistance. Mais ces séjours ne représentaient qu'une part négligeable de la population, soit 0.2% de la population d'étude et 0.7% des séjours exclus. A l'inverse, l'exclusion des séjours avec de multiples codes a pu entraîner une sous-estimation des taux de résistance et un biais dans la description des hospitalisations : ces séjours étaient plus longs, avec une plus grande mortalité intra-hospitalière, ils concernaient des patients plus âgés, avec un score de Charlson plus élevé. Le taux de résistance de ces séjours exclus était de 16% (Annexes, Tableau 4). Enfin, la limite principale était l'absence de bactérie pour près de 70% des séjours. Dans le chapitre Méthode (§ 4.2.3), j'avais soulevé la possibilité qu'une partie des bactéries ne soient pas codées car les prélèvements microbiologiques n'étaient pas effectués. Les différences de distribution des sites d'infections parmi les séjours M+ et M- appuient cette hypothèse (Annexes - Figure 1). En effet, la majorité des infections du groupe M+ étaient génito-urinaires, alors qu'une grande proportion des infections du groupe M- touchait les voies respiratoires basses, abdominales et gastro-intestinales. Ceci peut être expliqué par le recueil courant des échantillons d'urine dans les hôpitaux, à l'inverse des prélèvements des sécrétions lors des infections broncho-pulmonaires ou des infections gastro-intestinales. Cela peut aussi être expliqué par des recommandations qui ne préconisent pas toujours le prélèvement systématique.

Une extrapolation a été nécessaire, faisant l'hypothèse raisonnable que les séjours sans bactérie codée avaient un profil similaire à ceux avec codage, selon le sexe, l'âge et le site d'infection. Une approche alternative d'extrapolation a été testée, où toutes les bactéries manquantes étaient considérées comme susceptibles. Les résultats de taux de résistance étaient très inférieurs aux taux rencontrés dans les données de surveillance et littérature (Annexes, Tableau 5, pour l'année 2015).

L'algorithme RéBA et l'extrapolation ont été validés, en comparant nos résultats avec les données de surveillance d'EARS-net, pour 6 couples bactérie - résistance retrouvés dans les bactériémies, sepsis et méningites, représentant 15% des séjours avec un codage bactérien et 10% des séjours extrapolées. Nos estimations d'incidences sont aussi cohérentes avec les données du réseau BMR-Raisin de 2016 qui estimait qu'en France, les SARM et EBLSE représentaient 0,34 et 0,95 hospitalisations pour 1000 jours-patients, en séjours de courte durée [33]. Le réseau BMR-Raisin couvre les 3 premiers mois de l'année 2016, pour 1 354 établissements de santé (courts séjours, psychiatrie, longs séjours...), soit 73% des lits d'hospitalisation de France. Enfin, notre analyse est en accord avec l'estimation haute de 125 000 [108 000 - 143 000] infections causées par les BMR en 2015 [23], sachant que cette estimation prend en considération un nombre plus réduit de couple bactérie - résistance.

Ce travail a été validé à l'échelle nationale. La qualité du codage n'a pas été testée au niveau régional, ni au niveau des établissements, pour lesquels les pratiques de codage peuvent varier fortement. L'intégration de la région et/ou le type d'établissement dans l'extrapolation aurait pu être réalisée. Une répartition uniforme du nombre de séjours non classés pour ces variables et une validation à l'échelle nationale permettrait d'envisager des indicateurs régionaux.

Dans notre étude, les patients infectés par une bactérie résistante étaient légèrement plus vieux, et avaient plus de comorbidités que les autres. Ils avaient plus souvent eu une procédure chirurgicale pendant l'hospitalisation, et leur durée de séjours était plus longue. Sans attribuer la mortalité à l'antibiorésistance [28], les décès intra-hospitaliers survenaient plus souvent pendant une hospitalisation avec une infection à bactéries résistantes.

En conclusion, estimer l'incidence de l'antibiorésistance en se basant sur le PMSI demande la résolution de problèmes complexes, nécessitant des hypothèses pour corriger des données manquantes ou incohérentes. Cependant, contrairement aux autres études dont les limites ont été présentées en introduction, le PMSI nous permet de baser nos estimations et extrapolations sur des données de vie réelles exhaustives, que ce soit pour le nombre de séjours avec une infection, le type d'infection, les caractéristiques du patient comme l'âge, le sexe ou encore le nombre de décès. De plus, les informations résultantes sont cohérentes avec les données dérivées de la surveillance, mais sont plus complètes que la plupart des estimations disponibles, basées sur une sélection de micro-organismes ou de pathologies : elles fournissent des données approfondies, couvrant de nombreuses infections bactériennes aiguës et une grande variété de bactéries.

A retenir :

- **140 000 infections** à l'hôpital étaient dues à une bactérie résistante aux antibiotiques en France en 2016, soit **2,52 hospitalisations pour 1 000 jours-patients (H/JP)**.
- Dont **19 500 SARM**, **49 700 EBLSE**, 36 000 *E. coli* BLSE et 8 600 *K. pneumoniae* BLSE, soit respectivement 0,3, 0,9, 0,7 et 0,2 H/JP.
- Nécessité d'élaborer un **algorithme de recodage** et de réaliser **une extrapolation** des bactéries et résistances, fondée sur des informations exhaustives
- Le SNDS permet d'estimer **l'incidence de nombreuses infections, bactéries et résistances associées**

ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION D'UNE INFECTION A BACTERIES RESISTANTES : APPLICATION AUX INFECTIONS URINAIRES

5.1 Introduction

5.1.1 Les infections urinaires

Les infections des voies urinaires (IU) sont des infections fréquemment rencontrées. Il a été estimé qu'un tiers des états-uniennes de 24 ans avaient déjà eu une IU au moins une fois dans leur vie [142]. Ces infections auraient entraîné 8,6 millions de visites médicales aux Etats-Unis en 2007, et auraient été associées à un coût de 1,6 milliards de dollars [143]. En France, l'étude Druti a estimé l'incidence annuelle des IU confirmées en médecine générale à 2 400/100 000 femmes majeures en 2012 [144]. A l'hôpital, l'Enquête nationale de prévalence a souligné que les infections urinaires représentaient 28% des infections nosocomiales, soit une prévalence de 1,48/100 patients [32]. Ces résultats sont restés relativement stables entre 2012 et 2017.

L'antibiorésistance augmente régulièrement chez les pathogènes responsables de ces infections, que ce soit en communauté ou à l'hôpital. Ainsi, la part d'EBLSE isolées dans les infections urinaires a augmenté fortement durant les deux dernières décennies, avec des taux atteignant 10% parmi les *E. coli*, et allant jusqu'à 15% ou plus chez les *K. pneumoniae* à l'hôpital [145–147]. Ceci rend les traitements plus difficiles, entraînant une augmentation des échecs thérapeutiques, des durées d'hospitalisation, et des coûts associés à ces infections [148–150]. De plus, avec les infections digestives, les IU sont des portes d'entrée fréquentes pour d'autres infections, en particulier les bactériémies [32], aggravant encore les conséquences de l'antibiorésistance.

Plusieurs facteurs de risque d'antibiorésistance ont été mise en avant par la littérature, comme l'âge, les antécédents d'hospitalisation, la présence d'un cathéter urinaire, la résidence en Ehpad, les antécédents d'IU, l'exposition aux antibiotiques ou certaines comorbidités comme le diabète ou l'immunosuppression [151–155]. Malgré tout, peu de consensus sur ces facteurs ont été trouvés, les résultats se contredisant selon les travaux. Cette absence de consensus pourrait s'expliquer par des schémas d'étude monocentriques, focalisées sur les EBLSE, et des estimations basées sur un nombre réduit de cas.

Comme précisé précédemment, le SNDS est un bon outil pour l'étude des facteurs de risque, de par la grande diversité des informations disponibles, récoltées en routine, à l'échelle nationale [52,141,156]. En outre, les tests bactériologiques à l'hôpital sont fréquemment réalisés pour les IU, en comparaison avec d'autres infections [32,92] (cf. §5.5). Ils sont donc mieux documentés dans le PMSI (Annexes - Figure 1), permettant de restreindre l'exclusion due au manque de codage bactérien, et d'accéder à un échantillon de taille importante.

L'objectif de cette étude est donc de rechercher les facteurs de risque d'hospitalisation pour une infection urinaire à bactéries résistantes, en utilisant les données du SNDS, à travers une étude cas-témoins.

5.1.2 Les études cas-témoins et la résistance

La cohorte PhiBRA est composée de patients hospitalisés avec une infection bactérienne aiguë. Pour cette analyse, un design cas-témoin niché dans une cohorte a été privilégié. Les patients se présentant pour une IU à bactéries résistantes (les cas) ont été comparés à ceux avec une IU à bactéries sensibles (les témoins), recherchant ainsi les facteurs de risque que les patients hospitalisés avec une infection urinaire aient une infection à bactéries résistantes. D'autres témoins auraient pu être identifiés. Dans certaines études cas-témoins s'intéressant à l'antibiorésistance, les témoins proviennent de la même population cible que les cas (ici les patients hospitalisés), mais ne présentent pas d'infection [157–159]. Ceci aurait été difficilement réalisable sans biais de sélection dans le contexte de cette thèse, les patients ayant été inclus dans la cohorte PhiBRA du fait d'une infection hospitalisée. De la même façon, les schémas d'études comme les études de séries de cas ou les études cas-croisés ne sont pas adaptés à notre question de recherche, car nous souhaitons ici prendre en compte les comorbidités.

L'exposition individuelle aux antibiotiques est un des facteurs retrouvés comme à risque dans la majorité des études, même si sa mesure diffère selon les auteurs. L'exposition aux antibiotiques peut faire référence à une exposition globale (tout antibiotique confondu), à un type ou une classe spécifique [151–154,160] ou encore à un regroupement spécifique, selon le spectre d'activité par exemple [161]. Cette exposition peut être résumée par sa consommation (oui/non) [154,162–164], sa durée (nombre de jours prescrits) [165], ou sa quantité au travers du nombre de doses définies journalières¹⁷ (DDJ) [166]. Dans le SNDS, et dans la plupart des bases de données médico-

¹⁷ La DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. C'est une dose journalière moyenne ne reflétant pas nécessairement la posologie recommandée par l'autorisation de mise sur le marché, ni la posologie effective : c'est un étalon de mesure de quantité de principe actif.

administratives, la durée d'exposition, comme le diagnostic ayant conduit à prescription, ne sont pas spécifiés ; la seule information disponible étant, outre le code CIP¹⁸, le nombre de boîtes délivrées. Sous l'hypothèse que la totalité de principe actif délivré a été prescrite, la durée de l'exposition pourrait être approchée en considérant la dose totale délivrée, rapporté à une dose journalière de référence (DDJ). Or, cette dernière est fonction de l'infection et du poids de l'individu, et cette méthode suppose que la quantité de principe actif délivré est égal à la quantité prescrite, ce qui n'est pas toujours le cas concernant les antibiotiques [167]. A partir des données du SNDS, la mesure qui apparaît comme la plus adaptée correspond au nombre de fois qu'un antibiotique a été délivré, puisque la seule hypothèse émise porte sur la consommation effective de l'antibiotique délivré [151]. L'hypothèse sous-jacente des différents indicateurs *ad hoc* est que la consommation d'antibiotique favorise l'émergence de la résistance, quel que soit le type d'antibiotique et de résistance pour la mesure globale ; alors que pour les mesures spécifiques, il existerait un impact propre de l'antibiotique sur les bactéries et sur le développement de la résistance chez un individu. Enfin la fenêtre d'exposition (délai entre la prescription et l'événement d'intérêt) est un facteur qui ne doit pas être négligé ; dans les travaux précédents portant sur la résistance aux antibiotiques dans les infections urinaires, cette fenêtre varie entre 3 [153,160,164] et 12 [151,161] mois avant l'identification de l'infection.

Dans cette étude, j'ai eu recours à plusieurs modèles, afin d'estimer l'impact de l'exposition globale, tous antibiotiques confondus, mais aussi de l'exposition spécifique, à travers le spectre des antibiotiques délivrés et leurs classes ATC¹⁹. Différentes fenêtres d'exposition ont été testées, afin de déterminer la fenêtre optimale, celle pour laquelle l'exposition devient un facteur de risque ou bien dont l'impact est le plus fort.

5.2 Matériel

Je me suis intéressée aux hospitalisations (≥ 24 h) pour infection des voies urinaires hautes et basses (codée en DP), avec une admission entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2017, due à un *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, ou *Enterococcus*. Les hospitalisations ont été identifiées dans le PMSI-MCO, avec les codes décrits dans le tableau 6 des Annexes. Seuls les séjours avec une seule infection et une seule bactérie ont été sélectionnés, selon le processus de l'algorithme RéBA (§ 4.2). Aucun recodage n'a été effectué. Les séjours avec un antécédent d'hospitalisation (≥ 24 h) comportant une IU en DP, DR, ou DAS dans les 12 mois ont été exclus de l'analyse. Les patients avec une bactérie

¹⁸ Rappel sur le code CIP : Code Identifiant de Présentation (ou conditionnement) du médicament

¹⁹ Rappel sur la classification ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

résistante ont été identifiés par des couples bactérie - résistance décrits en Annexe (Tableau 7). Les infections pour lesquelles aucune résistance n'était codée étaient considérées comme dues à une bactérie sensible.

5.3 Méthodes

5.3.1 Définitions des variables

Les infections ont été classées en deux catégories : les infections associées aux soins (IAS), définies avec au moins un antécédent d'hospitalisation dans les 3 mois précédents (toutes causes, sans IU) ; et les infections communautaires, non associées aux soins.

Les facteurs de risque étudiés étaient les suivants : l'exposition aux antibiotiques (nombre de délivrances, fenêtre d'exposition (délai entre la délivrance et l'hospitalisation), spectre des antibiotiques, et classe ATC²⁰), les affections des voies urinaires (antécédent d'IU, de pathologies et de procédures chirurgicales sur ou à proximité des voies urinaires), l'état de santé du patient (diabète, immunosuppression, grossesse), et le passage en unité de soins intensif (USI) pour les IAS (Annexes, Tableau 8)

L'exposition aux antibiotiques

Elle a été estimée à partir des délivrances d'antibiotiques en ville inscrites dans le DCIR, selon une liste de code ATC (Annexes, Tableau 9). Afin de s'affranchir du biais protopathique²¹, les délivrances dans les 7 jours qui précédaient l'hospitalisation n'étaient pas considérées. Pour étudier l'impact des antibiotiques sur l'antibiorésistance, plusieurs expositions ont été considérées : une exposition globale et deux expositions plus spécifiques : le spectre des antibiotiques délivrés et les différentes classes ATC [168].

D'une part, pour l'exposition globale, deux variables ont été initialement considérées : le nombre de délivrance pendant une période de 12 mois et la fenêtre minimale d'exposition (durée minimale entre la délivrance et l'hospitalisation), qui nous a permis de définir une fenêtre « optimale » d'exposition pour laquelle l'effet de la consommation d'antibiotique est plus élevé. Du fait de la corrélation

²⁰ Rappel sur la classification ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

²¹ Biais selon lequel l'effet précède la cause : un médicament est prescrit pour la prise en charge des premiers symptômes d'une maladie qui, lorsqu'elle sera installée, sera attribuée au médicament

importante entre ces deux variables, elles ont dans un second temps été combinées ; ainsi, l'exposition globale a été approchée par le nombre d'antibiotiques prescrits durant la fenêtre optimale.

D'autre part, l'exposition spécifique a été approchée de deux façons. La dernière délivrance dans la fenêtre optimale a été étudiée, afin de prendre en considération le fait que l'antibiotique étudié pouvait être dispensé pour traiter une infection urinaire, autre facteur de risque recherché dans cette étude. En raison du nombre élevé de classes et d'associations d'antibiotiques, considérer la classification des antibiotiques en classe ATC3 [169] entraînait une dispersion des effectifs trop importante, même en se restreignant à la dernière délivrance. Afin de conserver la totalité de l'échantillon, le spectre (étroit ou large) de la dernière délivrance a été considéré. Lorsque plusieurs antibiotiques étaient délivrés en même temps, l'antibiotique avec le spectre le plus large était considéré. Une variable regroupant le spectre et l'infection urinaire a été créée, avec 4 classes d'exposition : antibiotique à spectre étroit ou large et délivrance associée ou non à une IU. La définition des IU est présentée ci-dessous.

Enfin, dans une analyse exploratoire j'ai étudié les classes d'antibiotiques délivrés au cours de la fenêtre optimale. Les antibiotiques ont été catégorisés selon le niveau de classification ATC3. Les pénicillines ont été divisées en deux catégories, à spectre large et étroit (Annexes, Tableau 9), et les céphalosporines (J01DB-J01DC-J01DD-J01DE) ont été détachées de la classe « *Autres bêta-lactamines* » (J01D). Pour faciliter l'interprétation, l'analyse a été restreinte aux individus dont la ou les délivrances ne concernaient qu'une seule classe ou une combinaison de deux classes (au cours de la même délivrance ou non).

Les affections des voies urinaires

Les antécédents d'IU en ville ont été identifiés à partir du DCIR selon un algorithme élaboré au sein du groupe de travail PhiBRA : une délivrance d'antibiotique spécifique des IU et/ou un examen cytbactériologique des urines (ECBU) suivi d'une délivrance d'antibiotique dans les 72h et/ou un ECBU suivi d'un test de susceptibilité aux antibiotiques dans les 48h (codes disponibles en Annexe, Tableau 9). Parmi celles-ci, les IU récurrentes ont été étudiées, définies par 3 épisodes durant les 12 mois précédant l'hospitalisation.

Les pathologies des voies urinaires ont été définies à partir du PMSI. Toutes les hospitalisations avec un code CIM-10 correspondant à une pathologie des voies urinaires ou rénale dans les 12 mois, comme l'insuffisance rénale, les tumeurs de la vessie ou les calculs vésicaux, ont été sélectionnées (Annexes, Tableau 9).

Les actes chirurgicaux sur les voies urinaires ont été identifiés à partir d'une liste de codes CCAM, disponible en Annexe (Tableau 9). La procédure la plus récente a été étudiée selon deux caractéristiques : la localisation anatomique (proche des voies urinaires ou en contact avec celles-ci), et le délai avec l'hospitalisation index (≤ 3 , 3-12 mois). Une variable combinant la localisation et le délai d'hospitalisation a ensuite été utilisée.

L'état de santé

Le diabète a été défini selon l'algorithme de la Cnam [170,171], disponible en Annexe 2.

L'immunosuppression a été définie à l'aide d'un algorithme combinant : personne séropositive au VIH et/ou ayant un cancer actif et/ou prenant des traitements immunosuppresseurs, et/ou consommant des corticoïdes (≥ 3 délivrances de 20mg/jour d'équivalent prednisone durant les 6 derniers mois). La liste d'identification des traitements est accessible en annexe, Tableau 9. Les patients atteints de HIV ou SIDA et de cancers actifs ont été identifiés avec les algorithmes de la Cnam, algorithmes détaillés en Annexe 2.

Les femmes étaient considérées comme *enceintes* pendant l'hospitalisation si elles étaient identifiées par l'algorithme de maternité de la Cnam, dans les 9 mois suivant l'hospitalisation (Annexe 2).

Les *séjours en USI* dans les 3 mois précédents l'hospitalisation index ont été détectés pour les IAS, à partir des résumés d'unité médicale (RUM, sous-séquences d'une hospitalisation). La durée du passage en USI a été prise en compte dans l'analyse (≤ 7 jours, ou plus).

5.3.2 Analyses

Les facteurs de risques ont été étudiés par une approche cas-témoin, avec appariement 1:1. Les cas étaient les patients avec une infection à bactéries résistantes, les témoins ceux avec une infection à bactéries sensibles. Chaque cas a été apparié avec un témoin, selon l'âge (± 5 ans), le sexe, le code d'infection, l'année d'admission et l'espèce bactérienne. Les infections communautaires et associées aux soins ont été étudiées séparément, et les analyses ont été stratifiées sur le sexe.

Après description des cas et témoins, des régressions conditionnelles univariées et multivariées ont été réalisées. Les résultats des analyses univariées nous ont permis d'estimer une fenêtre optimale d'étude de l'exposition aux antibiotiques, et nous ont conduits à construire des variables composites pour l'exposition aux antibiotiques, les actes sur les voies urinaires et l'hospitalisation en unité de soins

intensifs. Seuls les facteurs dont l'IC 95% de l'OR ne comprend pas 1 dans les analyses univariées ont été inclus dans les modèles multivariés. Deux modèles multivariés ont été réalisés : un premier intégrant l'exposition globale des antibiotiques d'une part, et un second étudiant le spectre des antibiotiques délivrés d'autre part. Afin d'étudier si les facteurs de risque différaient selon la bactérie ou le code d'infection, les interactions entre ces caractéristiques ont été testées pour les différents modèles.

La même méthodologie a été menée pour l'analyse de l'impact des différentes classes ATC d'antibiotiques sur la résistance, mais sur une population réduite. En effet, comme précisé ci-dessus, l'analyse a été restreinte aux individus dont la ou les délivrances ne concernaient qu'une seule classe ou une combinaison de deux classes. Lorsque les effectifs étaient trop faibles (<1% de la population), les patients ont été exclus de l'analyse. L'exclusion d'un individu entraînait l'exclusion du cas ou du témoin apparié.

En raison des grands effectifs étudiés, les OR ont été rapportés avec leur IC 95%, sans indiquer la *p-value* [130].

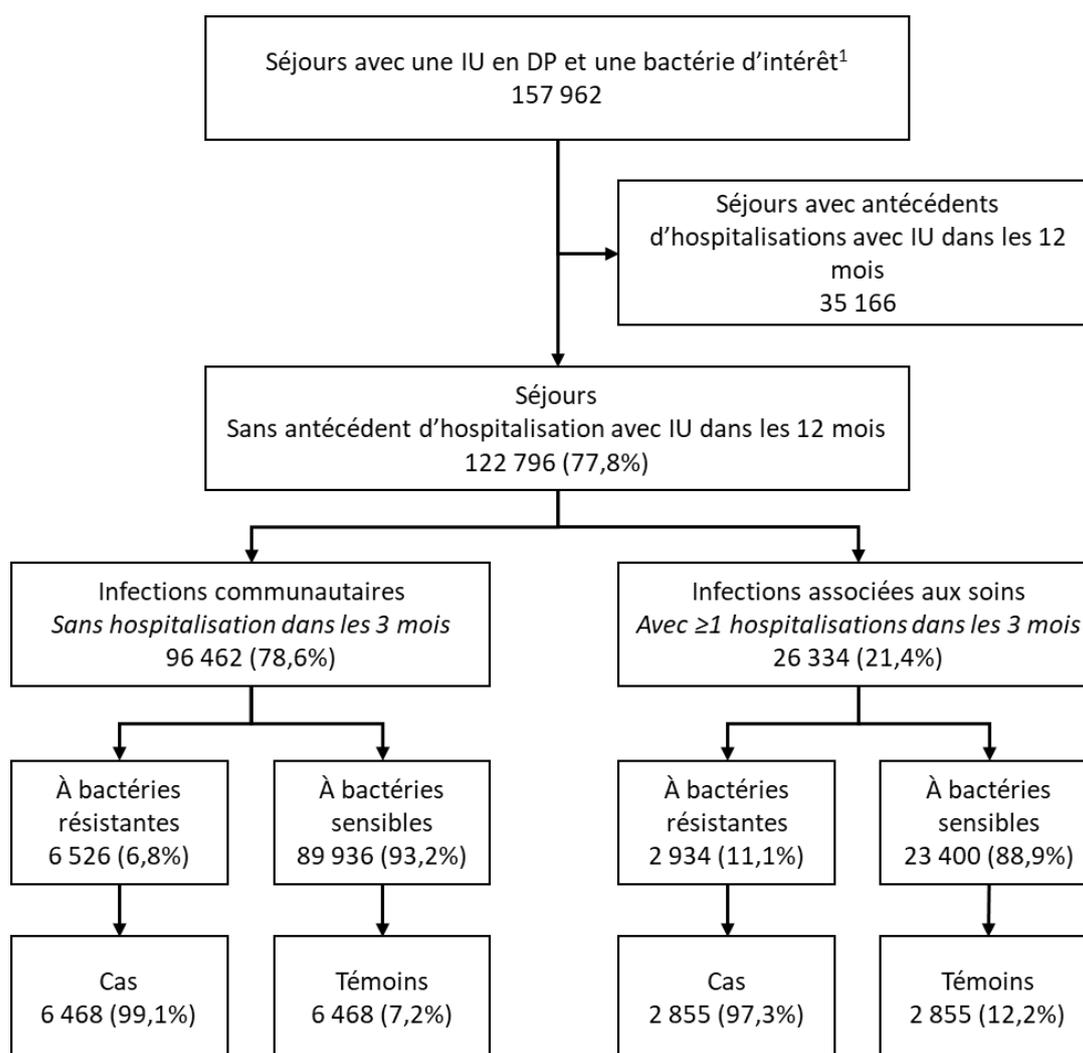
5.4 Résultats

5.4.1 Analyse descriptive

Sur la période 2015-2017, 157 962 séjours avec une IU et une bactérie d'intérêt ont été retenus (Figure 5.1). Pour près de 80% d'entre eux, les patients n'avaient pas été hospitalisés avec une IU dans les 12 mois précédents. Au total, 9 460 cas ont été inclus, dont 6 526 (69%) infections communautaires et 2 934 (31%) IAS ; 98,5% ont pu être appariés avec un témoin, conduisant à 6 468 et 2 855 paires, respectivement.

Les patients ayant eu une infection communautaire étaient relativement âgés, avec une moyenne d'âge de 71 ans pour les hommes et 68 ans pour les femmes (Tableau 5.1). Les infections les plus fréquemment rencontrées chez les hommes étaient les infections urinaires masculines (83,4%) et les néphrites tubulo-interstitielles (14%). Chez les femmes, les néphrites tubulo-interstitielles et les IU sans précision représentaient aussi une grande part des infections (61% et 21%, respectivement), suivies des cystites (9%). Pour les hommes et les femmes, les bactéries responsables étaient principalement les *E. coli* (représentant respectivement 76% et 87% des infections).

Figure 5.1 Identification des infections urinaires incidentes hospitalisées – France 2015-2017



DP : diagnostic principal ; IU : infection urinaire

¹ *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*

Les patients atteints d'une IAS semblaient légèrement plus âgés avec une moyenne d'âge chez les hommes comme chez les femmes de 75 ans environ. La distribution des différents diagnostics étaient similaires aux infections communautaires, mais la part d'infections causées par *E. coli* était réduite (56% et 79% chez les hommes et les femmes respectivement), laissant la place aux *K. pneumoniae* (25% et 15%) et *S. aureus* (10% et 3%) principalement. La proportion des *E. coli* restait plus importante chez les femmes que chez les hommes. Les patients avec une IAS semblaient rester plus longtemps à l'hôpital que ceux infectés en communauté (45% > 7 jours vs 35% pour les hommes, et 49% vs 38% pour les femmes).

Tableau 5.1 Caractéristiques des cas et témoins appariés, par type d'infection et sexe - France, 2014 - 2016

	Infection communautaire N(%)				Infection associée aux soins N(%)			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
N	2 634	2 634	3 824	3 824	1 585	1 585	1 270	1 270
Age (années)								
Moyenne (ET)	71,1 (15,2)	71,1 (15,2)	67,8 (22,0)	67,8 (22,0)	75,1 (12,6)	75,1 (12,6)	74,5 (17,3)	74,5 (17,3)
Médiane (EI)	73,0 (21,0)	73,0 (21,0)	75,0 (33,0)	75,0 (33,0)	77,0 (18,0)	77,0 (18,0)	80,0 (21,0)	80,0 (21,0)
Diagnostic								
Néphrite tubulo-interstitielle	368 (14,0)	368 (14,0)	2 351 (61,3)	2 351 (61,3)	266 (16,7)	266 (16,7)	677 (53,3)	677 (53,3)
Pyélonéphrite	-	-	92 (2,4)	92 (2,4)	-	-	33 (2,6)	33 (2,6)
Abscess rénal et péri-rénal	55 (2,1)	55 (2,1)	136 (3,5)	136 (3,5)	39 (2,5)	39 (2,5)	39 (3,1)	39 (3,1)
Cystite	-	-	359 (9,4)	359 (9,4)	-	-	151 (11,9)	151 (11,9)
IU, siège non précisé	-	-	796 (20,8)	796 (20,8)	-	-	350 (27,6)	350 (27,6)
Infection urinaires masculines ¹	2 192 (83,4)	2 192 (83,4)	-	-	1 258 (79,3)	1 258 (79,3)	-	-
IU sur matériel	19 (0,7)	19 (0,7)	7 (0,2)	7 (0,2)	22 (1,4)	22 (1,4)	9 (0,7)	9 (0,7)
Durant la grossesse	-	-	93 (2,4)	93 (2,4)	-	-	11 (0,8)	11 (0,8)
Bactérie								
<i>Staphylococcus aureus</i>	173 (6,6)	173 (6,6)	73 (1,9)	73 (1,9)	151 (9,5)	151 (9,5)	32 (2,5)	32 (2,5)
<i>Escherichia coli</i>	1 996 (75,8)	1 996 (75,8)	3 343 (87,2)	3 343 (87,2)	887 (56,0)	887 (56,0)	1 006 (79,2)	1 006 (79,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	351 (13,3)	351 (13,3)	349 (9,1)	349 (9,1)	397 (25,0)	397 (25,0)	185 (14,6)	185 (14,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	82 (3,1)	82 (3,1)	43 (1,1)	43 (1,1)	102 (6,4)	102 (6,4)	27 (2,1)	27 (2,1)
<i>Enterococcus</i>	32 (1,2)	32 (1,2)	26 (0,7)	26 (0,7)	48 (3,0)	48 (3,0)	20 (1,6)	20 (1,6)
Durée de séjour								
< 7 jours	1 707 (64,8)	1 948 (73,6)	2 371 (61,8)	2 672 (69,7)	865 (54,6)	1 036 (65,4)	664 (51,5)	774 (60,9)
7 - 30 jours	899 (34,1)	679 (25,8)	1426 (37,2)	1145 (29,9)	682 (43,0)	535 (33,7)	596 (46,9)	486 (38,3)
> 30 jours	28 (1,1)	17 (0,6)	37 (1,0)	17 (0,4)	38 (2,4)	14 (0,9)	20 (1,6)	10 (0,8)

EI : Ecart interquartile ; ET : Ecart type ;

¹ Les infections urinaires masculines comprennent les prostatites, les pyélonéphrites, les cystites et les infections urinaires non précisées

Pour les deux types d'infection, et quel que soit le sexe, les cas restaient plus longtemps à l'hôpital que les témoins. Par exemple, 35% des hommes avec une infection communautaire à bactéries résistantes restaient plus d'une semaine à l'hôpital, contre 26% de ceux infectés par des bactéries sensibles.

5.4.2 Analyse des facteurs de risque

En annexe, tableau 10, sont présentés les résultats univariés qui ont permis de construire des facteurs de risque intégrant plusieurs dimensions ou d'affiner certaines définitions. Ces nouvelles variables ont été considérées dans les différentes analyses présentées dans ce chapitre, pour les infections communautaires et IAS. Les analyses ont montré que le risque d'acquérir une infection avec une bactérie résistante aux antibiotiques augmentait avec le nombre de délivrance d'antibiotiques mais que ce risque augmentait seulement lorsqu'au moins une délivrance avait lieu dans les 3 mois. C'est pourquoi, par la suite, *le nombre de délivrance d'antibiotiques dans les 3 mois* a été considéré pour l'exposition globale. Les actes chirurgicaux sur les voies urinaires étant associés à une augmentation du risque d'antibiorésistance, contrairement aux actes à proximité des voies urinaires, et les actes survenant dans les trois mois impactant plus fortement le risque de résistance, nous avons étudié *la présence ou l'absence d'acte sur les voies urinaires dans les 3 mois*. Enfin, pour les IAS, le passage en unité de soins intensifs dans les 3 mois étant faiblement associé à une augmentation du risque, *la durée du passage le plus long en USI* a été considérée comme facteur de risque.

Les infections communautaires :

Pour les hommes et les femmes, le risque d'acquérir une infection à bactéries résistantes communautaires augmentait avec la consommation d'antibiotiques dans les 3 mois, avec un OR brut (ORb) atteignant respectivement 4,3 [3,5 - 5,2] et 3,1 [2,6 - 3,7] pour au moins 3 délivrances (Tableau 5.2).

Les infections urinaires récurrentes augmentaient le risque d'antibiorésistance pour les deux sexes. Les actes chirurgicaux sur les voies urinaires dans les 3 mois étaient associés à l'antibiorésistance chez les hommes seulement (ORb 1,6 [1,4 - 2,0]), principalement en lien avec la biopsie de la prostate (ORb 2,6 [1,8 - 3,7], Annexes Tableau 11).

Les comorbidités étudiées et la grossesse chez la femme n'avaient pas d'effet sur l'antibiorésistance

Tableau 5.2 Facteurs de risque d'acquérir une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle univariée

	Infection communautaires		Infections associées aux soins	
	Hommes OR [CI 95%]	Femmes OR [CI 95%]	Hommes OR [CI 95%]	Femmes OR [CI 95%]
N	5 268	7 668	3 170	2 540
<i>Consommation d'antibiotiques</i>				
Nombre de délivrances dans les 3 mois				
0	1	1	1	1
1	1,77 [1,53 - 2,05]	1,59 [1,41 - 1,78]	1,30 [1,09 - 1,55]	1,44 [1,18 - 1,77]
2	2,61 [2,16 - 3,17]	1,91 [1,63 - 2,23]	1,83 [1,46 - 2,28]	1,47 [1,14 - 1,90]
≥ 3	4,26 [3,47 - 5,24]	3,07 [2,58 - 3,66]	2,97 [2,33 - 3,79]	2,05 [1,59 - 2,64]
<i>Affection des voies urinaires</i>				
Infections urinaires récurrentes				
Non	1	1	1	1
Oui	2,04 [1,82 - 2,29]	1,69 [1,54 - 1,86]	1,48 [1,27 - 1,71]	1,45 [1,24 - 1,70]
Pathologies des VU dans les 12 mois				
Non	1	1	1	1
Oui	1,08 [0,84 - 1,39]	1,15 [0,84 - 1,57]	1,23 [1,05 - 1,44]	1,21 [0,96 - 1,54]
Acte sur les VU dans les 3 mois				
Non	1	1	1	1
Oui	1,65 [1,36 - 1,99]	1,33 [0,95 - 1,86]	1,09 [0,93 - 1,27]	1,96 [1,55 - 2,49]
<i>Etat de santé</i>				
Diabète				
Non	1	1	1	1
Sous insuline	1,14 [0,79 - 1,65]	0,95 [0,72 - 1,26]	1,32 [0,91 - 1,89]	0,70 [0,44 - 1,10]
Autre	0,97 [0,74 - 1,29]	1,18 [0,93 - 1,50]	1,02 [0,74 - 1,41]	0,86 [0,59 - 1,33]
Immunosuppression				
Non	1	1	1	1
Oui	0,98 [0,84 - 1,14]	1,10 [0,95 - 1,21]	1,16 [0,98 - 1,38]	1,05 [0,86 - 1,27]
Pathologie neurologique				
Non	1	1	1	1
Oui	1,00 [0,85 - 1,17]	1,01 [0,88 - 1,15]	1,10 [0,92 - 1,32]	0,98 [0,80 - 1,19]
Grossesse				
Non		1		1
Oui		1,06 [0,72 - 1,58]		1,37 [0,72 - 2,62]
<i>Antécédent d'USI dans les 3 mois</i>				
Durée du séjour le plus long				
Pas de séjour, ou ≤ 7 j			1	1
> 7 j			1,67 [1,16 - 2,38]	1,75 [1,01 - 3,03]

USI : unité de soins intensifs ; VU : voies urinaires

Dans l'analyse multivariée, la consommation d'antibiotique dans les 3 mois restait un facteur de risque d'antibiorésistance important avec des OR ajustés (ORa) variant avec le nombre de délivrance entre 1,6 [1,4 – 1,9] et 3,6 [2,8 - 4,5] pour les hommes et 1,5 [1,3 – 1,7] et 2,6 [2,2 - 3,2] pour les femmes (Tableau 5.3). Malgré une diminution de l'association, les IU récurrentes étaient toujours liées à un risque accru d'antibiorésistance, en particulier pour les femmes (ORa 1,2 [1,1 - 1,4]. Les actes sur les voies urinaires augmentaient toujours la résistance chez les hommes (ORa 1,3 [1,1 – 1,6]), en particulier la biopsie de la prostate (ORa 2,2 [1,5 - 3,2], Annexes Tableau 11). Ces résultats ne différaient pas selon la bactérie ou le site d'infection étudié.

Tableau 5.3 Facteurs de risque d'acquérir une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle multivariée

	N	Infections communautaires		Infections associées aux soins	
		Hommes OR [IC 95%]	Femmes OR [IC 95%]	Hommes OR [IC 95%]	Femmes OR [IC 95%]
	5 268		7 668	3 170	2 540
<i>Consommation d'antibiotiques</i>					
Nombre de délivrance dans les 3 mois					
0	1		1	1	1
1		1,61 [1,38 - 1,88]	1,47 [1,31 - 1,66]	1,30 [1,08 - 1,57]	1,34 [1,09 - 1,66]
2		2,28 [1,85 - 2,81]	1,69 [1,42 - 2,00]	1,82 [1,43 - 2,31]	1,34 [1,01 - 1,76]
≥ 3		3,59 [2,85 - 4,53]	2,64 [2,18 - 3,19]	2,94 [2,25 - 3,84]	1,79 [1,34 - 2,38]
<i>Affection des voies urinaires</i>					
Infections urinaires récurrentes					
Non	1		1	1	1
Oui		1,21 [1,05 - 1,40]	1,23 [1,11 - 1,38]	1,04 [0,87 - 1,25]	1,15 [0,95 - 1,38]
Pathologies des VU dans les 12 mois					
Non				1	1
Oui				1,25 [1,04 - 1,52]	0,78 [0,58 - 1,03]
Acte sur les VU dans les 3 mois					
Non	1		1	1	1
Oui		1,34 [1,09 - 1,64]	1,08 [0,76 - 1,53]	0,86 [0,71 - 1,04]	1,80 [1,50 - 2,61]
<i>Antécédent d'USI dans les 3 mois</i>					
Durée du séjour le plus long					
Aucun séjour, ou ≤ 7 jours				1	1
> 7 jours				1,76 [1,21 - 2,55]	1,40 [0,80 - 2,48]

USI : unité de soins intensifs ; VU : voies urinaires

L'analyse de la dernière délivrance d'antibiotique (Tableau 5.4) montre que le risque d'avoir une IU à bactéries résistantes augmentait avec le spectre large de l'antibiotique, que celui-ci soit prescrit pour une IU (ORa 3,1 [2,6 - 3,7] et 1,8 [1,6 – 2,0], pour les hommes et les femmes respectivement) ou non (OR 1,6 [1,4 – 1,8] pour les deux sexes).

Tableau 5.4 Association entre la dernière délivrance d'antibiotiques et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle multivariée

	N	Infections communautaires ¹		Infections associées aux soins ²	
		Hommes OR [IC 95%]	Femmes OR [IC 95%]	Hommes OR [IC 95%]	Femmes OR [IC 95%]
		5 268	7 668	3 170	2 540
Dernière délivrance					
Pas de délivrance	1		1	1	1
Avec IU – Spectre étroit		2,18 [1,03 - 1,56]	0,36 [0,04 - 3,32]	2,34 [0,54 - 10,12]	3,28 [0,57 - 19,04]
Avec IU – Spectre large		4,23 [3,41 - 5,26]	2,15 [1,86 - 2,49]	1,91 [1,48 - 2,47]	1,13 [0,87 - 1,47]
Sans IU – Spectre étroit		1,18 [0,87 - 1,60]	1,30 [1,02 - 1,67]	0,86 [0,60 - 1,24]	1,46 [0,99 - 2,17]
Sans IU – Spectre large		2,18 [1,91 - 2,49]	1,89 [1,69 - 2,11]	1,87 [1,59 - 2,20]	1,69 [1,41 - 2,03]

IU : infection urinaire

¹ OR ajusté sur les actes chirurgicaux sur les voies urinaires dans les 3 mois.

² OR ajusté sur les séjours en unité de soins intensifs, les pathologies des voies urinaires et les actes chirurgicaux sur les voies urinaires dans les 3 mois.

Infections associées aux soins :

Le risque d'acquérir une infection à bactéries résistantes associées aux soins augmentait avec le nombre de délivrance d'antibiotiques dans les 3 mois, avec un ORb variant entre 1,3 [1,1 - 1,5] et 3,0 [2,3 - 3,8] pour les hommes et 1,4 [1,2 - 1,8] et 2,0 [1,6 - 2,6] pour les femmes, selon le nombre de délivrances (Tableau 5.2).

Pour les deux sexes, les IU récurrentes augmentaient le risque d'antibiorésistance. Il en était de même pour les actes sur les voies urinaires dans les 3 mois, mais pour les femmes seulement (ORb 2,0 [1,6 - 2,5]). Chez les hommes, avoir eu une pathologie des voies urinaires dans les 12 mois (ORb 1,23 [1,05 - 1,44]), ou avoir été hospitalisé plus de 7 jours en USI (ORb 1,7 [1,2 - 2,4]) était associé à un risque accru de résistance.

Les comorbidités étudiées et la grossesse chez la femme n'avaient pas d'effet sur l'antibiorésistance.

Dans l'analyse multivariée, la consommation d'antibiotique dans les 3 mois augmentait le risque de résistance, pour les hommes et les femmes (Tableau 5.3). Les OR diminuaient avec l'ajustement, mais restaient supérieurs à 1 pour ≥ 3 délivrances en particulier chez l'homme (ORb 2.9 [2,2 - 3,8] et 1,8 [1,3 - 2,4] respectivement pour les hommes et les femmes). Avoir eu un acte sur les voies urinaires dans les 3 mois augmentait toujours le risque d'antibiorésistance chez les femmes (ORa 2,0 [1,5 - 2,6]) et les séjours prolongés en USI dans les 3 mois restaient associés à la résistance chez les hommes (ORa 1,8 [1,2 - 2,6]). Par contre, les IU récurrentes n'étaient plus associés à la résistance. Ces résultats ne différaient pas selon la bactérie ou le site d'infection.

L'analyse de la dernière délivrance d'antibiotique (Tableau 5.4) montre des associations similaires à celles trouvées pour les infections communautaires, excepté pour les femmes pour qui la consommation d'antibiotiques à large spectre en association avec une IU n'est pas retrouvée.

Analyse exploratoire considérant les classes d'antibiotiques :

Comme mentionné précédemment, seuls les patients pour qui une seule classe d'antibiotiques, ou une combinaison de 2 classes, a été délivrée dans les 3 mois ont été sélectionnés. Les combinaisons retenues concernent les combinaisons les plus fréquentes et sont au nombre de trois : pénicillines à large spectre et céphalosporines ou quinolones, ou quinolones et céphalosporines. Les patients exclus, représentaient près d'un tiers des consommateurs d'antibiotiques. Au total, cette analyse porte sur environ 75% de notre échantillon initial.

Les patients exclus semblaient être plus jeunes que les patients inclus dans l'analyse (Annexes - Tableau 12). La distribution des diagnostics était semblable dans les deux populations. La distribution des bactéries n'est pas similaire mais aucune tendance générale n'était observée.

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés Tableau 5.5, ceux de l'analyse univariée sont présentés en Annexe (Tableau 13). De façon globale, 3 classes d'antibiotiques à large spectre se démarquaient après ajustement : les céphalosporines (OR variant entre 1,6 et 2,5), les quinolones (OR variant entre 2,7 et 3,3) et les autres antibiotiques (OR variant entre 2,6 et 3,0), qui étaient en majorité (96%) représentés par la fosfomycine et les nitrofurantoïne. Les sulfamides étaient facteur de risque d'antibiorésistance, mais seulement chez les hommes ayant une infection communautaire (OR 3,1 [1,8 - 5,5]). Les macrolides, quant à eux, n'étaient pas associés à un risque accru de résistance aux antibiotiques. Dans la plupart des cas, l'impact de la consommation de plusieurs antibiotiques dans les trois mois était plus fort que pour chaque antibiotique indépendamment. Par exemple, pour les hommes avec une infection communautaire, l'OR associé aux céphalosporines et aux quinolones (5,7

[3,1 - 10,6]) était supérieur à l'OR de chaque classe individuellement (respectivement 2,5 [1,7 - 3,7] et OR 3,3 [2,5 - 4,4]).

Tableau 5.5 Association entre les classes d'antibiotiques consommés et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe, pour les infections communautaires et les IAS - Régression logistique conditionnelle multivariée

	Infections communautaires ¹		Infections associées aux soins ²	
	Hommes (N=4 028) OR [IC 95%]	Femmes (N=5 864) OR [IC 95%]	Hommes (N=2 284) OR [IC 95%]	Femmes (N=1 884) OR [IC 95%]
<i>Classe d'antibiotiques</i>				
Aucun antibiotique	1	1	1	1
Pénicilline à LS	1,18 [0,96 - 1,44]	1,34 [1,13 - 1,58]	1,09 [0,85 - 1,41]	1,19 [0,90 - 1,58]
Sulfamides	3,11 [1,75 - 5,52]	1,28 [0,80 - 2,07]	1,37 [0,83 - 2,27]	0,86 [0,47 - 1,57]
Céphalosporines	2,53 [1,74 - 3,68]	1,90 [1,47 - 2,45]	2,38 [1,53 - 3,69]	1,60 [1,03 - 2,47]
Macrolides	0,96 [0,62 - 1,48]	1,07 [0,76 - 1,52]	0,66 [0,38 - 1,15]	1,17 [0,63 - 2,19]
Quinolones	3,29 [2,46 - 4,39]	2,52 [1,90 - 3,34]	2,54 [1,78 - 3,61]	2,68 [1,60 - 4,16]
Autres antibiotiques	2,99 [1,70 - 5,28]	1,35 [1,04 - 1,75]	2,65 [1,27 - 5,52]	0,65 [0,37 - 1,12]
Céphalosporine et pénicillines à LS	3,07 [1,64 - 5,77]	2,66 [1,58 - 4,47]	3,73 [1,42 - 9,75]	3,20 [1,23 - 8,33]
Quinolones et pénicillines à LS	4,93 [2,94 - 8,28]	2,11 [1,28 - 3,46]	6,06 [3,13 - 11,74]	1,39 [0,75 - 2,59]
Quinolones et céphalosporines	5,72 [3,08 - 10,61]	3,38 [1,87 - 6,09]	2,87 [1,32 - 6,23]	0,98 [0,38 - 2,54]

Pénicilline à LS : pénicilline à large spectre

¹ OR ajusté sur les actes chirurgicaux sur les voies urinaires dans les 3 mois, et sur les infections urinaires récurrentes

² OR ajusté sur les séjours en unité de soins intensifs, les pathologies des voies urinaires, les actes chirurgicaux sur les voies urinaires dans les 3 mois et les infections récurrentes

5.5 Discussion

Cette étude a pu mettre en évidence que la consommation d'antibiotique dans les 3 mois, et en particulier les antibiotiques à large spectre, était un facteur de risque d'antibiorésistance dans les infections urinaires, communautaires ou IAS, pour les hommes et les femmes. Ce risque est moindre lorsque les antibiotiques étaient délivrés au-delà de 3 mois. Il a aussi été montré que les actes sur les voies urinaires dans les 3 mois, les IU récurrentes et les hospitalisations prolongées en USI dans les 3 mois pouvaient augmenter le risque d'antibiorésistance.

Plusieurs études ont aussi mis en avant l'impact de l'exposition aux antibiotiques sur le risque d'IU à bactéries résistantes, pour les infections communautaires ou associées aux soins [151,152,154,160,161,172–174]. En particulier, la consommation de quinolones ou de céphalosporines dans les 3 mois a été montrée comme un facteur de risque [152,153,160], en accord

avec nos résultats. Nos analyses ont aussi mis en avant l'impact d'autres antibiotiques à large spectre, tels la fosfomycine et de la nitrofurantoïne, souvent prescrits lors des infections urinaires. Chez les hommes, les sulfamides sont aussi été identifiés comme associés aux infections à bactéries résistantes communautaires, ce qui peut être expliqué par des prostatites récidivantes. L'impact retrouvé pour une classe d'antibiotique spécifique n'était pas le reflet d'un nombre de délivrances plus important, en effet le nombre moyen de délivrances pour chacune des classes considérées était similaire (Annexes - Tableau 14). Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés car, pour permettre une interprétation compréhensible des résultats, près d'un tiers des patients ayant consommé des antibiotiques ont été exclus.

Dans notre étude, l'effet des IU récurrentes est fortement réduit ou disparaît après ajustement. Cela peut être expliqué par la corrélation entre les IU et la consommation de traitements antibiotiques, qui sont eux aussi des facteurs de risque souvent identifiés dans les analyses. Par ailleurs, l'exclusion des séjours avec antécédents d'IU hospitalisées, plus souvent due à une bactérie résistante (20% de résistance), pourrait entraîner une diminution de l'association entre les IU récurrentes et la résistance aux antibiotiques. Dans la littérature, les antécédents d'IU ont pu être identifiés comme facteur de risque [155,173,175], mais l'association trouvée pouvait disparaître après ajustement [152,153,160].

Les procédures chirurgicales sur les voies urinaires ont été identifiées, dans certains cas, comme des facteurs de risque de la résistance aux antibiotiques. Ces résultats sont cohérents avec certaines études mettant en avant les procédures urologiques ou la présence d'un cathéter urinaire comme facteurs de risque, pour les infections à l'hôpital ou en communauté [152,160,161,173]. Dans notre étude, aucune procédure spécifique n'a été identifiée chez les femmes avec infection communautaire, alors que la biopsie de la prostate expliquait en grande partie l'association retrouvée chez les hommes. Cela suggère l'importance d'améliorer la prévention des infections chez ces patients, et de suivre les recommandations de traitement prophylactique [176].

Les hospitalisations prolongées en USI dans les 3 mois étaient associées à un risque plus élevée de résistance chez les hommes. Bien que certains travaux aient montré que séjourner en USI augmentait le risque de résistance aux antibiotiques [177–179], à ma connaissance, aucune étude ne s'y est intéressée spécifiquement pour les IU. Au vu des résultats de cette étude, qui appuient l'importance de la prévention et d'une bonne surveillance des patients hospitalisés plus d'une semaine en soins intensifs, il paraîtrait intéressant de mener des travaux spécifiques pour tester et quantifier cet effet.

Dans cette étude, l'état de santé reflété par les comorbidités analysées n'est pas apparu comme un facteur de risque. Néanmoins, il n'existe pas de consensus sur l'impact des comorbidités sur la résistance dans les IU [155,161]. Une association a été trouvée pour les pathologies rénales et le cancer

en comparant les patients avec une IU à bactéries résistantes et ceux sans IU [161], mais cette relation disparaissait et une légère association avec les traitements immunosuppresseurs était observée lorsque les auteurs comparaient ces patients à ceux ayant une IU à bactéries sensibles.

Quelques limites liées au SNDS sont à noter. Les trois principales concernent les difficultés liées à l'identification des résistances comme déjà discuté dans ce document (cf. §3.3), l'absence d'information sur l'administration des médicaments à l'hôpital ainsi que le sous codage de certains actes, et enfin l'absence de diagnostics et de résultats cliniques dans le DCIR.

Dans cette étude, seuls les séjours pour lesquels les informations étaient cohérentes ont été retenus. Ainsi, aucun recodage n'a été effectué, mais certains codes ont été hiérarchisés suivant l'étape de sélection de l'algorithme RéBA, afin de ne réduire le nombre de séjours exclus (§ 4.2, structure de la base de données). Les séjours étudiés correspondaient à 74% des séjours identifiés dans PhiBRA avec une IU en DP avec au moins une bactérie d'intérêt : 21% étaient exclus car plusieurs infections étaient codées, et 5% à cause de plusieurs codes bactériens. Aucune bactérie n'était renseignée pour 130 661 séjours avec une infection. Les cas et les témoins ont été appariés sur le sexe, l'âge, le code d'infection, la bactérie et l'année d'hospitalisation. Bien que certaines pratiques de codages puissent varier selon l'hôpital, en particulier sur le codage de la résistance, un appariement sur l'établissement ou le type d'établissement n'a pas été réalisé car il entraînait une diminution importante de la taille de l'échantillon. Une analyse de sensibilité sur cet échantillon réduit permettrait de conforter nos résultats.

L'absence d'information concernant l'administration des médicaments à l'hôpital ne nous permet pas d'étudier l'exposition aux antibiotiques dans sa totalité, mais uniquement la consommation en ambulatoire. Une analyse de sensibilité a été conduite, suivant l'hypothèse que tous les antécédents d'hospitalisation avec une infection étaient associés à une administration d'antibiotique. Les antibiotiques pouvant être délivrés à l'hôpital dans d'autres circonstances (prophylaxie pour un acte chirurgical) n'ont pas été pris en compte ici. Seule une augmentation modérée de l'exposition aux antibiotiques, en particulier pour les infections associées aux soins, a été retrouvée (Annexes, Tableaux 15). Néanmoins l'absence de différence observée concernant le risque d'antibiorésistance suggère que la prise d'antibiotiques en ambulatoire joue un rôle dans l'acquisition d'une résistance, même chez les patients ayant été hospitalisés dans les 3 mois.

Tous les actes n'étant pas codés dans le PMSI, il est possible que les actes autour, ou sur les voies urinaires soient sous-codés. Ces sous-codages étant probablement similaires chez les cas et les témoins, l'association trouvée pour la biopsie de la prostate est confortée. Par contre, l'absence d'association pour les autres procédures pourrait être liée à un manque de puissance.

Les comorbidités ont été identifiées par des algorithmes, combinant plusieurs informations disponibles dans le SNDS. Il est peu probable que cela entraîne un biais de classification, l'identification étant identique pour les cas et les témoins. En outre, la plupart des algorithmes utilisés ont été construits par la Cnam et revus par des experts de chaque domaine. Ils sont accessibles à tous, et procurent des définitions standardisées pour les utilisateurs du SNDS [80].

Enfin, nous devons pointer le fait que nous considérons que les infections associées aux soins correspondent aux infections associées à une ou plusieurs hospitalisations, et non pas à tout type de soins. Les caractéristiques des IAS identifiés correspondaient à ce qui est attendu dans la littérature, elles affectaient des patients plus âgés que ceux des infections communautaires, durant des séjours plus longs, et étaient causés par les pathogènes communs des infections nosocomiales, comme *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* [32,180,181].

Cette étude confirme l'impact de la consommation d'antibiotiques à large spectre sur l'antibiorésistance pour les IU, et la nécessité de contrôler les prescriptions d'antibiotiques. Elle montre aussi la nécessité de la prévention et du suivi des patients lors des procédures chirurgicales sur les voies urinaires, en particulier pour la biopsie de la prostate chez les hommes. De même, il est important de prévenir les infections nosocomiales des patients ayant séjourné plus d'une semaine en USI. Malgré certaines limitations, le SNDS reste un outil remarquable pour analyser les facteurs de risque. Il donne accès à de nombreuses informations détaillées, collectées en routine, et a été utilisé par plusieurs auteurs pour identifier des facteurs de risque [52,141,156]. Cette étude est la première à notre connaissance à utiliser le SNDS pour l'analyse de la résistance dans les IU. A la différence de la littérature sur les IU, la large population nous a permis d'étudier indépendamment les infections communautaires et associées et aux soins, et de stratifier l'analyse sur le sexe. Il a été possible d'inclure une large variété de bactéries et de codes de résistance, contrairement à la plupart des études qui se concentrent sur les entérobactéries BLSE. Il a aussi été possible d'étudier précisément les classes d'antibiotiques délivrés, ce qui est rarement possible lors d'enquêtes étiologiques classiques.

A retenir :

- **Les trois derniers mois** sont les plus importants pour l'exposition aux facteurs de risque
- La **consommation d'antibiotique à large spectre** est un facteur de risque d'antibiorésistance dans les infections urinaires
- Les **actes chirurgicaux sur les voies urinaires** augmentent le risque d'antibiorésistance, en particulier la **biopsie de la prostate**
- Les **passages prolongés en unité de soins intensifs** sont facteurs de risque de résistance
- Le SNDS permet d'élaborer des **études cas-témoins** de grande ampleur, multicentriques, sur des données de routine
- Le SNDS produit des données précises sur les **consommations d'antibiotiques et le recours aux soins**.

ANALYSE DES PARCOURS DE SOINS : APPLICATION AUX INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES SUR PROTHESE

6.1 Introduction

Les chirurgies orthopédiques avec pose de prothèse sont en augmentation depuis plusieurs années, cela étant en partie due au vieillissement de la population et à l'augmentation de comorbidités, telles que l'obésité ou le diabète [182]. En 2016, les 255 établissements participant à la surveillance des infections du site opératoire (ISO) rapportaient près de 16 000 poses de prothèses de hanche et 12 000 de genou en France [183].

Ces opérations sont efficaces et permettent une amélioration de la qualité de vie des patients, ainsi qu'une diminution de la dépendance. Cependant, elles entraînent parfois des complications. Une revue systématique concernant les registres de surveillance publiée en 2011 a estimé que les prothèses de hanche et genou présentaient un taux de révision de 6,5% après 5 ans, et 12,9% après 10 ans [184]. Les données provenant de différents registres nationaux suggèrent même que le taux de reprise de la prothèse de hanche dans les 10 ans pourrait atteindre 20% [185]. Les infections représentent une part non négligeable de ces reprises : environ 15% pour les prothèses de hanche [186]. Selon l'enquête de surveillance des infections sur site opératoire menée par Santé Publique France [183], le taux d'incidence des infections ostéo-articulaires sur prothèse (IOAP) de hanche et de genou variait de 1 à 2% en 2016. Si ces infections sont peu nombreuses rapportées à la population, elles sont graves et sont souvent associées à une évolution clinique péjorative avec une morbidité importante, des hospitalisations prolongées et itératives, et une qualité de vie diminuée [182,187]. Par ailleurs, leur diagnostic est complexe car il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, iconographiques et microbiologiques. Le plus souvent, ce n'est que l'association de plusieurs critères et la confrontation multidisciplinaire qui permet d'établir un niveau de présomption suffisant au diagnostic [188–190]. Une fois l'IOAP diagnostiquée, sa prise en charge requière également la coordination de plusieurs spécialités médicales et paramédicales telles que les chirurgiens, bactériologistes, infectiologues, rhumatologues, radiologues, ou encore les rééducateurs fonctionnels.

La prévention des IOAP, leur surveillance et la qualité de leur prise en charge est une préoccupation du gouvernement, des associations des malades et des usagers du système de santé. En effet, la surveillance des infections de prothèses orthopédiques de hanche et de genou fait partie des surveillances renforcées par le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) [191]. Un indicateur de qualité et de sécurité des soins (IQSS) a été construit par la

Haute Autorité de Santé (HAS) pour mesurer le taux d'IOAP survenant dans les 3 mois suivant la pose de prothèse, à partir du PMSI [192]. Il incite tous les établissements de santé pratiquant cette chirurgie à renforcer leur démarche de surveillance et de prévention du risque infectieux. Enfin, dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge des IOAP, le Ministère de la Santé a désigné en septembre 2008 des centres de référence de prise en charge des IOA complexes (CRIOAc), regroupant des compétences pluridisciplinaires [193]. Un code spécifique Z76.800 a été créé en 2011 dans la version française de la CIM-10 afin de valoriser cette prise en charge spécialisée [194]. Les neuf centres coordonnateurs ont été progressivement complétés par 21 centres correspondants. Aujourd'hui, 30 structures hospitalières sont ainsi labellisées en France métropolitaine.

Plus de la moitié des IOAP sont dues aux staphylocoques, majoritairement les *S. aureus* mais aussi les *S. epidermitis* ou staphylocoques à coagulase-négative [195]. Selon l'enquête de surveillance des ISO, 16% *S. aureus* responsables d'une IOAP étaient résistants à la méticilline [183]. D'autres études ont estimé des taux de résistance importants, avec des taux de résistance à la méticilline de 42% pour les staphylocoques dont 56% étaient des *S. epidermidis* [195]. La présence de ces résistances complexifie davantage le traitement de ces infections déjà difficiles à soigner [196–198].

Des auteurs ont étudié l'impact des différents traitements des IOAP (type de chirurgie, antibiothérapie, etc.) ou de la résistance sur leur devenir en termes de durée d'hospitalisation ou de taux d'échec [196–200]. Cependant, peu se sont intéressés à la prise en charge médicale sur un plus long terme, après la sortie d'hôpital, et en particulier à l'impact de l'antibiorésistance sur le parcours de soins du patient [201,202]. Selon la HAS, il n'existait d'ailleurs pas de recommandation de prise en charge au niveau international en 2014 [203]. En France, celle-ci recommande une rééducation similaire à celle de la pose de prothèse primaire, avec une attention particulière sur la cicatrisation, la progression de la rééducation, et l'observance du traitement.

Le SNDS étant un outil performant pour reconstruire le parcours de soins des patients [108,204], nous nous sommes intéressés aux consommations de soins dans les deux ans après une hospitalisation pour infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou. L'objectif était de mesurer l'impact de l'antibiorésistance sur ces parcours en comparant ceux des patients ayant eu une IOAP à bactéries résistantes à ceux dont l'IOAP étaient dues à des bactéries non résistantes.

6.2 Matériel

Je me suis intéressée aux parcours de soins des patients majeurs hospitalisés pour une première IOAP de hanche ou genou due à des staphylocoques entre 2014 et 2016, identifiés dans le PMSI-MCO. Les patients inclus étaient admis entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016. Les infections ont été identifiées à partir d'un algorithme construit par L. Grammatico, présentant une sensibilité de 98% et une spécificité de 71% [135,182,205] (Tableau 6.1). Une adaptation des codes utilisés a été nécessaire, en raison des contraintes de la cohorte PhiBRA et de l'évolution des codes CIM-10 depuis la publication de l'algorithme en 2008 (Annexes, Tableau 16). Afin de s'assurer qu'il s'agissait de la première IOAP depuis la pose de prothèse, les patients dont l'antécédent de pose de prothèse primaire n'a pas pu être identifié ont été exclus de l'analyse. Afin d'étudier une population homogène les patients ayant recouru à une pose de prothèse pour fracture ou cancer, ont aussi été exclus. Ne disposant que du rétrospectif sur 3 ans, le délai maximum entre la pose de prothèse et l'infection était de 3 années. Les poses de prothèse ont été définies dans le PMSI MCO à l'aide des codes CCAM (Annexes, Tableau 16). Les staphylocoques étaient identifiés en utilisant les codes CIM-10 (Annexes, Tableau 1), et étaient classés selon l'espèce « *S. aureus* », « autre staphylocoque », « pas de précision sur l'espèce ».

Tableau 6.1 Algorithme d'identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse

Diagnostic principal	Diagnostic associé	Acte chirurgical
Sepsis / IOA	Code T précis d'infection sur matériel	-
Sepsis / IOA	-	Procédure chirurgicale spécifique d'IOAP
-	Code T précis d'infection sur matériel + sepsis/IOA	-
-	Code T précis d'infection sur matériel	Procédure chirurgicale spécifique d'IOAP
-	Sepsis / IOA	Procédure chirurgicale spécifique d'IOAP
Code T précis d'infection sur matériel	Sepsis / IOA	-
Code T précis d'infection sur matériel	-	Procédure chirurgicale spécifique d'IOAP

IOA : Infection ostéo-articulaire ; IOAP : Infection ostéo-articulaire sur prothèse

Selon l'algorithme de L. Grammatico : *Quality Assessment of Hospital Discharge Database for Routine Surveillance of Hip and Knee Arthroplasty-Related Infections* [135,182,205]

Comme pour les études précédentes (cf. §4 et §5), seuls les séjours avec une infection et une bactérie (ici le staphylocoque) ont été sélectionnés, à l'exception de deux cas : si le patient avait une autre IOA et qu'une seule bactérie était codée, alors l'infection était considérée comme provenant de la même source ; il en était de même pour les infections de peau ou des parties molles. Les IOAP dues à des staphylocoques ont été sélectionnées lorsque ceux-ci étaient résistants à la méticilline ou non résistants. Les staphylocoques ont été considérés comme résistants à la méticilline lorsqu'ils étaient codés comme « résistants à la méticilline », « BMR », ou « résistants à de multiples antibiotiques » (Annexes, Tableau 1).

6.3 Méthodes

La première étape consistait à identifier les parcours types par une analyse de séquence. La seconde s'intéressait à l'impact de la résistance sur le parcours. Pour cela, une analyse multinomiale a été réalisée, avec comme variable dépendante les parcours types, et comme variables explicatives l'infection à bactéries résistantes ou non résistantes, et les facteurs de confusion potentiels.

6.3.1 L'analyse de séquence

L'analyse de séquence est une méthode permettant de regrouper des séquences qui se ressemblent, et d'éloigner celles qui divergent. Ainsi sont créés plusieurs groupes, pouvant chacun être représenté par une séquence type.

L'analyse se fait en plusieurs étapes. La première est la description des séquences. La seconde est le calcul des distances entre les séquences deux à deux, c'est-à-dire le calcul de leur dissemblance ou dissimilarité. Enfin, la dernière étape est la classification selon les distances calculées.

L'analyse de séquence a été réalisée à partir du package « TraMineR » du logiciel R, version 3.6.1.

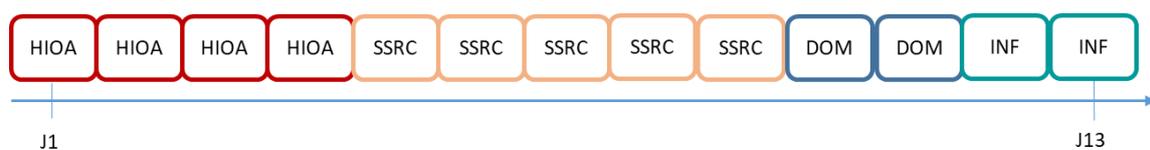
6.3.1.1 La composition des parcours

Une séquence est une succession d'éléments appelés états. Ces éléments sont regroupés en un alphabet A , correspondant à la liste de l'ensemble des états possibles. Une séquence x de longueur k est donc une liste ordonnée de k éléments de A .

Dans notre cadre d'application, la séquence représente un parcours de soins, et les états correspondent à la consommation de soins du patient au temps t. Nous avons défini 11 états : à domicile (DOM) ; hospitalisé en MCO avec une IOA (HIOA) ; hospitalisé en MCO avec une infection non ostéo-articulaire (HINF) ; hospitalisé en MCO sans infection (HMCO) ; hospitalisé en hospitalisation complète en SSR (SSRC) ; hospitalisé en hospitalisation partielle en SSR (SSRP) ; hospitalisé à domicile (HAD) ; ayant eu une consultation ou une visite d'un infirmier (INF) ; ayant eu une consultation ou une visite d'un généraliste (GENE) ; ayant eu une consultation ou une visite d'un spécialiste médical ou paramédical ou ayant eu des examens spécifiques (SPE) ; ou décédé (DECES). Les visites, consultations et consommations de soins ont été identifiées dans le DCIR et dans les tables du PMSI destinées aux actes et consultations externes (codes en annexe Tableau 17) ; les hospitalisations en MCO, HAD et SSR ont été identifiées depuis leurs PMSI respectifs. Les hospitalisations en SSR ont été classées de la même façon que leur identification dans le PMSI : complètes lorsque le patient est hospitalisé pendant 24 heures consécutives ou plus ; partielles lorsque le patient n'est pas hébergé à l'hôpital [206]. Enfin, le patient était considéré à domicile lorsqu'il n'était pas dans un des états définis précédemment.

Dans notre étude, le parcours de soins débutait à l'admission dans un service MCO pour une IOAP. Le patient était ensuite suivi sur 2 ans, avec la journée comme échelle de temps. La Figure 6.1 présente un exemple simplifié d'un parcours de soins : le patient a été hospitalisé en MCO pendant 4 jours pour une IOAP, puis a été transféré dans un établissement SSR pendant 5 jours. Il est rentré à domicile sans suivre de soins pendant 2 jours, un infirmier est venu pour une visite les troisième et quatrième jours.

Figure 6.1 Exemple simplifié d'un parcours de soins



DOM : domicile ; HIOA : Hospitalisation avec une infection ostéo-articulaire ; INF : visite ou consultation d'un infirmier ; SSRC : Hospitalisation complète en SSR

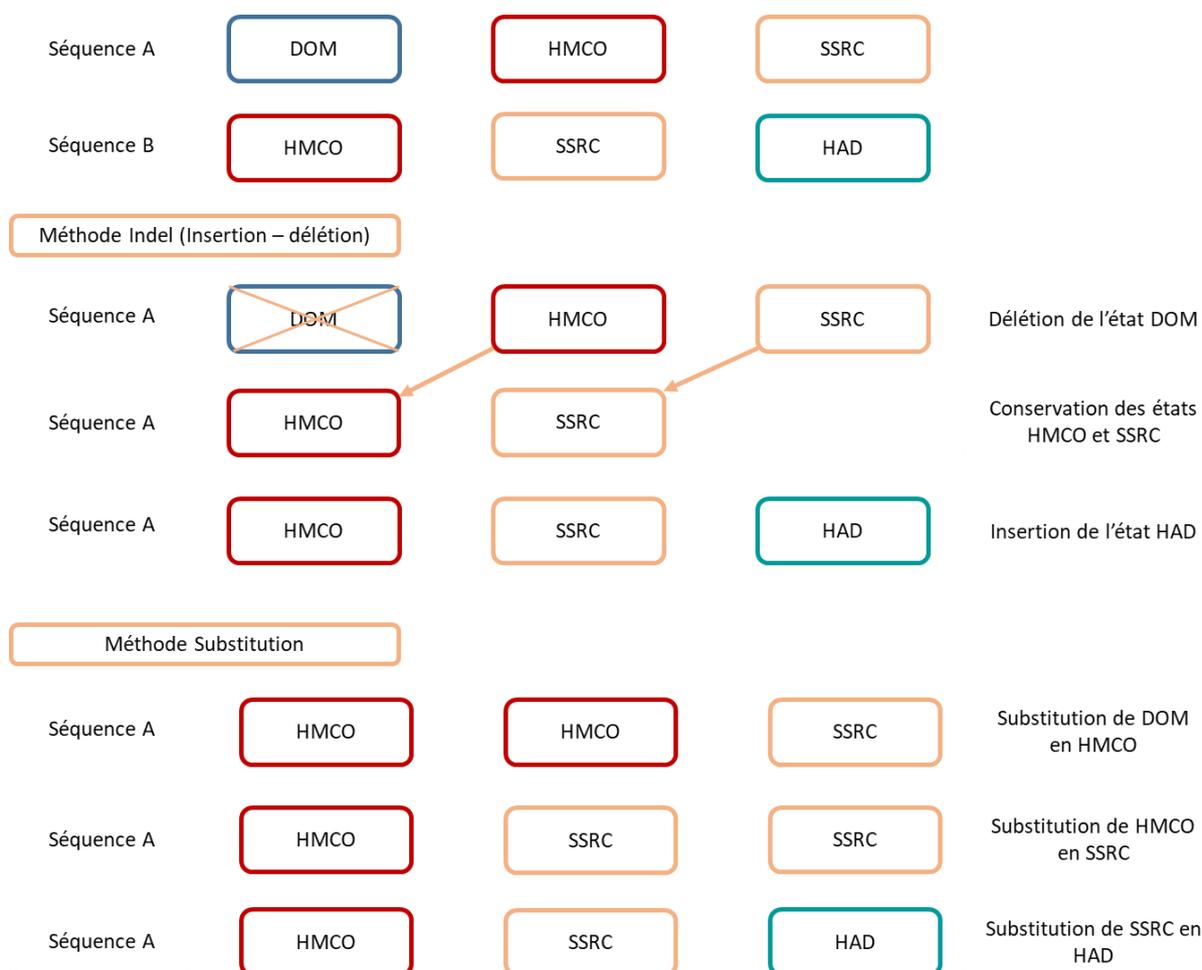
Les parcours peuvent être représentés par des diagrammes en tapis, qui tracent pour chacun des patients son parcours de soins, ou par des chronogrammes, où à chaque unité de temps est représentée la distribution des états dans la population.

6.3.1.2 La comparaison des parcours individuels

Pour comparer les parcours deux à deux, il est nécessaire d'estimer une mesure de distance, ou dissimilarité.

Cette étape a été réalisée par la méthode de l'*Optimal Matching* (OM) [114,115] (cf. §3.4.3). L'OM mesure la dissimilarité en transformant une séquence en une autre à travers trois tâches : l'insertion, la déletion, et la substitution (Figure 6.2). A chaque tâche est attribué un coût (ou pondération). La distance entre les deux séquences correspond à la somme des tâches pondérées permettant de transformer totalement la première en la seconde. Plusieurs combinaisons étant possibles, la distance optimale est celle dont le coût total est le plus faible.

Figure 6.2 Exemple d'insertion - déletion et de substitution dans l'analyse de séquence



DOM : à domicile ; HAD : hospitalisation à domicile ; HMCO : hospitalisation en MCO sans infection ; SSRC : hospitalisation complète en SSR

L'insertion et la délétion présentent les mêmes caractéristiques, et sont souvent groupées en une seule tâche notée indel (insertion - délétion). L'indel correspond à l'insertion d'un état suivi de la délétion d'un autre ; la substitution correspond au remplacement d'un état en un autre. L'insertion et la délétion décalent les séquences de manière à faire émerger des enchaînements communs. A l'inverse, la substitution respecte la dimension temporelle en comparant deux états à l'instant t , mais peut altérer l'ordre des états dans la séquence.

Les coûts de chaque tâche (substitution et indel) influent l'estimation des distances entre les séquences. Il est important de noter qu'il n'existe pas de règles pour déterminer les coûts et que ce choix devrait être issu d'une réflexion entre, *a minima*, le méthodologiste et un spécialiste du domaine, pouvant privilégier une tâche plutôt qu'une autre [114].

Les coûts de substitution peuvent être définis de façon théorique, ou à partir des données de la base. J'ai privilégié une approche théorique, en me basant sur plusieurs propriétés (ou attributs) caractérisant les différents états. Les attributs sont présentés tableau 6.2. Il a été considéré par exemple que les états DOM, SPE, GENE, INF, HAD et SSRP, partageaient la présence d'une caractéristique, et l'absence de trois autres : le patient était à domicile, il n'était pas décédé, et il n'était pas hospitalisé en MCO avec une IOA. Mais ces états différaient par d'autres attributs : DOM correspondait aussi à une absence de soins ; VILLE, SPE, INF à des soins prodigués en ville ; HAD et SSRP à des hospitalisations (partielles). De la même façon, les états correspondant à des hospitalisations possédaient cet attribut en commun, mais se distinguaient par le type d'hospitalisation. Ainsi, le coût de la substitution d'un état en un autre était plus faible lorsque les états partageaient des attributs communs, il était plus élevé lorsque les états en partageaient peu. Les coûts ont été estimés en utilisant la distance de Gower [207,208]. Dans le cas d'attributs binaires, sur des données non pondérées, sans données manquantes, la distance de Gower correspond au nombre d'attributs qui diffèrent rapporté au nombre total d'attributs.

De ces estimations résulte une matrice des coûts regroupant les poids de chaque substitution d'un état en un autre, présentée tableau 6.3. Par exemple, le coût de la substitution de l'état SPE par l'état GENE est nulle, car ces deux états partagent les mêmes attributs : le patient est à domicile, avec des soins de ville. A l'inverse, le coût de la substitution de l'état SPE à l'état HMCO est être élevé (ici 0,50), car ceux-ci partagent moins d'attributs : alors que pour SPE le patient est à domicile avec des soins de ville, pour HMCO le patient est hospitalisé, en MCO, sans soins de ville.

Tableau 6.2 Attributs caractérisant les différents états

Etat	Domicile	Hospitalisation	Décès	MCO	SSR	Soins de ville	Sans soins	IOA
DOM	1	0	0	0	0	0	1	0
SPE	1	0	0	0	0	1	0	0
GENE	1	0	0	0	0	1	0	0
INF	1	0	0	0	0	1	0	0
HAD	1	1	0	0	0	0	0	0
SSRC	0	1	0	0	1	0	0	0
SSRP	1	1	0	0	1	0	0	0
HINF	0	1	0	1	0	0	0	0
HMCO	0	1	0	1	0	0	0	0
HIOA	0	1	0	1	0	0	0	1
DECES	0	0	1	0	0	0	0	0

DOM : à domicile ; GENE : consultation ou visite du généraliste ; HAD : hospitalisation à domicile ; HINF : hospitalisation en MCO avec infection autres qu'ostéo-articulaire ; HIOA : hospitalisation en MCO avec une infection ostéo-articulaire sur prothèse ; HMCO : hospitalisation en MCO sans infection ; INF : consultation ou visite de l'infirmier ; SPE : consultation, visite ou acte spécialisé ; SSRP : hospitalisation en SSR partiel ; SSRC : hospitalisation en SSR complet

Tableau 6.3 Matrice de coûts de substitution dérivant de la méthode des attributs

Etat	DOM	SPE	GENE	INF	HAD	SSRC	SSRP	HINF	HMCO	HIOA	DECES
DOM	0	0,25	0,25	0,25	0,25	0,50	0,38	0,50	0,50	0,63	0,38
SPE		0	0,00	0,00	0,25	0,50	0,38	0,50	0,50	0,63	0,38
GENE			0	0,00	0,25	0,50	0,38	0,50	0,50	0,63	0,38
INF				0	0,25	0,50	0,38	0,50	0,50	0,63	0,38
HAD					0	0,25	0,13	0,25	0,25	0,38	0,38
SSRC						0	0,13	0,25	0,25	0,38	0,38
SSRP							0	0,38	0,38	0,50	0,38
HINF								0	0,00	0,13	0,38
HMCO									0	0,13	0,38
HIOA										0	0,38
DECES											0

DOM : à domicile ; GENE : consultation ou visite du généraliste ; HAD : hospitalisation à domicile ; HINF : hospitalisation en MCO avec infection autres qu'ostéo-articulaire ; HIOA : hospitalisation en MCO avec une infection ostéo-articulaire sur prothèse ; HMCO : hospitalisation en MCO sans infection ; INF : consultation ou visite de l'infirmier ; SPE : consultation, visite ou acte spécialisé ; SSRP : hospitalisation en SSR partiel ; SSRC : hospitalisation en SSR complet

Les coûts de l'indél doivent aussi être définis. Comme précisé précédemment, l'indél a tendance à distordre le temps pour mieux comparer les successions d'états identiques, alors que la substitution modifie les successions d'états pour mieux comparer les séquences dans leur dimension temporelle. Ainsi, si le coût de l'indél est inférieur à celui de la substitution, la succession des séquences est

priviliégée dans la comparaison des séquences par rapport au temps. A l'inverse, si le coût de l'indel est supérieur à celui de la substitution, la temporalité sera privilégiée au détriment de l'ordre des états dans la séquence. Afin de maintenir un équilibre entre les insertions-délétions et les substitutions dans le calcul de la distance entre les séquences, les coûts d'indel ont été estimés comme la moitié du coût le plus élevé de la matrice de coûts de substitution [115,119,209].

Ce sont ces coûts de substitution et d'Indel qui seront utilisés comme pondération pour chaque étape du calcul des distances entre les séquences.

6.3.1.3 La classification des séquences

Une fois les distances entre les séquences calculées, les parcours sont classés en groupe, selon leurs ressemblances et leurs dissemblances. L'objectif est ici de maximiser l'homogénéité intra-classe et l'hétérogénéité inter-classe. Pour cette analyse, j'ai utilisé une méthode de classification mixte, appliquant successivement une classification hiérarchique et un regroupement non hiérarchique [122]. J'ai tout d'abord effectué une classification ascendante hiérarchique selon la méthode de Ward [121] afin de déterminer le nombre de classes permettant de maximiser l'hétérogénéité inter-classe. J'ai ensuite réalisé un regroupement non hiérarchique *Partitionning around medoids*²² à partir de la classification hiérarchique précédente, afin de maximiser l'homogénéité intra-classe [120,123,124].

6.3.2 L'analyse multinomiale

Les groupes identifiés lors de l'analyse de séquence ont ensuite été considérés en tant que variable dépendante d'un modèle de régression logistique multinomial.

Les variables étudiées étaient : la résistance aux antibiotiques (variable d'intérêt), le sexe, l'âge (\leq ou ≥ 70 ans), la localisation de la prothèse (hanche ou genou), la bactérie (staphylocoque doré, autre ou inconnu), le délai entre la pose de prothèse et l'hospitalisation pour IOAP (0 - 3mois, 3 - 12mois, > 12 mois), l'hospitalisation dans un centre de référence CRIOAC, le passage en unité de soins intensifs lors de l'hospitalisation d'inclusion, et certaines comorbidités (diabète, immunosuppression, cancer, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, démence). Les centres de références étaient identifiés selon la liste valable pour les années 2014, 2015 et 2016 (Annexes, Tableau 18). Les comorbidités ont été identifiées en reproduisant les algorithmes de la Cnam [80], à l'exception de

²² Médoïde = Observation d'un groupe ayant la plus petite somme des distances aux autres observations du groupe

l'algorithme d'immunosuppression présenté dans l'analyse sur les infections urinaires (chapitre 5 - Annexe 2).

Une première analyse univariée a été effectuée. Les variables associées à des parcours de soins spécifiques dans l'analyse univariée ont été prises en compte dans l'analyse multivariée. Les interactions entre chaque variable ont été testées.

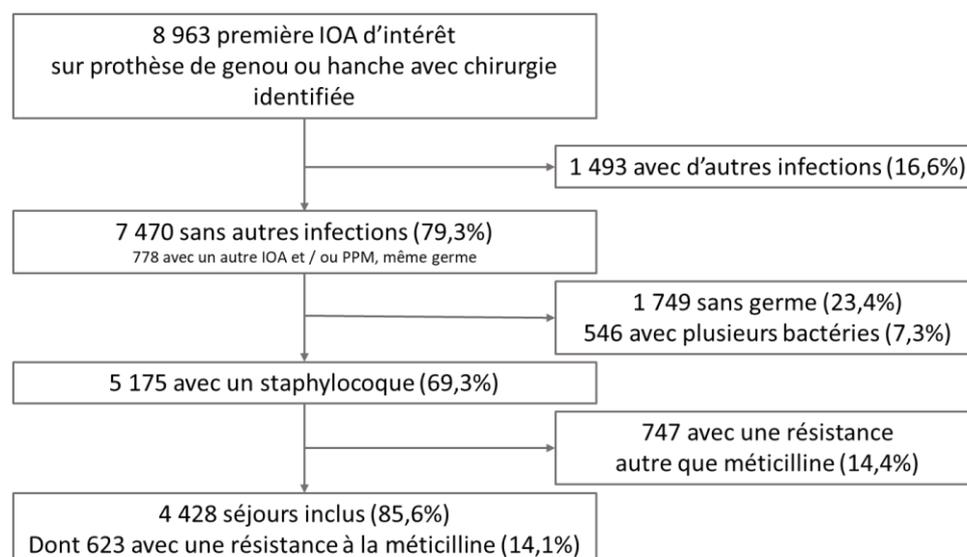
Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS Enterprise Guide (v 7.13 software, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

6.4 Résultats

6.4.1 Description de la population d'étude et de l'ensemble des parcours de soins

Au cours des trois années, 8 963 hospitalisations avec IOAP de hanche ou de genou pour lesquelles la chirurgie primaire était connue ont été identifiées (Figure 6.3). Dans 79% des cas, aucune autre infection n'était mentionnée. Pour près de 70% des séjours, la bactérie était identifiable et isolée (23% n'avaient pas de bactérie codée, 7% avaient plusieurs bactéries). Parmi ces 5 175 patients, 26% avaient une IOAP à staphylocoques résistants, dont 45% concernaient une résistance à la méticilline. Au total, 4 428 patients ont été inclus dans notre étude, soit 49% des infections IOAP de la hanche ou du genou identifiées dans le PMSI MCO.

Figure 6.3 Identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse - France - 2014, 2015, 2016



IOA : infection ostéo-articulaire, PPM : infection de la peau et des parties molles

L'âge moyen de la population incluse était de 69 ans, plus de la moitié des patients étaient de sexe masculin, 19% avaient au moins une des comorbidités recherchées (Tableau 6.4). Les prothèses étaient localisées avec la même proportion sur la hanche et le genou. L'espèce bactérienne la plus fréquente était l'espèce *S. aureus* (44%), et pour près d'un tiers des staphylocoques, l'espèce n'était pas précisée. Les taux de résistance à la méticilline étaient de 15% pour les *S. aureus*, de 21% pour les staphylocoques à coagulase-négative, et de 6% pour les staphylocoques non précisés. Plus de la moitié des infections survenaient dans les 3 mois suivant la pose de prothèse, 44% dans le premier mois (données non montrées). Les hospitalisations d'inclusion duraient en moyenne 21 jours, 13% des patients avaient séjourné en moyenne 4 jours dans une unité de soins intensifs, et 17% étaient hospitalisés dans un centre de références CRIOAC. Près de la moitié des patients avec une infection à bactéries résistantes étaient des femmes, et près de 22% avaient au moins une comorbidité. Pour seulement 13% des staphylocoques résistants l'espèce n'était pas renseignée, contre 32% pour les non résistants. La durée moyenne d'hospitalisation d'inclusion pour une infection à bactéries résistantes était de 16 jours, 25% des patients étaient hospitalisés en centre de référence et 17% passaient en unité de soins intensifs pendant le séjour, contre respectivement 11 jours d'hospitalisation en moyenne, 25% en centre de référence et 13% de passage en USI pour les infections à bactéries sensibles.

Tableau 6.4 Description de la population ayant été hospitalisée pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de la hanche ou du genou - 2014-2016 (N=4 428)

		Totalité N=4 428		Non résistant N=3 805		Résistant N=623	
		n	%	n	%	n	%
<i>Caractéristiques du patient</i>							
Age							
	moyenne / ET	69,01	11,59	68,78	11,61	70,50	12,03
	médiane / EI	69,00	16,00	69,00	16,00	72,00	16,00
Sexe, N(%)							
	Homme	2608	58,30	2286	60,08	322	51,96
Au moins une comorbidité ¹							
	Oui	831	18,77	696	18,29	135	21,67
<i>Description de l'infection</i>							
Localisation de la prothèse							
	Hanche	2148	48,51	1828	48,04	320	51,36
	Genou	2280	52,49	1977	51,96	303	48,54
Délai de survenue de l'infection							
	0 - 3 mois	2670	60,28	2294	60,29	375	60,19
	3 - 12 mois	759	17,14	648	17,03	111	17,82
	> 12 mois	1000	22,58	863	22,68	137	22,99
Staphylocoque							
	<i>aureus</i>	1932	43,63	1646	43,26	286	45,91
	autre	1180	26,65	927	24,36	253	40,61
	inconnu	1316	29,72	1232	32,38	84	13,48
<i>Description de l'hospitalisation d'inclusion</i>							
Durée en jours							
	moyenne / ET	20,71	16,78	14,83	11,41	19,27	15,86
	médiane / EI	16,00	15,00	12,00	10,00	15,00	14,00
CRIOAC							
	Oui	771	17,43	619	16,27	153	24,56
Séjour en USI							
	Oui	593	13,39	485	12,75	108	17,34
Si oui, nombre de jours en USI							
	Moyenne / ET	4,44	7,8	4,14	6,01	5,80	13,22
	Médiane / EI	2,00	4,00	2,00	4,00	2,50	5,00
Décès durant l'hospitalisation							
	Oui	46	1,04	37	0,97	9	1,44

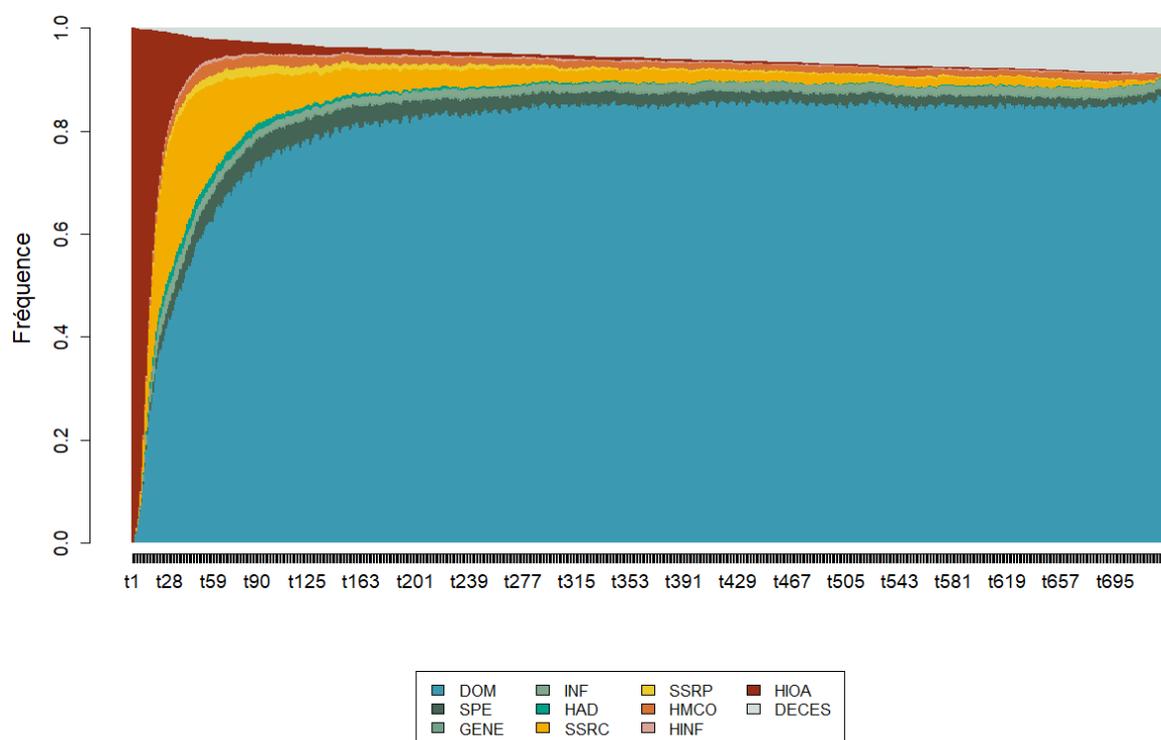
EI : Ecart interquartile ; ET : Ecart type ; CRIOAC : Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes ; USI : Unité de soins intensifs

¹ Diabète, immunosuppression, démence, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque

La distribution des états à chaque unité de temps au cours des 2 années de suivi est représentée par un chronogramme (Figure 6.4). La majorité des patients était hospitalisée en SSR à la suite de l'hospitalisation pour IOAP, ou rentrait à domicile. A J15, 48% des patients étaient encore hospitalisés

en MCO pour l'IOAP, 27% étaient à domicile et 16,5% étaient hospitalisés en SSR (16% en complet et 0,5% en partiel). A J30, 15% des patients étaient encore hospitalisés en MCO pour l'IOAP, 45% étaient à domicile, 27% étaient hospitalisés en SSR (1% en SSR partiel), et 1% étaient décédés. A J90, une grande majorité des patients étaient à domicile (74%), seulement 11% étaient hospitalisés en SSR (2% en SSR partiel) et 2% en MCO pour une IOAP, 3% étaient décédés. La moitié (52%) avait eu une consultation ou une visite de spécialiste dans les 3 mois. A J365, une grande majorité des patients étaient à domicile (84%), environ 3% des patients avaient une consultation de spécialiste ce jour-là, et 6% des patients étaient décédés. Enfin, à J730, 87% des patients étaient à domicile, 8% étaient décédés et moins de 1% étaient hospitalisés en SSR.

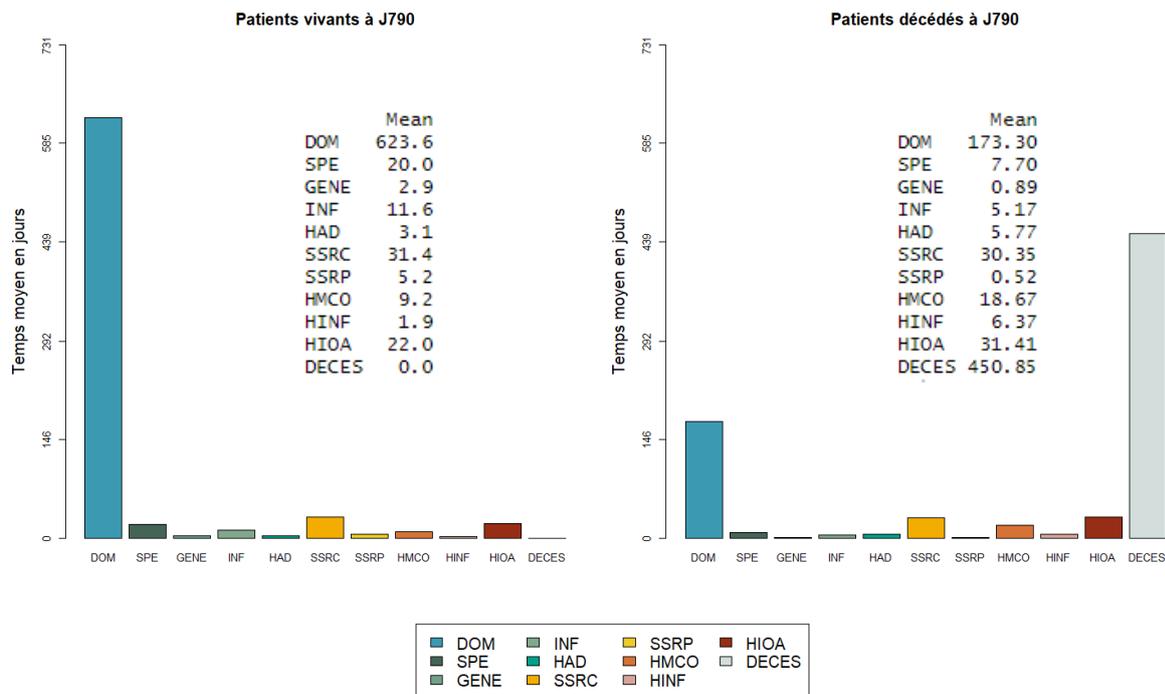
Figure 6.4 Chronogramme du parcours de soins des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de la hanche ou du genou de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)



En moyenne, les patients vivants à la fin des 2 ans de suivi sont restés 624 jours à domicile, ont été hospitalisé 22 jours en MCO pour une IOAP, 11 jours pour une autre raison (Figure 6.5). Ils ont été hospitalisés en SSR complet pendant un mois, et 5 jours en SSR partiel. Ils ont eu 12 fois des soins infirmiers, 20 fois des visites, consultations ou autres consommations de soins spécialisées, et ont vu 3 fois le généraliste. Pour les patients décédés dans les 2 ans de suivi, le décès est survenu en moyenne au bout de 9 mois. Ces patients ont été 6 mois à domicile, ont été hospitalisés pendant 1 mois pour

une IOAP et 25 jours pour une autre raison. Ils ont été hospitalisés 1 mois en SSR complet, et peu en SSR partiel.

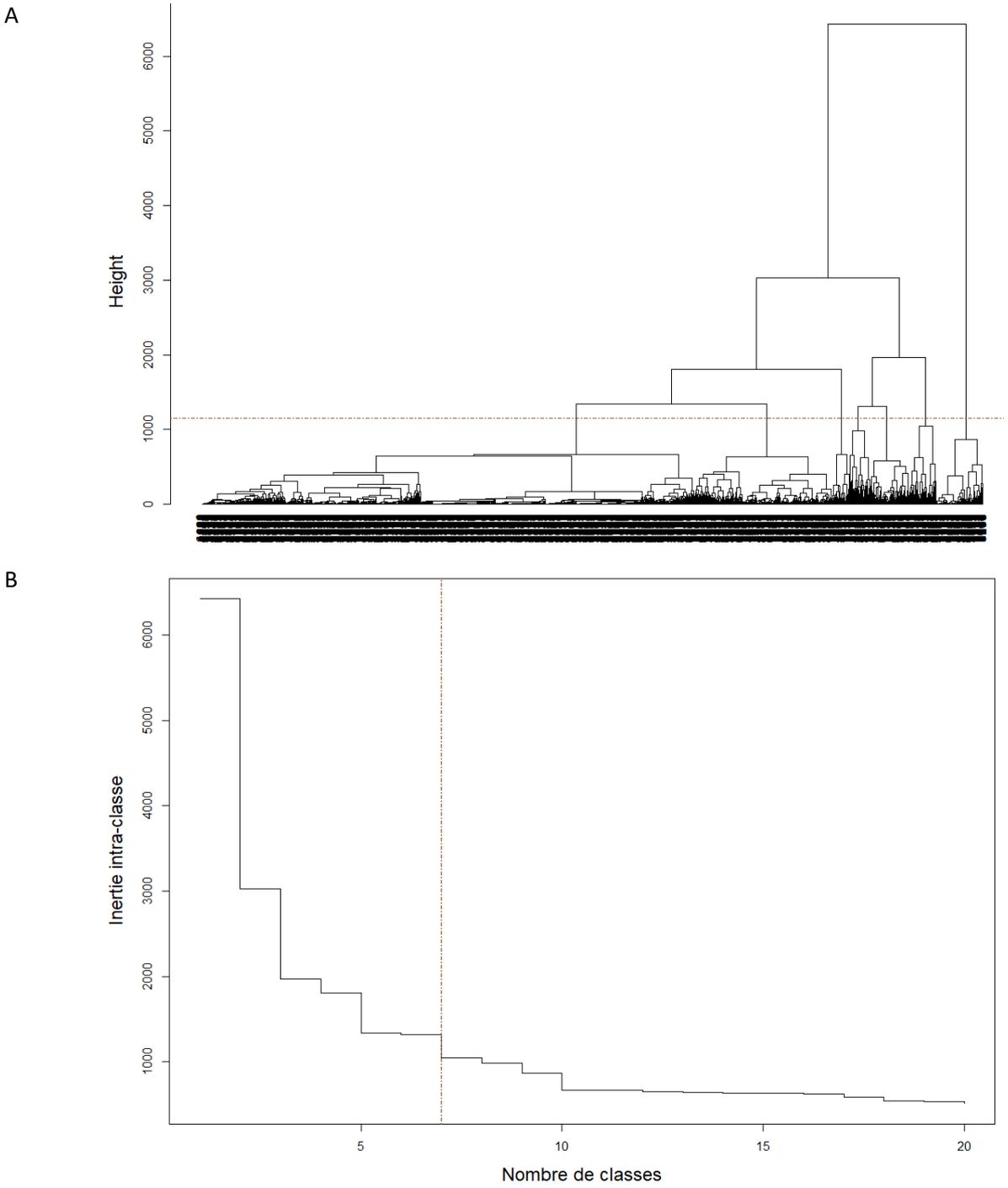
Figure 6.5 Moyenne du temps total passé dans chaque état en fonction du statut vital pour les patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de la hanche ou du genou de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)



6.4.2 Description des parcours de soins types

Le dendrogramme et le graphique d'inertie intra-classe de la classification ascendante hiérarchique sont présentés Figure 6.6. Le dendrogramme représente les regroupements créés entre les séquences et la distance entre les classes pour chaque regroupement. Les séquences sont représentées en abscisses, et la mesure des distances en ordonnées. Le graphique d'inertie représente l'inertie intra-classe selon le nombre de classes formées. A partir de ces deux graphiques, trois sauts de classifications se démarquent, avec une grande augmentation de la différence inter-groupe (graphique A) et diminution de l'inertie intra-groupe (graphique B) : 3 classes, 5 classes ou 7 classes. La classification en 7 classes a été privilégiée, afin de distinguer des parcours spécifiques.

Figure 6.6 Dendrogramme (A) et inertie (B) de la classification ascendante hiérarchique (N=4 428)



Les parcours types identifiés étaient les séjours « Domicile » suivi par 2 137 patients soit 48,3% de l'échantillon ; « SSR court » suivi par 1 094 patients (24,7%), « SSR moyen » suivi par 599 patients (13,5%), « Décès précoce » suivi par 213 patients (4,8%), « SSR long » suivi par 195 patients (4,4%), « Décès tardif » suivi par 123 patients (2,8%), « Soins en ville » suivi par 67 patients (1,5%).

Parcours « Domicile » : La classe la plus fréquemment représentée était caractérisée par une hospitalisation de 11 jours en moyenne suivie d'un retour à domicile directement après l'hospitalisation pour IOAP, avec peu de consommations de soins durant les deux années étudiées (Figure 6.7 et Tableau 6.5). Les patients étaient pris en charge en SSR complet pendant 6 jours en moyenne, un peu plus de 17% ont été ré-hospitalisés pour une IOAP, avec une médiane de 88 jours entre la première hospitalisation pour IOAP et la seconde. Ce parcours était suivi par près de la moitié des patients, avec une moyenne d'âge de 66 ans, dont 12% avaient au moins une comorbidité d'intérêt. L'infection d'inclusion était prise en charge dans un centre de référence pour 14% des patients, et dans 11% des cas elle était due à des bactéries résistantes.

Parcours « SSR court » : La seconde classe la plus partagée était caractérisée par une hospitalisation d'inclusion d'une durée moyenne de 19 jours, suivie d'un séjour en SSR complet d'environ un mois après l'hospitalisation pour IOAP. La majorité du parcours de soins était passé à domicile, soit 624 jours en moyenne. Peu de soins étaient pratiqués après le séjour en SSR, mais 29% des patients étaient ré-hospitalisés pour une IOAP, avec une médiane de 71 jours entre la première et la seconde hospitalisation. Ce parcours concernait un quart des patients, d'une moyenne d'âge de 71 ans, et dont 29% avaient au moins une comorbidité d'intérêt. L'infection d'inclusion était prise en charge en centre de référence dans 20% des cas, et elle était due à des bactéries résistantes dans 15% des cas.

Parcours « SSR moyen » : Environ 14% des patients étaient hospitalisés pour une durée de 21 jours en moyenne, puis étaient transférés en SSR pour deux mois et demi. Les patients consultaient souvent des spécialistes (22 jours concernés). Le taux de réhospitalisation pour IOAP était élevé (38,9%), avec une médiane de 41 jours entre la première hospitalisation et la seconde. L'âge moyen des patients était de 71 ans et 21% avaient au moins une comorbidité d'intérêt. Près de 24% des patients étaient hospitalisés dans un centre de référence et les IOAP à bactéries résistantes représentaient 17% des infections d'inclusion.

Parcours « SSR long » : D'autres patients, à la suite d'une hospitalisation de 21 jours en moyenne, étaient transférés en SSR pendant une durée prolongée de 6 mois. Ils étaient hospitalisés en moyenne 9 jours à domicile, et ont consulté 18 fois un spécialiste. Le taux de réhospitalisation en MCO pour IOAP était de 64% avec une médiane de 74 jours entre la première hospitalisation et la seconde. Ces patients

représentaient 4% de la population d'étude, avec un âge moyen de 70 ans, 30% d'hospitalisations d'inclusion en CRIOAC, et 18% d'infections à bactéries résistantes.

Parcours « décès précoce » et « décès tardif » : Deux classes regroupent les patients décédés pendant le suivi. D'un côté, près de 5% de la population décède rapidement dans l'année, la médiane étant de 43 jours après l'hospitalisation, avec une durée moyenne de l'hospitalisation d'inclusion de 21 jours, et un taux de réhospitalisation avec IOAP de 28%. Les patients passaient en moyenne 20 jours en SSR. La moyenne d'âge était de 77 ans, avec des taux de comorbidité et de résistance élevés (respectivement 45% et 22%). Environ 24% des patients suivant ce parcours sont décédés au cours de l'hospitalisation d'inclusion, 29% au cours d'une hospitalisation sans infection et 14% au cours d'une réhospitalisation pour IOAP. Cette classe a été nommée « décès précoce ». D'un autre côté, 3% des patients sont décédés plus tardivement, avec une hospitalisation d'inclusion durant en moyenne 17 jours et un décès survenant en moyenne un an après. L'âge moyen des patients était de 71 ans, 34% avaient une comorbidité, 18% avaient une infection à bactéries résistantes. Environ 28% des patients étaient ré-hospitalisés avec une IOAP, et ils passaient en moyenne 30 jours à l'hôpital sans infection. Près de 45% des patients étaient à domicile la veille de leur décès, et 38% sont décédés lors d'une hospitalisation sans infection. Cette classe a été nommée « décès tardif ».

Parcours « Soins de ville » : Une petite portion des patients (1,5%) était hospitalisée pendant 18 jours en moyenne, puis avaient recours à des soins tout au long du parcours, en particulier des soins infirmiers (350 jours). Ils avaient aussi de nombreuses consommations de soins chez les spécialistes (143 journées concernées en moyenne). Le taux de réhospitalisation pour IOAP était de 42%, avec une médiane de 71 jours entre la première hospitalisation et la seconde. Ces patients avaient 74 ans en moyenne, 20% avaient au moins une comorbidité, et environ 24% des séjours d'inclusion étaient liés à une IOAP à bactéries résistantes.

Figure 6.7 Représentation des parcours individuels et chronogrammes des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées pour 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)

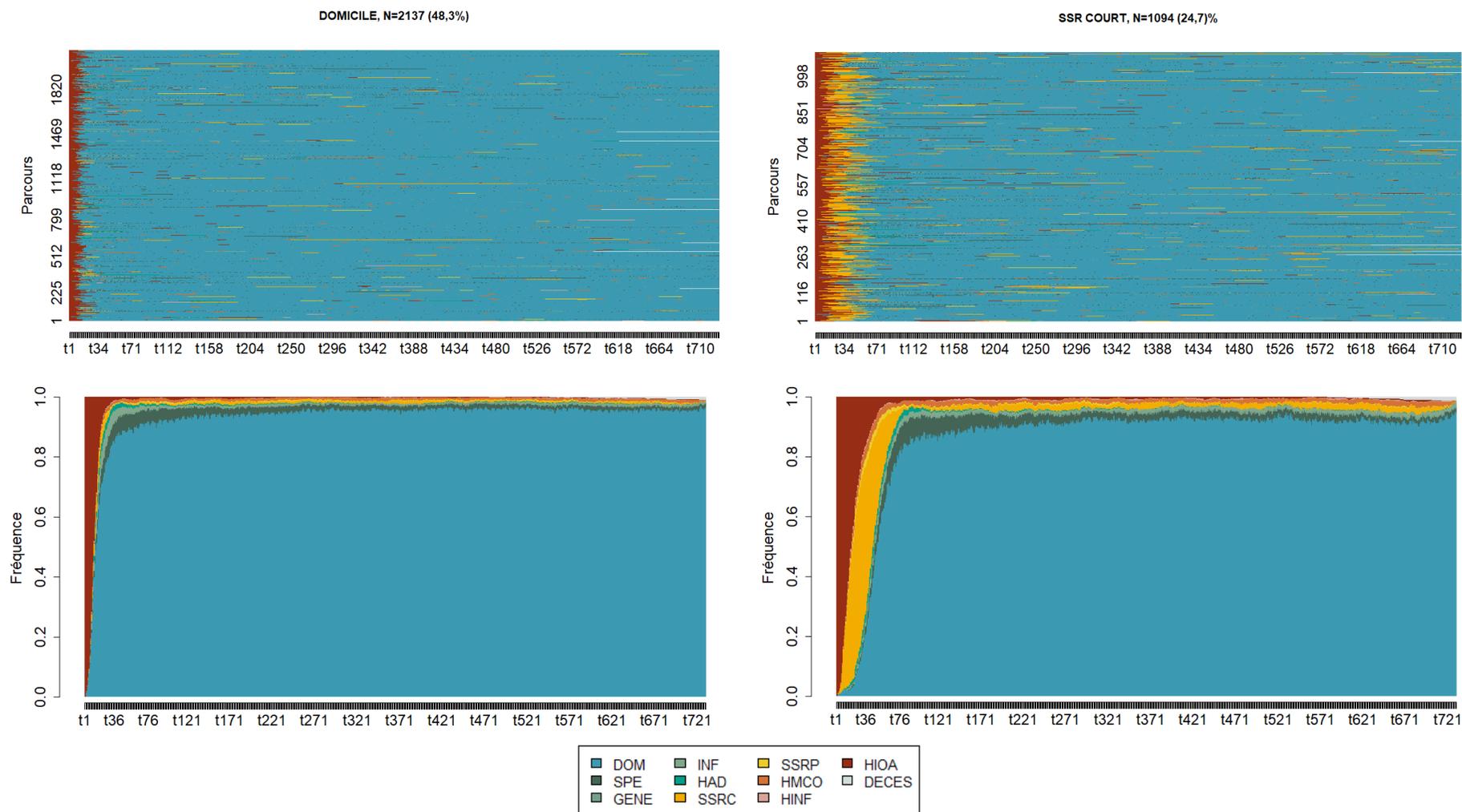


Figure 6.7 (Suite) Représentation des parcours individuels et des chronogrammes des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées pour 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)

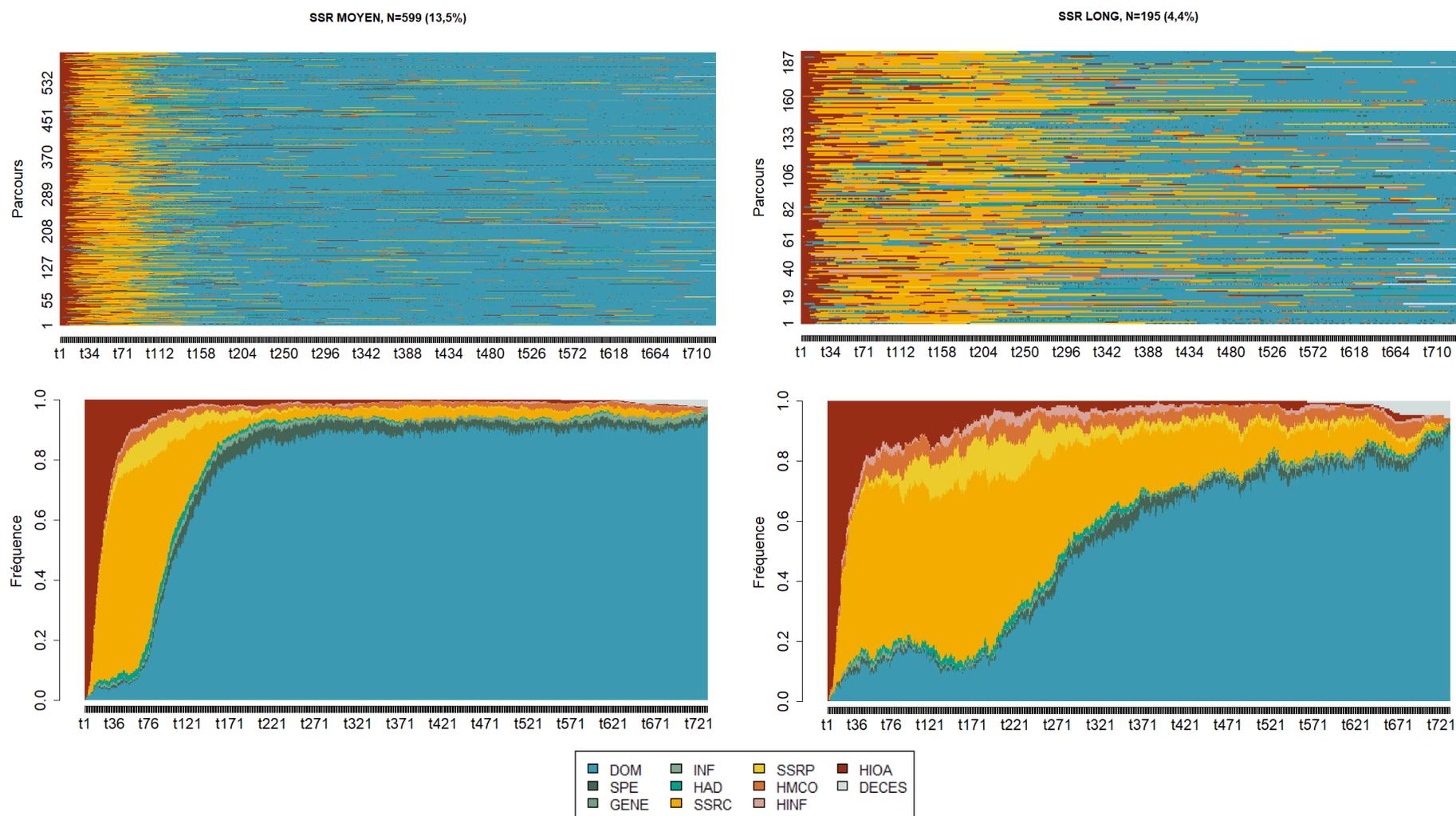


Figure 6.7 (Suite) Représentation des parcours individuels et des chronogrammes des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées pour 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)

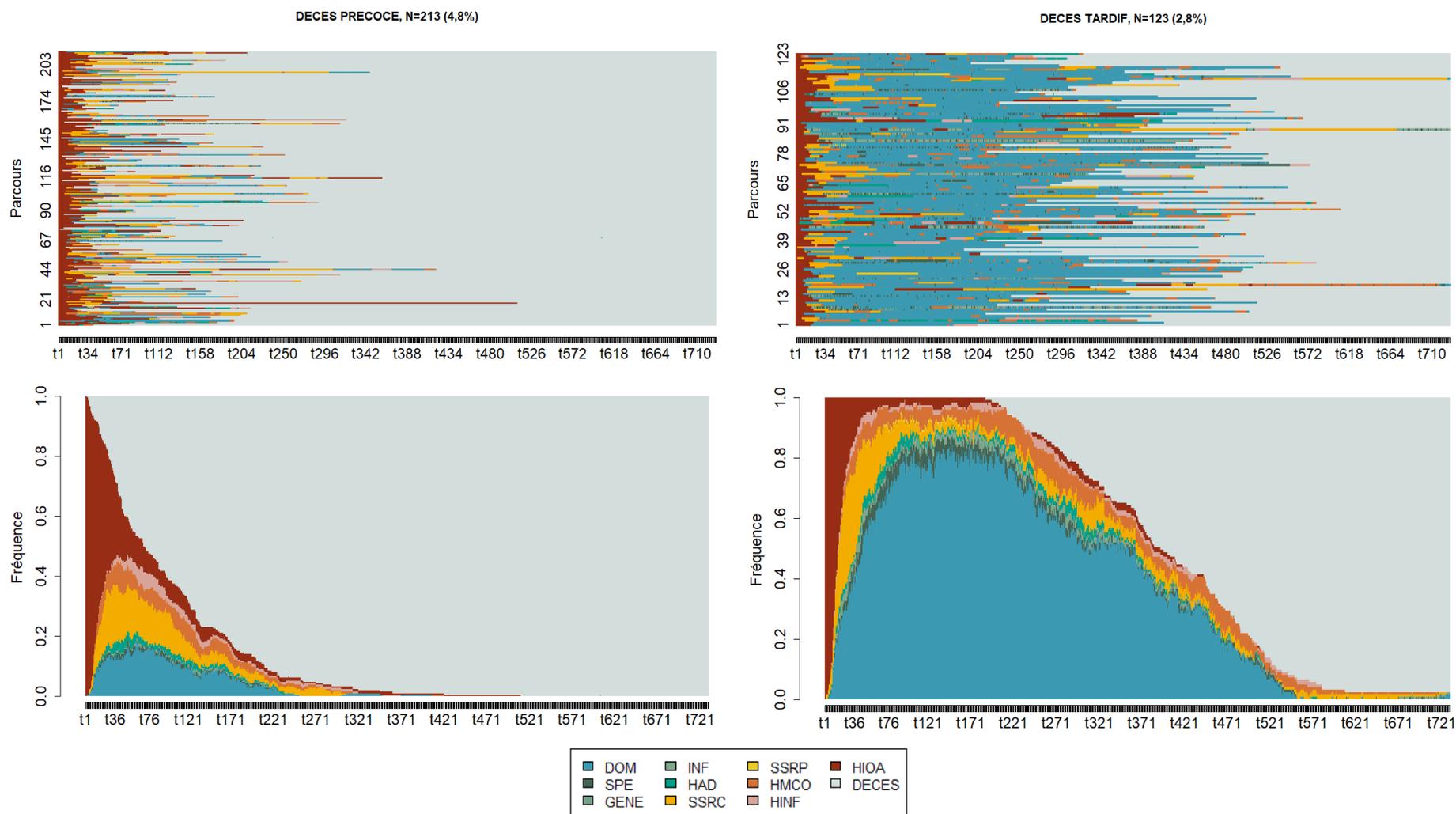


Figure 6.7 (Suite) Représentation des parcours individuels et des chronogrammes des patients hospitalisés pour une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées pour 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)

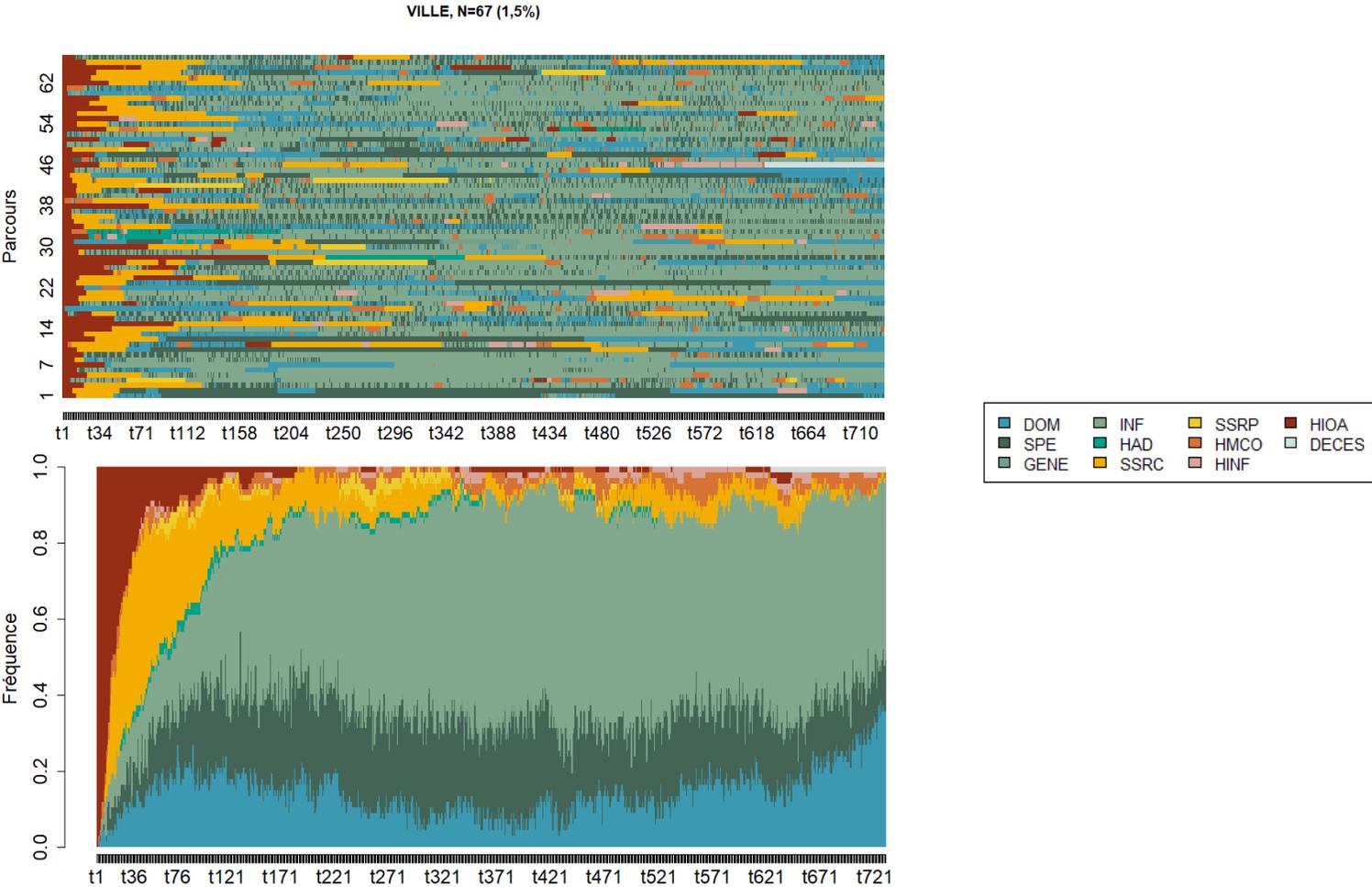


Tableau 6.5 Description des soins et des patients ayant eu une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)

	Domicile	SSR			Décès		Ville N=67
	N=2 137	Court N=1 094	Moyen N=599	Long N=195	Précoce N=213	Tardif N=123	
<i>Description des parcours</i>							
Durée moyenne du temps passé dans chaque état en jours							
DOMICILE	677,9	623,7	555,9	368,4	21,2	268,0	104,8
SPE	14,9	21,5	21,7	17,8	1,7	13,3	145,0
GENERALISTE	2,7	3,7	2,9	1,1	0,1	1,2	3,2
INFIRMIER	5,1	7,7	6,8	5,8	1,4	8,8	341,6
HAD	2,0	2,9	5,5	9,2	3,3	8,7	5,9
SSR COMPLET	4,6	29,9	75,5	197,7	20,1	32,1	63,7
SSR PARTIEL	1,9	3,1	11,5	32,4	0,5	1,0	7,5
MCO SANS INF	5,9	9,9	13,0	31,6	10,1	29,5	19,3
MCO INF	0,7	1,8	3,3	11,5	5,2	7,9	6,8
MCO IOA	14,3	25,7	33,1	51,3	33,9	27,1	31,6
DECES	0,9	1,1	1,7	4,2	634,2	333,3	1,6
Réhospitalisation pour IOA, N(%)							
Oui	363 (17,0)	314 (28,7)	233 (38,9)	124 (63,6)	60 (28,2)	34 (27,6)	28 (41,8)
Délai de réhospitalisation ¹							
moyenne (SD)	172,9 (195,6)	159,5 (187,7)	115,8 (164,3)	109,1 (122,7)	98,1 (101,5)	49,2 (49,2)	190,2 (224,5)
médiane (EI)	88,5 (251,0)	71,0 (223,0)	41,0 (712,0)	74,0 (121,0)	61 (130,0)	30 (54,5)	67,0 (338,0)
<i>Description de l'hospitalisation d'intérêt</i>							
Durée en jours							
moyenne (ET)	10,9 (5,7)	18,6 (12,0)	21,0 (16,2)	22,4 (23,5)	17,3 (11,2)	21,3 (15,2)	18,3 (15,5)
médiane (EI)	7 (7)	16 (14)	17 (18)	16 (15)	15 (12)	18 (20)	13 (15)
Résistance, N(%)							
Oui	243 (11,37)	160 (14,63)	99 (16,53)	35 (17,95)	48 (22,54)	22 (17,89)	16 (23,88)
CRIOAC, N(%)							
Oui	297 (13,89)	208 (19,01)	143 (23,87)	59 (30,26)	33 (15,49)	21 (17,07)	11 (16,42)

Tableau 6.5 (suite) Description des soins et des patients ayant eu une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou, selon les classes identifiées de 2014 à 2016 - Suivi sur 2 ans (N=4 428)

		Domicile	SSR			Décès		Ville
		N=2137	Court N=1094	Moyen N=599	Long N=195	Précoce N=213	Tardif N=123	N=67
<i>Caractéristiques du patient</i>								
Age								
	Moyenne (ET)	66,29 (11,31)	70,41 (11,27)	71,53 (11,60)	70,22 (11,89)	76,75 (10,68)	71,45 (11,73)	74,51 (8,17)
	Médiane (EI)	67,00 (16,00)	71,00 (15,00)	73,00 (15,00)	72,00 (63,00)	79,00 (14,00)	75,00 (17,00)	75,00 (12,00)
Sexe, N(%)								
	Hommes	1405 (65,72)	599 (54,75)	300 (50,08)	82 (42,05)	114 (53,52)	71 (57,72)	38 (56,72)
Diabète, N(%)								
	Oui	119 (5,57)	62 (5,67)	38 (6,34)	18 (9,23)	18 (8,45)	7 (5,69)	5 (7,46)
Immunosuppression, N(%)								
	Oui	54 (2,53)	50 (4,57)	23 (3,84)	6 (3,08)	17 (7,98)	14 (11,38)	1 (1,49)
Cancer, N(%)								
	Oui	14 (0,65)	15 (1,37)	5 (0,83)	5 (4,07)	5 (2,35)	5 (4,07)	1 (1,49)
Insuffisance cardiaque, N(%)								
	Oui	44 (2,06)	72 (6,58)	39 (6,51)	17 (13,82)	36 (16,90)	21 (10,77)	5 (7,46)
AVC, N(%)								
	Oui	34 (1,59)	30 (2,74)	26 (4,34)	8 (6,50)	16 (7,51)	10 (5,13)	1 (1,49)
Démence, N(%)								
	Oui	18 (0,84)	32 (2,93)	11 (1,84)	4 (2,05)	24 (11,27)	4 (3,25)	1 (1,49)
Au moins une des comorbidités ² , N(%)								
	Oui	264 (12,35)	236 (28,40)	127 (21,20)	53 (27,18)	95 (44,60)	42 (34,15)	14 (20,90)

AVC : Accident vasculaire cérébral ; CRIOAC : Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes ; DOM : à domicile ; GENE : consultation ou visite du généraliste ; HAD : hospitalisation à domicile ; HINF : hospitalisation en MCO avec infection autres qu'ostéo-articulaire ; HIOA : hospitalisation en MCO avec une infection ostéo-articulaire sur prothèse ; HMCO : hospitalisation en MCO sans infection ; INF : consultation ou visite de l'infirmier ; SPEC : consultation, visite ou acte spécialisé ; SSRP : hospitalisation en SSR partiel ; SSRC : hospitalisation en SSR complet ; USI : unité de soins intensif

¹ délai entre la première réhospitalisation et l'hospitalisation d'inclusion en jours ; ² Diabète, immunosuppression, démence, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque

6.4.3 Analyse multinomiale

Pour les régressions multinomiales, le parcours « retour à domicile » a été défini comme le parcours de référence.

En analyse univariée, avoir une IOAP à bactérie résistante par rapport à une bactérie sensible augmentait le risque d'être dans le parcours de soins « décès précoce » par rapport au « retour à domicile » (OR 2,27 [1,60 - 3,21]), et de consommer des soins à la suite de l'hospitalisation, en particulier pour les parcours « SSR moyen » (OR 1,54 [1,20 - 1,99]), ou « soins de ville » (2,45 [1,37 - 4,36]) (Tableau 6.6).

Etre une femme augmentait le risque d'être dans le parcours de soins « décès précoce », ainsi que de suivre des soins de suite et réadaptation, de courte (OR 1,58 [1,37 - 1,84]), moyenne (OR 1,91 [1,59 - 2,30]), ou longue durée (OR 2,64 [1,96 - 3,56]). Les patients âgés de plus de 70 ans et ceux avec au moins une des comorbidités étudiées avaient un risque plus faible de suivre le parcours « à domicile », par rapport aux patients plus jeunes et sans comorbidité.

Les patients avec une prothèse de hanche ou avec une infection tardive (> 12 mois) avaient plus de risque d'avoir un parcours avec des soins de suite et réadaptation prolongés (respectivement, OR 1,25 [1,04 - 1,49] et 1,34 [1,08 - 1,67] pour « SSR moyen » et 1,87 [1,37 - 2,54] et 1,49 [1,05 - 2,12] pour « SSR long »). Les *S. aureus* étaient plus souvent associés au parcours « décès précoce » que les autres staphylocoques (OR 2,33 [1,59 - 3,41]). Ceux ayant été hospitalisés dans un CRIOAC avaient plus de chance de suivre des soins de suite et réadaptation (OR 2,69 [1,93 - 3,74] pour les parcours « SSR long »). Les infections graves avec passage en USI entraînaient plus souvent des décès précoces (OR 3,37 [2,38 - 4,77]) et des soins à la suite de l'hospitalisation (OR 3,31 [2,31 - 4,75] pour les parcours « SSR long »). Aucune interaction n'a été identifiée entre les variables.

En ajustant sur les autres facteurs, la résistance aux antibiotiques restait associée aux parcours de soins, en particulier aux parcours de soins du type « décès précoce » (OR 1,96 [1,35 - 2,85]) (Tableau 6.7). Les autres associations diminuaient après ajustement, avec un OR égal à 1,98 [1,10 - 3,59] pour les « soins de ville » et un OR égal à 1,39 [1,07 - 1,81] pour les parcours « SSR moyen ». L'effet des covariables restait similaire à ce qui était observé en analyse univariée.

Tableau 6.6 Régression logistique multinomiale univariée, avec le parcours de soins « domicile » comme référence

		SSR			Décès		Soins de ville
		Court N=1094	Moyen N=599	Long N=195	Précoce N=213	Tardif N=123	N=67
Résistance	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,34 [1,08 - 1,66]	2,54 [1,20 - 1,99]	1,71 [1,16 - 2,52]	2,27 [1,60 - 3,21]	1,70 [1,05 - 2,74]	2,45 [1,37 - 4,36]
Age	≤ 70 ans	1	1	1	1	1	1
	> 70 ans	2,07 [1,79 - 2,41]	2,46 [2,05 - 2,96]	2,31 [1,72 - 3,11]	4,76 [3,48 - 6,51]	3,05 [2,10 - 4,45]	3,73 [2,22 - 6,26]
Sexe	Hommes	1	1	1	1	1	1
	Femmes	1,58 [1,37 - 1,84]	1,91 [1,59 - 2,30]	2,64 [1,96 - 3,56]	1,67 [1,25 - 2,21]	1,41 [0,97 - 2,03]	1,46 [0,89 - 2,39]
Au moins une comorbidité ¹	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,95 [1,61 - 2,37]	1,91 [1,51 - 2,41]	2,65 [1,88 - 3,72]	5,72 [4,24 - 7,71]	3,68 [2,48 - 5,46]	1,88 [1,03 - 3,43]
Localisation de la prothèse	Genou	1	1	1	1	1	1
	Hanche	1,10 [0,95 - 1,27]	1,25 [1,04 - 1,49]	1,87 [1,37 - 2,54]	0,76 [0,57 - 1,01]	0,87 [0,60 - 1,25]	0,97 [0,60 - 1,58]
Délai de survenue de l'infection	0 - 3 mois	1	1	1	1	1	1
	3 - 12 mois	0,95 [1,09 - 2,31]	1,28 [1,0 - 1,64]	1,59 [1,09 - 2,31]	1,03 [0,70 - 1,53]	0,85 [0,50 - 1,44]	1,52 [0,81 - 2,86]
	>12 mois	0,99 [0,82 - 1,18]	1,34 [1,08 - 1,67]	1,49 [1,05 - 2,12]	1,22 [0,87 - 1,71]	0,99 [0,63 - 1,56]	1,60 [0,91 - 2,84]
Staphylocoque	autre	1	1	1	1	1	1
	aureus	1,15 [0,96 - 1,38]	1,22 [0,98 - 1,54]	1,34 [0,94 - 1,92]	2,33 [1,59 - 3,41]	1,15 [0,74 - 1,81]	0,79 [0,46 - 1,34]
	inconnu	1,04 [0,86 - 1,26]	1,19 [0,93 - 1,51]	0,94 [0,63 - 1,42]	1,25 [0,80 - 1,93]	1,24 [0,80 - 1,93]	1,07 [0,66 - 1,73]
CRIOAC ²	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,46 [1,20 - 1,77]	1,94 [1,55 - 2,43]	2,69 [1,93 - 3,74]	1,14 [0,77 - 1,68]	1,28 [0,79 - 2,07]	1,22 [0,63 - 1,77]
Séjour en USI ²	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,75 [1,39 - 2,19]	2,56 [1,99 - 3,29]	3,31 [2,31 - 4,75]	3,37 [2,38 - 4,77]	1,79 [1,06 - 3,01]	2,76 [1,50 - 5,06]

CRIOAC : Centre de référence des infections ostéo-articulaires sur prothèses ; USI : unité de soins intensifs

¹ Diabète, immunosuppression, démence, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ; ² concerne l'hospitalisation d'inclusion

Tableau 6.7 Régression logistique multinomiale multivariée, avec le parcours de soins « domicile » comme référence

		SSR			Décès		Soins de ville
		Court N=1094	Moyen N=599	Long N=195	Précoce N=213	Tardif N=123	N=67
Résistance	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,23 [0,98 - 1,54]	1,39 [1,07 - 1,81]	1,40 [0,93 - 2,10]	1,96 [1,35 - 2,85]	1,59 [0,97- 2,61]	1,98 [1,10 - 3,59]
Age	≤ 70 ans	1	1	1	1	1	1
	> 70 ans	1,49 [1,35 - 1,64]	1,68 [1,48 - 1,90]	1,44 [1,18 - 1,76]	2,57 [2,03- 3,26]	1,76 [1,36 - 2,28]	2,79 [1,86 - 4,18]
Sexe	Hommes	1	1	1	1	1	1
	Femmes	1,45 [1,24 - 1,69]	1,70 [1,41 - 2,06]	2,41 [1,78 - 3,28]	1,34 [0,99- 1,80]	1,20 [0,82 - 1,74]	1,16 [0,71 - 1,92]
Au moins une comorbidité	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,73 [1,42 - 2,11]	1,64 [1,29 - 2,09]	2,22 [1,56 - 3,16]	4,51 [3,31 - 6,15]	3,24 [1,17 - 4,83]	1,53 [0,83- 2,82]
Localisation de la prothèse	Genou	1	1	1	1	1	1
	Hanche	1,17 [1,00 - 1,36]	1,24 [1,03 - 1,51]	1,85 [1,34 - 2,55]	0,79 [0,58 - 1,07]	0,90 [0,62 - 1,31]	0,95 [0,57 - 1,57]
Délai de survenue de l'infection	0 - 3 mois	1	1	1	1	1	1
	3 - 12 mois	0,62 [0,50 - 1,75]	0,95 [0,74 - 1,21]	1,05 [0,70 - 1,56]	0,83 [0,55 - 1,24]	0,93 [0,58 - 1,49]	1,66 [0,89 - 3,07]
	>12 mois	0,87 [0,73 - 1,04]	1,18 [0,95 - 1,47]	1,37 [0,95 - 1,96]	1,48 [1,05 - 2,09]	0,93 [0,59 - 1,45]	1,40 [0,76 - 2,59]
Staphylocoque	autre	1	1	1	1	1	1
	aureus	1,16 [0,96 - 1,40]	1,34 [1,05 - 1,70]	1,49 [1,02 - 2,16]	2,53 [1,70 - 3,76]	1,18 [0,74 - 1,87]	0,91 [0,52 - 1,59]
	inconnu	1,10 [0,90 - 1,35]	1,30 [1,00- 1,67]	1,01 [0,66 - 1,55]	1,57 [0,99 - 2,49]	1,20 [0,72 - 1,98]	0,57 [0,29 - 1,15]
CRIOAC	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,59 [1,30- 1,95]	2,12 [1,68 - 2,68]	2,88 [2,04 - 4,06]	1,30 [0,86 - 1,95]	1,38 [0,84 - 2,26]	1,13 [0,67 - 2,58]
Séjour en USI	Non	1	1	1	1	1	1
	Oui	1,73 [1,37 - 2,19]	2,57 [1,99 - 4,34]	3,53 [2,42 - 5,13]	2,64 [1,83 - 3,82]	1,60 [0,94 - 2,73]	2,48 [1,33 - 4,62]

CRIOAC : Centre de référence des infections ostéo-articulaires sur prothèses : USI : unité de soins intensifs

¹Diabète, immunosuppression, démence, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ; ² concerne l'hospitalisation d'inclusion

6.5 Discussion

Cette analyse a permis de mettre en avant 7 parcours de soins caractéristiques sur les deux ans suivant l'IOAP : les « retours à domicile », les hospitalisations suivies d'une prise en charge en SSR d'un mois (« SSR court »), de 2 ou 3 mois (« SSR moyen »), ou de 6 mois (« SSR long »), les « décès précoces », les « décès tardifs », et les consommations fréquentes de « soins de ville ». Un peu plus de la moitié des patients étaient de retour à domicile à la suite de l'hospitalisation, ou avait une hospitalisation en SSR d'environ 1 mois. Après la prise en compte des facteurs de confusion, les résultats montrent que les patients avec une IOAP à infection résistante avaient plus de risque de décéder tôt, d'être suivi 2 mois en SSR, ou d'avoir une consommation de soins importante à la suite de l'hospitalisation notamment des soins infirmiers fréquents.

D'autres facteurs ont été mis en avant dans ces analyses. Les patients âgés de plus de 70 ans, ceux ayant au moins une comorbidité et ceux ayant séjourné en unité de soins intensifs étaient moins susceptibles de retourner à domicile que les patients plus jeunes, sans comorbidité et sans passage en USI. Les femmes, et les patients pris en charge dans un centre CRIOAC avaient plus tendance à suivre des soins de suite et réadaptation que rentrer directement à domicile. Les patients atteints d'une infection sur prothèse de hanche et ceux ayant une IOAP tardive étaient plus susceptibles d'avoir des soins de suite et réadaptation prolongés plutôt que de rentrer à domicile. Ces derniers avaient également plus tendance à suivre le parcours « décès précoce » que le retour à domicile, de même que ceux ayant eu une infection à *S. aureus*, en comparaison avec les patients ayant une infection survenue dans les 3 mois après la pose de prothèse et les patients avec une infection à un staphylocoque « autre ».

Malgré des effectifs faibles, les parcours « décès » présentaient une proportion importante de patients ayant au moins une comorbidité d'intérêt. On y retrouve principalement l'immunosuppression, la démence et l'insuffisance cardiaque. Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature [210,211], notamment concernant l'augmentation du risque de mortalité après une IOAP sur prothèse de hanche et genou pour les patients atteints d'une insuffisance cardiaque.

L'hospitalisation en centre de référence CRIOAC favorisait une hospitalisation plus longue, suivi par un séjour SSR, avec une augmentation de la probabilité d'avoir été hospitalisé en CRIOAC lorsque la durée du suivi en SSR augmentait. Ceci est en cohérence avec le rôle des CRIOAC, qui est de prendre en charge les infections complexes (potentiellement à bactéries résistantes), qui sont plus susceptibles d'entraîner des durées de séjours plus longues, et des soins plus soutenus.

Le taux de réhospitalisation pour IOAP était de 26%, variant de 17% à 64% selon le type de parcours. Cela peut traduire plusieurs réalités. Tout d'abord, ces réhospitalisations peuvent correspondre à des difficultés de traitement de l'IOAP. Les taux d'échecs retrouvés dans la littérature peuvent varier entre 12% et 32% [212–215]. Elles peuvent aussi refléter un processus planifié de traitement de l'infection en deux temps. La prothèse est retirée lors de la première hospitalisation, puis une nouvelle prothèse est posée lors de la seconde. Néanmoins, à partir des codes CCAM, très peu de prise en charge en deux temps ont pu être identifiées (<1%). En Suède, à partir du registre des prothèses de hanche il a été estimé que le taux de reprise en deux temps était de 35,5% pour les années 2001 - 2016 [216][217]. La reprise en deux temps représentait le gold standard du traitement de certaines IOAP pendant plusieurs années [218], mais avec une tendance actuelle à la diminution de ces indications [203,219]. Le faible taux retrouvé pourrait être lié à des pratiques de codage spécifiques. Une analyse plus poussée serait nécessaire pour identifier les réhospitalisations programmées des autres.

L'identification des infections ostéo-articulaires s'est basée sur l'algorithme de L. Grammatico[182], qui a été légèrement modifié. En effet, certains codes CIM-10 d'infection ostéo-articulaire ont été actualisés, notamment les codes précisant le site de l'infection. Parmi eux, seuls les codes « Sièges multiples », « Articulations de la hanche et sacro-iliaque », « Articulation du genou », et « Siège non précisé » ont été ajoutés. A l'inverse, d'autres n'ont pu être pris en compte, car ils concernaient d'autres bactéries, ou parce que ces codes ne faisaient pas partie des codes de sélection de la cohorte PhiBRA, comme les infections chroniques, ou les complications mécaniques sur matériel. Ce travail ne portant que sur les IOAP incidentes, ne pas avoir pris en compte les infections chroniques ne devrait pas avoir d'impact sur notre étude. Pour les complications mécaniques, une étude sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires permettrait d'estimer le taux de séjours non identifiés, et l'impact de leur omission, que nous supposons négligeable.

Les séjours pour IOAP pour lesquels l'infection, la bactérie ou la résistance n'ont pas pu être déterminés ont été exclus (cf. §3.3). D'une part, 23% des séjours identifiés ne sont pas associés à un code de bactérie. Ce taux est élevé, mais moindre que dans les deux études précédentes (cf. §4 et §5.5). Ceci peut être expliqué par les recommandations de s'efforcer à pratiquer une analyse microbiologique lorsque cela est possible, afin d'adapter le traitement de ces infections difficiles à traiter [188,203]. Ce taux rejoint les estimations du réseau de surveillance ISO-Raisin, pour qui seules 84% des infections du site opératoire en chirurgie orthopédique étaient microbiologiquement documentées [205]. D'autre part, les séjours avec des infections multiples ou poly-microbiennes n'ont pu être inclus dans l'étude (cf. §3.3), ce qui représente 23% des séjours identifiés. Ces séjours pourraient correspondre à des patients dans un état de santé plus grave, avec des infections plus difficiles à traiter et des parcours de soins plus complexes. Les patients exclus étaient légèrement plus

âgés (72 ans en moyenne vs 69 ans), avec une durée de séjour plus longue (médiane et moyenne respectivement de 19 et 27 jours vs 16 et 21 jours). Cependant, le taux de résistance n'était pas plus élevé chez ces patients que dans notre population d'étude.

Enfin, avant 2017, il n'existe aucune information dans le PMSI permettant de connaître le côté (droit ou gauche) de la prothèse posée ou concernée par l'infection. De même, pour 10% des infections, la localisation de l'infection au niveau du genou ou de la hanche n'était pas précisée. L'absence de ces informations ne nous a pas permis de nous assurer que la chirurgie primaire retenue était en adéquation avec l'IOAP d'intérêt. Nous avons supposé que la probabilité que l'infection concerne une autre prothèse que celle identifiée par la pose était faible.

La population d'étude est en adéquation avec la littérature, ce qui suggère un impact limité des points soulevés précédemment. Plus de la moitié des infections survenaient dans les 6 mois après la pose de prothèse [183], avec un taux important d'infections survenant le premier mois [197]. La part des infections à *S. aureus* et les taux de résistance estimés correspondent à ceux retrouvés dans la littérature [182,183,195,212,213,221–223]. Enfin, la mortalité intra-hospitalière (<1%) était proche de celle retrouvée dans le programme de surveillance ISO-Raisin (0,3%) [183]. Elle était inférieure à celle de 3,4% estimée par L. Grammatico en 2012 [182], mais cette dernière était estimée pour tout type d'infection ostéo-articulaire sur matériel, et sur l'année 2008.

De plus, les parcours de soins identifiés sont concordants avec les 5 parcours mis en avant par Touat *et al.* [224] chez les patients hospitalisés pour une infection à bactéries résistantes (tout site d'infection) : « post-hospitalisation principalement à domicile », « décès tardif », « décès précoce », « transition en SSR vers le domicile », et « long séjours en SSR ». Dans cette étude, les patients avec une infection ostéo-articulaire à bactéries résistantes retournaient principalement à domicile (55%) et suivaient des soins SSR après l'hospitalisation (30%). En comparaison, les patients avec une antibiorésistance dans notre étude rentraient à domicile pour 41,5% des patients (39% avec peu de soins, 2,5% avec de nombreux soins de ville), et 47% suivaient des soins SSR. Il est important de noter que cette étude, la durée du parcours de soins était de 12 mois, que seuls les soins hospitaliers étaient étudiés (6 états) et enfin que l'ensemble des infections ostéo-articulaires étaient considérées.

Plusieurs paramètres de l'analyse de séquence dépendent du choix des auteurs, comme l'estimation des coûts. Dans cette étude, les coûts de substitution ont été estimés de façon théorique, à partir des attributs. Ils auraient pu être définis par d'autres méthodes [225] : coûts constants (toutes les transitions se valent), à partir des taux de transition (probabilité de passer d'un état à un autre), à partir des taux de transition par unité de temps. En pratique, les coûts calculés par les taux de transition se rapprochent tous de 2, ce qui rend cette méthode similaire à celle des coûts constants [225]. La

méthode des attributs m'a semblé la plus adaptée car elle permet de rapprocher les états qui se ressemblent, même si elle ne permet pas de prendre en compte la probabilité de passer d'un état à un autre. Cette flexibilité dans l'estimation des paramètres est une force dans des méthodes de classification où l'interprétabilité des résultats n'est pas toujours assurée [108,111,114,115,117]. Afin de mesurer l'impact du choix de la méthode d'estimation des coûts, une analyse de sensibilité a été effectuée. Trois méthodes ont été considérées : avec les coûts constants, les taux de transition et les taux de transitions selon le temps. Des résultats similaires ont été observés (non présentés), témoignant de la stabilité des parcours de soins identifiés.

Une classification en 7 parcours a été privilégiée par rapport à une répartition en 5 parcours types : « Domicile », « SSR Court », « SSR long », « Décès précoce » et « Décès tardif ». Pour appuyer notre choix, une analyse de séquence a été réalisée sur les parcours de soins des patients avec une IOAP à bactéries résistantes seulement. La classification en 7 parcours était similaire à celle identifiée avec toute la population d'étude, mais celle en 5 parcours se différenciait distinguant les parcours de « Soins de ville » des autres : « Domicile », « SSR court », « SSR long » et « Décès ». Ces résultats confortent notre décision d'une classification à 7 groupes, permettant de révéler les patients ayant de nombreux soins de ville, malgré les effectifs limités de ceux-ci.

Pour conclure, l'utilisation du SNDS a permis une description détaillée des parcours types des patients atteints d'infection survenant dans les 3 ans suivant la pose d'une prothèse de hanche ou de genou. Ce niveau de détail est peu présent dans la littérature de ce domaine : peu d'études s'intéressent au suivi des patients après l'infection, et la plupart n'utilisent que le taux d'échec ou de mortalité comme variable d'intérêt [196–202,220]. De plus, le SNDS donne accès à des effectifs importants alors que les études concernant les IOAP retrouvées dans la littérature concernent en général un nombre plus réduit de patients (une centaine d'individus ou moins) [195,214,220,221,226].

Cette analyse met en avant 7 parcours de soins représentatifs du suivi des infections ostéo-articulaires sur prothèse de hanche et genou, avec trois quart des patients ayant peu de soins sur les 2 ans suivant l'hospitalisation. Il apparaît que les patients avec une infection à bactéries résistantes avaient plus de risque de décéder précocement ou de suivre de nombreux soins en ville que de rentrer à domicile avec peu de soins. Pour cette analyse, j'ai recouru à une méthode encore peu utilisée en épidémiologie, qui permet d'étudier les soins à la suite des IOAP en prenant en compte la complexité des parcours. Cette analyse a pu être réalisée grâce aux données du SNDS sans lesquelles elle n'aurait pas pu être effectuée avec des informations aussi précises, sur un suivi aussi long et des effectifs aussi importants.

A retenir :

- La durée moyenne des séjours pour IOAP était de 20 jours, 26% des staphylocoques étaient résistants, **14% étaient résistants à la méticilline, 17% des patients étaient hospitalisés dans un centre de référence CRIOAC.**
- **7 parcours de soins ont été identifiés** : (1) hospitalisation courte avec un retour à domicile et peu de consommation de soins ; hospitalisation longue avec (2) un suivi de SSR d'1 mois, (3) de 3 mois ou (4) de 6 mois ; hospitalisation longue suivi d'un (5) décès précoce, (6) tardif ; et (7) une hospitalisation intermédiaire, avec un retour à domicile et beaucoup de soins de ville
- **La résistance était associée** aux parcours « **décès précoce** », « **SSR moyen** », et « **retour à domicile avec beaucoup de soins de ville** », par rapport au retour à domicile sans consommations de soins.
- **Le SNDS permet une analyse détaillée des parcours de soins**, en prenant en compte la complexité de ceux-ci.

DISCUSSION GENERALE

7.1 Les principaux résultats

Trois travaux de recherche sur l'antibiorésistance ont été réalisés dans le cadre de cette thèse, tous basés sur les données du SNDS.

Le premier objectif était de réaliser un état des lieux de la résistance en France, à partir de données de vie réelle collectées en routine. C'est la première étude à notre connaissance à estimer un poids national de la résistance bactérienne aux antibiotiques à partir de données médico-administratives nationales. Afin d'identifier les infections à bactéries résistantes à l'hôpital, un algorithme d'identification et de recodage a été élaboré. Une extrapolation basée sur les informations disponibles a été nécessaire pour atteindre l'échelle nationale. Pour l'année 2016, il a été estimé que près de 140 000 infections hospitalisées étaient dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques en France, soit 2,2 hospitalisations pour 1 000 jours-patients. Les bactéries principalement rencontrées étaient les *Escherichia coli* (*E. coli*) et les *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), ainsi que les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) qui avaient respectivement causé 49 700, 36 200 et 19 500 infections hospitalisées. Au total, environ 12% des infections hospitalisées étaient dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques, avec des taux de résistance très variés, pouvant atteindre 26% pour les *S. aureus*. Cette étude a permis aussi de représenter les différents sites anatomiques concernés par l'antibiorésistance ainsi qu'un large nombre d'espèces bactériennes responsables, quelques soient leurs fréquences. Dans la continuité de ce travail, j'ai adapté l'algorithme développé pour une utilisation en routine par Santé publique France, dans le but de compléter les indicateurs actuellement disponibles en termes de suivi de l'épidémiologie de l'antibiorésistance en France.

Ensuite, les facteurs de risque d'acquisition d'une infection à bactéries résistantes ont été étudiés à travers les infections urinaires hospitalisées. Selon nos résultats, les trois mois précédant l'hospitalisation pour infection étaient déterminants, qu'il s'agisse d'infections acquises en communauté ou associées aux soins. La consommation d'antibiotiques à large spectre pendant cette période augmentait le risque d'antibiorésistance, de même que le recours à des actes chirurgicaux sur les voies urinaires (notamment la biopsie de la prostate) et un passage prolongé en USI. Une étude préliminaire sur l'impact des différentes classes d'antibiotiques réalisée sur une population restreinte a mis en avant l'impact des quinolones, des céphalosporines mais aussi la fosfomycine et la nitrofurantoïne. Cette étude confirme l'importance de contrôler la consommation d'antibiotiques à

large spectre et met en avant l'importance de la prévention ou de la prophylaxie dans les actes chirurgicaux et les services d'unité de soins intensifs.

Enfin, j'ai pu réaliser une analyse des parcours de soins après une infection ostéo-articulaire sur prothèse de hanche ou genou afin de mettre en évidence 7 parcours représentatifs : une hospitalisation de courte durée, suivi d'un retour à domicile avec de peu de soins, une hospitalisation de plus longue durée, avec, avant le retour à domicile, un passage en SSR de durée courte (1 mois), moyenne (3 mois) et longue (6 mois), des décès précoces et tardifs au cours du suivi, et enfin, après une hospitalisation de durée intermédiaire suivi d'un retour au domicile avec une consommation importante de soins en ville, notamment les soins infirmiers. Les patients avec une IOAP à bactéries résistantes avaient une plus grande probabilité de suivre le parcours « décès précoce » et le parcours « soins en ville » que de retourner à domicile après l'hospitalisation. D'autres facteurs étaient liés à une consommation importante de soins ou de décès précoce, comme l'âge, le sexe, les comorbidités (en particulier l'insuffisance cardiaque), la sévérité de l'infection (passage en USI, hospitalisation dans un centre de référence des IOA), l'infection sur prothèse de hanche, la survenue de l'infection plus de 12 mois après la pose de prothèse et le *S. aureus*. Pour cette étude, je me suis basée sur l'analyse de séquence, une méthode originale permettant d'analyser des suites d'une pathologie, peu utilisée en épidémiologie, mais en plein essor avec l'apparition des grandes bases de données médico-administratives. Elle décrit les suites des infections ostéo-articulaires de façon plus détaillée que les indicateurs usuellement utilisés dans la littérature, en prenant en compte l'aspect multidimensionnel des parcours de soins.

7.2 Avantages et limites du SNDS

Trois points principaux font du SNDS une base de données attractive pour les travaux de recherche en épidémiologie.

Tout d'abord, le SNDS est une base structurée, stable, avec des mises à jour régulières. L'exhaustivité de la population ayant recours aux soins permet une représentativité nationale et permet de réaliser des études non limitées par le manque de puissance que l'on peut rencontrer en épidémiologie, en particulier pour les pathologies et événements de santé rares.

Ensuite, la diversité des informations disponibles et l'association des consommations de soins en ville et à l'hôpital rendent cette base appropriée pour un éventail très large de sujets d'étude et une variété de méthodologies. Le niveau de détail apporté pour certains soins comme la date, l'établissement, le praticien exécuteur ou encore le nombre de boîtes délivrées en pharmacie, est rarement retrouvé dans

les enquêtes épidémiologiques. De même, le recueil en routine des données permet d'écartier les difficultés liées aux perdus de vue. Il permet aussi de se soustraire des biais de mémorisation, qui peut être fréquent lors de l'étude de la consommation d'antibiotiques par exemple.

Enfin, l'accès à ces données entraîne une réduction considérable des coûts et difficultés que représentent la mise en place d'une étude scientifique (salariés, durée de mise en place et de déroulement de l'enquête etc.). En écartant l'aspect économique, le SNDS permet aussi de construire des études dont la faisabilité en vie réelle aurait été compromise. L'analyse du parcours de soins par exemple n'aurait pas pu être réalisée avec autant de précision, avec un suivi de 2 années, sur des effectifs aussi importants.

Le SNDS présente cependant quelques limites, l'objectif principal de ces bases de données n'étant pas d'alimenter la recherche en épidémiologie, mais suivant une logique économique et opérationnelle à propos des consommations de soins pris en charge.

Les données brutes fournies par le SNDS sont des données complexes. Leur exploitation exige une expertise forgée par l'expérience, au-delà des formations obligatoires proposées par la Cnam. Travailler sur le SNDS nécessite également des collaborations pluridisciplinaires, afin de mieux appréhender les pratiques médicales, les techniques de codages (pour le PMSI), et les implications méthodologiques de l'architecture de la base de données.

Pour le PMSI, la limite principale est le manque de visibilité sur la qualité et l'exhaustivité des informations codées. Concernant l'antibiorésistance spécifiquement, la structure de la base et le nombre important de codes bactériens absents représentaient les principales difficultés. En effet, à la différence de la plupart des études rencontrées dans la littérature qui s'intéressent à une pathologie spécifique, étudier la résistance bactérienne aux antibiotiques dans le PMSI nécessite trois niveaux d'identification : l'infection, la bactérie et la résistance. La limite la plus importante est l'absence de code bactérien pour près de 70% des hospitalisations. Une extrapolation a donc été nécessaire pour estimer l'incidence nationale de l'antibiorésistance. La force de celle-ci était qu'elle était basée sur des données de vie réelle exhaustives fournies pour l'ensemble des séjours : les caractéristiques du patient (âge, sexe etc.), le site anatomique de l'infection. Pour les autres études, les séjours sans code bactérien ont été exclus des analyses, afin de réduire le risque de mauvaise classification. A l'inverse, parmi les séjours avec infection, certains possédaient plusieurs codes d'infection ou de bactérie. Malgré une hiérarchisation de certains codages, plusieurs ont dû être exclus des analyses car l'absence de lien certain entre les diagnostics rendait ces séjours non exploitables. Ces séjours correspondaient à des patients avec plus de facteurs de risque de gravité et avec des taux de résistance parfois plus élevés. Enfin, la troisième limite était l'impossibilité de vérifier la qualité des données du PMSI, et de

contrôler la méthodologie de codage, possiblement hétérogène selon les établissements. Néanmoins, le contrôle qualité par le département d'information médicale de l'établissement et par l'Agence Régionale de Santé permet d'améliorer de façon importante le codage. Pour l'estimation de l'incidence de l'antibiorésistance en France, certains codages incohérents ont été recodés. Pour les autres analyses, les séjours concernés ont été exclus. Malgré l'impossibilité de vérifier les diagnostics et les résultats des examens microbiologiques pratiqués lors de l'hospitalisation, une validation externe a été apportée sur une partie de la population d'étude. Les taux de résistance des infections invasives estimés grâce à l'algorithme d'identification, de recodage et l'extrapolation correspondaient à ceux du réseau de surveillance EARS-net.

Pour le DCIR, trois points sont à noter. Tout d'abord, les consommations de médicaments ou de soins non remboursés ainsi que certains soins administrés lors d'hospitalisations ou dans certains Ehpad ne sont pas décelables. Ceci peut entraîner des mauvaises classifications, dont l'importance et l'impact sont difficilement estimables. Ensuite, les traitements des maladies aiguës et les expositions ponctuelles aux médicaments ne sont identifiables qu'au travers des délivrances (lorsque remboursés), ce qui rend difficile l'estimation de la dose effectivement prescrite. De manière similaire, les traitements délivrés sont supposés être consommés. Enfin, les motifs et diagnostics de consultations ne sont pas accessibles en ville, ainsi que les résultats d'examens médicaux. Pour pallier à cela, des algorithmes d'identification des pathologies sont élaborés, notamment par la Cnam qui fournit des méthodologies standardisées validées par des experts. L'absence de ces diagnostics et résultats microbiologiques en ville ne nous a pas permis d'étudier l'impact de l'antibiorésistance dans les infections communautaires non hospitalisées.

Enfin, les données de grande dimension posent la question de la pertinence de l'utilisation de la *p-value*, avec une valeur s'approchant de 0 à mesure que la taille des effectifs de l'échantillon augmente, même pour des différences ou des effets minimes [133,227]. Ces questionnements s'ajoutent à d'autres sur les limites de la *p-value* concernant l'information procurée et l'utilisation excessive de cette valeur lors de la présentation des résultats [131,132]. Des alternatives à la *p-value* ont été proposées dans le cadre des données de grande dimension ou non [227–230], présentant chacune leurs avantages et leurs limites. Pour ce travail, nous avons choisi de présenter les estimations d'intérêt et leurs intervalles de confiance, permettant de mieux appréhender la taille de l'effet mais aussi son incertitude statistique [131].

7.3 Perspectives

Les résultats de mes travaux permettent d'enrichir notre connaissance de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques, notamment en France.

Dans les années à venir, d'autres analyses pourront venir compléter nos résultats. Par exemple, l'utilisation des entrepôts hospitaliers permettrait de conforter la validation de l'algorithme d'identification et de recodage des infections bactériennes. Ces entrepôts fournissent l'ensemble des données hospitalières incluant, entre autres, les comptes rendus médicaux, les traitements administrés et les résultats de microbiologie. Outre la validation du codage au sein du PMSI, ces informations permettraient d'étudier avec plus de précision les séjours pour lesquels aucune bactérie n'est codée ou ceux avec des bactéries résistantes non pertinentes ou absentes.

Concernant les facteurs de risque d'infection urinaire à bactéries résistantes, une étude spécifique sur l'impact des passages en unité de soins intensifs sur l'antibiorésistance, ou sur les actes chirurgicaux plus à risque d'antibiorésistance permettra de conforter les associations retrouvées dans notre analyse. Au vu de nos résultats, une analyse dirigée sur le risque d'antibiorésistance suite à la biopsie de la prostate en prenant en compte la présence ou l'absence d'antibioprophylaxie me semblerait par exemple pertinent. De même, une étude sur les différentes classes d'antibiotiques consommés permettrait de mieux comprendre leurs rôles respectifs dans l'acquisition d'une infection urinaire à bactérie résistante. Enfin, un appariement avec les entrepôts hospitaliers pourrait permettre d'accéder aux consommations d'antibiotiques à l'hôpital, et de mieux identifier les infections nosocomiales en fournissant la date des analyses microbiologiques indiquant la résistance.

En dernier lieu, pour compléter l'analyse de parcours de soins, pourra être complétée dans le futur par une évaluation du coût économique de chaque parcours de soins. D'après la littérature, l'ensemble des soins prodigués pour prendre en charge les infections ostéo-articulaires et leurs conséquences est coûteux [182,196,224]. L'impact médico-économique de la résistance pourra ainsi être évalué. Les coûts calculés seront ceux provenant du SNDS, et représenteront donc le point de vue de l'Assurance Maladie.

De façon plus globale, dans le cadre d'une ouverture des données médico-administratives, avec des utilisateurs de plus en plus nombreux, il est nécessaire d'informer sur les avantages et les limites de ces bases de données. Un travail d'accessibilité à ces informations pour les utilisateurs se développe, avec l'augmentation des formations, la mise en place d'un forum et l'apport de nombreux guides d'utilisation par la Cnam. Le *Health Data Hub* propose aussi de nombreuses aides avec, par exemple : l'élaboration d'un réseau d'entraide entre utilisateurs et futurs utilisateurs ; la mise en service d'un

site en accès libre permettant d'accéder à des informations produites par les différents organismes utilisateurs et producteurs de données, un forum de questions-réponses ou encore des conférences rassemblant la communauté autour du SNDS. Un service automatique d'extraction de variables fréquemment utilisées à partir des données brutes pourrait faciliter l'utilisation de ce système et permettrait d'assurer une reproductibilité des résultats. L'apport d'un outil simplifié répertoriant les modifications apportées aux cours du temps dans les données du SNDS serait intéressant, afin de s'assurer de la cohérence et de la stabilité temporelle des données.

Faciliter le développement de projets de recherche sur le SNDS sur le long terme pourrait également passer par une amélioration des données et du codage. Pour cela, une sensibilisation du personnel codant dans le PMSI sur l'utilisation de ces données en recherche est nécessaire. En pratique, les médecins pourraient bénéficier d'une aide automatique au codage du PMSI, présentant des suggestions de codages ou des alertes lorsque les données saisies ne sont pas cohérentes. Un outil utilisant les technologies de *machine learning* et de traitement de langage a été testé dans un hôpital privé en 2019, afin d'aider au primo-codage et d'optimiser le contrôle-qualité dans le PMSI à partir des informations médicales [231]. Les résultats étaient satisfaisants pour les séjours ≤ 2 jours concernant la valorisation des séjours (90% des GHM²³ étaient retrouvés). Ils étaient moins intéressants concernant les DP (70% de codage correct), et pour les séjours ≥ 3 jours (31% de bonne classification en GHM et 44% pour les DP). L'objectif principal de cet outil était l'optimisation de la valorisation des séjours (et donc de la classification en GHM), mais des outils similaires pourraient être utilisés afin d'améliorer la qualité et l'exhaustivité du codage. De plus, l'intégration de nouveaux codes permettrait d'améliorer encore les informations concernant les infections : l'ajout d'un caractère dans le code d'infection pouvant différencier les infections nosocomiales des autres pourrait peut-être améliorer la détection de celles-ci (le code Y95 « Facteur nosocomiaux » étant peu utilisé), ou l'ajout de certaines résistances, comme celle aux C3G par exemple, pourrait permettre de les identifier spécifiquement. Enfin, l'accès aux diagnostics, aux différents résultats des examens de biologie et d'imagerie pourraient être envisagé, que ce soit dans le DCIR pour les consommations de soins en ville ou dans le PMSI pour l'hôpital. Certains entrepôts hospitaliers proposent l'accès à ces informations. Il faut cependant noter que ces dernières doivent le plus souvent être extraites des comptes rendus médicaux ou de documents de formats différents, nécessitant de faire appel à certaines techniques, telles que le *Text Mining*.

²³ Rappel : Groupe Homogène de Malade, regroupe les prises en charge de même nature médicale et économique. Il est pris en compte pour la constitution du forfait du séjour

CONCLUSION

Cette thèse confirme l'importance de contrôler l'antibiorésistance en santé publique. Elle renforce la littérature sur le fait que la résistance représente une part importante des infections hospitalisées en France, qu'elle est associée à un moins bon pronostic et une consommation de soins plus élevée, et qu'il est nécessaire d'améliorer la prévention, par le contrôle de la consommation d'antibiotiques à large spectre, et la prévention des infections liées aux soins.

Les travaux présentés sont les premiers à aborder l'antibiorésistance à travers l'exploitation des données du SNDS. Nos résultats apportent de nouveaux éléments de connaissance de la résistance aux antibiotiques en France et pourront nourrir de prochains modèles d'estimation d'incidences nationales, ainsi qu'alimenter les modèles mathématiques à visée prédictive.

Malgré les limites que peut présenter le SNDS, ce travail de recherche montre que cette base de données massive et unique est un outil précieux, et qu'elle présente un intérêt particulier pour l'étude de la résistance aux antibiotiques. Outre les résultats quantitatifs mis en avant, la méthodologie utilisée et les algorithmes développés pourront s'appliquer dans d'autres contextes tels que la surveillance de l'antibiorésistance, l'évaluation de son coût, l'identification de facteurs de risques et des conséquences de la résistance pour d'autres infections bactériennes que celles étudiées ici. L'utilisation du SNDS permet une reproductibilité annuelle autorisant des suivis dans le temps, que ce soit pour l'incidence de l'antibiorésistance ou d'autres indicateurs liés aux pratiques médicales.

Références

- [1] Walsh C. Antibiotics : actions, origins, resistance. ASM Press; 2003.
- [2] Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med* 2008;264:4–16.
- [3] Waglechner N, Wright GD. Antibiotic resistance: It's bad, but why isn't it worse? *BMC Biol* 2017;15.
- [4] Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014;14:742–50.
- [5] Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci* 2018.
- [6] Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000.
- [7] Herman Goossens, Matus Ferech, Robert Vander Stichele ME. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.
- [8] Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417–33.
- [9] de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8:e1001104.
- [10] Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Atti MLCD, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, Gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:929–32.
- [11] Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:416–22.
- [12] World Health Organization. Antimicrobial resistance : Global Report on Surveillance. 2014.
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge : time to react.

- 2009.
- [14] Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016.
 - [15] O’Neill J. Trackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. 2016.
 - [16] World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015.
 - [17] World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001.
 - [18] World Health Organization. Global priority list of antibiotic-résistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.
 - [19] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, Georgia: 2019.
 - [20] Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis* 2008;197:1079–81.
 - [21] Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017. *N Engl J Med* 2020;382:1309–19.
 - [22] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, by Microorganism. 2013.
 - [23] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56–66.
 - [24] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - 2018. 2019.
 - [25] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2012.
 - [26] Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques : propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. 2015.
 - [27] Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Coignard B, Vaux S, Brun-Buisson C, Jarlier V. Morbidité et

mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012
Étude Burden BMR. 2015.

- [28] Limmathurotsakul D, Dunachie S, Fukuda K, Feasey NA, Okeke IN, Holmes AH, et al. Improving the estimation of the global burden of antimicrobial resistant infections. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e392–8.
- [29] Comité interministériel pour la santé. 1ère réunion du comité interministériel pour la santé, maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2016.
- [30] EARS-net France. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, EARS-Net France, 2002-2017. 2017.
- [31] Goossens MC, Catry B, Verhaegen J. Antimicrobial resistance to benzylpenicillin in invasive pneumococcal disease in Belgium, 2003-2010: The effect of altering clinical breakpoints. *Epidemiol Infect* 2013;141:490–5.
- [32] Santé Publique France. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. 2019.
- [33] Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. 2017.
- [34] Institut de veille sanitaire. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. 2009.
- [35] Santé Publique France. Bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en 2018. 2019.
- [36] Mission SPARES. Surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne dans les établissements de santé en 2019. 2020.
- [37] Santé Publique France. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes - Année 2018 2019.
- [38] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:S149–67.
- [39] AlHajji M, Alqahtani F, Alkhouli M. Contemporary Trends in the Utilization of Administrative

Databases in Cardiovascular Research. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1120–1.

- [40] Karlson NW, Nezwek TA, Menendez ME, Tybor D, Salzler MJ. Increased Utilization of American Administrative Databases and Large-scale Clinical Registries in Orthopaedic Research, 1996 to 2016. *JAAOS Glob Res Rev* 2018;2:e076.
- [41] Mazzali C, Paganoni AM, Ieva F, Masella C, Maistrello M, Agostoni O, et al. Methodological issues on the use of administrative data in healthcare research: The case of heart failure hospitalizations in Lombardy region, 2000 to 2012. *BMC Health Serv Res* 2016;16:1–10.
- [42] Milea D, Azmi S, Reginald P, Verpillat P, Francois C. A review of accessibility of administrative healthcare databases in the Asia-Pacific region. *J Mark Access Heal Policy* 2015;3:28076.
- [43] Wiréhn ABE, Karlsson HM, Carstensen JM. Estimating disease prevalence using a population-based administrative healthcare database. *Scand J Public Health* 2007;35:424–31.
- [44] Widdifield J, Ivers NM, Young J, Green D, Jaakkimainen L, Butt DA, et al. Development and validation of an administrative data algorithm to estimate the disease burden and epidemiology of multiple sclerosis in Ontario, Canada. *Mult Scler* 2015;21:1045–54.
- [45] Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaine P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson’s disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:57–63.
- [46] Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:399–411.
- [47] Mageau A, Timsit JF, Perrozzello A, Ruckly S, Dupuis C, Bouadma L, et al. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev* 2019;18:733–7.
- [48] Daien V, Korobelnik JF, Delcourt C, Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, Bron AM, et al. French Medical-Administrative Database for Epidemiology and Safety in Ophthalmology (EPISAFE): The EPISAFE Collaboration Program in Cataract Surgery. *Ophthalmic Res* 2017;58:67–73.
- [49] Tuppin P, Paita M, Gastaldi-Menager C, Le Bihan-Benjamin C, Jean Bousquet P, Fagot Campagna A. Patient characteristics and treatments one year after diagnosis of renal cancer in 2015 according to the presence or absence of metastasis and a history of another tumour: A national observational study. *Bull Cancer* 2019;106:538–49.

- [50] Tuppin P, Cuerq A, De Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrè Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:158–68.
- [51] Lin CY, Hsieh MC, Kor CT, Hsieh YP. Association and risk factors of chronic kidney disease and incident diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetologia* 2019;62:438–47.
- [52] Laanani M, Coste J, Blotière PO, Carbonnel F, Weill A. Patient, Procedure, and Endoscopist Risk Factors for Perforation, Bleeding, and Splenic Injury After Colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:719-727.e13.
- [53] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Sailler L. Exposure to non-corticosteroid treatments in adult primary immune thrombocytopenia before the chronic phase in the era of thrombopoietin receptor agonists in France. A nationwide population-based study. *Autoimmun Rev* 2015;14:168–73.
- [54] Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–6.
- [55] Meyer A, Rudant J, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Coste J. Effectiveness and safety of reference infliximab and biosimilar in Crohn disease: A French equivalence study. *Ann Intern Med* 2019;170:99–107.
- [56] Palmaro A, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying cancer drug regimens in French health insurance database: An application in multiple myeloma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1492–9.
- [57] Conte C, Bourrel R, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Is there overuse of proton pump inhibitors in B-cell non-Hodgkin lymphomas? A cohort study based on the French health insurance database in the Midi-Pyrénées region. *Fundam Clin Pharmacol* 2019;33:327–38.
- [58] Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610–6.
- [59] Dib F, de Rycke Y, Guillo S, Lafourcade A, Raherison C, Taillé C, et al. Impact of a population-based asthma management program in France (Sophia Asthme): A matched controlled before-and-after quasi-experimental study using the French health insurance database (SNDS) 2019;28:1097.
- [60] Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer

- Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Appl Health Econ Health Policy* 2019;17.
- [61] Buijs S, Krol M, De Voer G. Healthcare utilization and costs of multiple sclerosis patients in the Netherlands: A healthcare claims database study. *J Comp Eff Res* 2018;7:453–62.
- [62] Goldberg M, Carton M, Gourmelen J, Genreau M, Montourcy M, Le Got S, et al. L'ouverture du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) : des opportunités et des difficultés. L'expérience des cohortes Gazel et Constances. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016;64:313–20.
- [63] Scailteux LM, Balusson F, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N, Nowak E. Rationale and design of the CANARI study: a case–control study investigating the association between prostate cancer and 5-alpha-reductase inhibitors for symptomatic benign prostate hypertrophy by linking SNIIRAM and pathology laboratories in a specific r. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32:120–9.
- [64] Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013–2016). *J Infect Chemother* 2019;25:22–7.
- [65] Uda K, Okubo Y, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, et al. Nationwide survey of indications for oral antimicrobial prescription for pediatric patients from 2013 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother* 2019;25:758–63.
- [66] Lee ML, Cho CY, Hsu CL, Chen CJ, Chang LY, Lee YS, et al. Recent trends in antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in pediatric ambulatory care in Taiwan, 2000–2009: A nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:554–60.
- [67] Wu J, Taylor D, Ovchinikova L, Heaney A, Morgan T, Dartnell J, et al. Relationship between antimicrobial-resistance programs and antibiotic dispensing for upper respiratory tract infection: An analysis of Australian data between 2004 and 2015. *J Int Med Res* 2018;46:1326–38.
- [68] Etminan M, Guo MY, Carleton B. Oral Fluoroquinolone Prescribing to Children in the United States from 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:268–70.
- [69] Fonteneau L, Le Meur N, Cohen-Akenine A, Pessel C, Brouard C, Delon F, et al. Apport des bases médico-administratives en épidémiologie et santé publique des maladies infectieuses. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:S174–82.

- [70] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie. 2014.
- [71] Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830713>.
- [72] LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>.
- [73] Arrêté du 29 novembre 2019 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Plateforme des données de santé ». J Off La République Française 2019:13/160.
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000039433105.
- [74] Article L710-5 du Code de la santé publique créé par la Loi n°91-748 du 31 juillet 1991.
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BFA18C7C84E4EEAAD3C0BF7FD5186F51.tplgfr41s_1?idArticle=LEGIARTI000006694595&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=19930129.
- [75] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th revision (ICD-10) - 2nd ed. 2015. <https://doi.org/10.1215/23289252-2399740>.
- [76] Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation. Classification Commune des Actes Médicaux - Descriptive à Usage PMSI. 2017.
- [77] Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: Variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health 2009;9.
- [78] Health Data Hub. Localisation géographique des bénéficiaires 2020. https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/localisation_geographique_beneficiaires.html#construction-du-code-region-sniiram-et-pmsi.
- [79] Léandre C, Com-ruelle L, Bricard D, Guen N Le. Repérer les facteurs de risque des patients hospitalisés pour un premier épisode d'Accident vasculaire cérébral (AVC) et analyser les déterminants de sa gravité : l'apport des bases médico-administratives. 2019.

- [80] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G6 (année 2012-2017) 2019;6:69.
- [81] Quantin C. Etude des algorithmes de définition de pathologies dans le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). 2015.
- [82] Quantin C, Collin C, Frérot M, Besson J, Cottenet J, Corneloup M, et al. Étude des algorithmes de repérage de la schizophrénie dans le Sniiram par le réseau REDSIAM. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:S226–35.
- [83] Gichangi A, Andersen M, Kragstrup J, Vach W. Analysing duration of episodes of pharmacological care: An example of antidepressant use in Danish general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:167–77.
- [84] Nielsen LH, Løkkegaard E, Andreasen AH, Keiding N. Using prescription registries to define continuous drug use: How to fill gaps between prescriptions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:384–8.
- [85] Ministère des solidarités et de la santé. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » 2016. <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevues/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>.
- [86] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>.
- [87] Modifications CIM-10 ATIH 2015. <https://www.lespmsi.com/cim-10-2015-133-codes-cim-10-concernees-par-les-modifications-2015/>.
- [88] Ministère des solidarités et de la santé. Guide méthodologique de production des infections relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. 2015.
- [89] Ministère des solidarités et de la santé. Manuel des groupes homogènes de malades - Version 11f. 2014.
- [90] Magiorakos A, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Bacteria : an International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance 2011.
- [91] Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111:1265–73.

- [92] Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, De Lagasnerie G, Guillemot D, et al. Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. *Epidemiol Infect* 2019;147.
- [93] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62.
- [94] Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, et al. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. *Diabetes Metab* 2020.
- [95] Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 3 - Analytical observational studies. *Perspect Clin Res* 2019;10:91–4.
- [96] Song JW, Chung KC. Observational studies: Cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:2234–42.
- [97] Jose S, Delpech V, Howarth A, Burns F, Hill T, Porter K, et al. A continuum of HIV care describing mortality and loss to follow-up: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV* 2018.
- [98] Hill A. President' s Address The Environment and Disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965:295–300.
- [99] Fagot JP, Cuerq A, Samson S, Fagot-Campagna A. Cohort of one million patients initiating antidepressant treatment in France: 12-month follow-up. *Int J Clin Pract* 2016;70:744–51.
- [100] George G, Scailteux LM, Garmo H, Balusson F, Cardwell C, Coster G De, et al. Real-world insights into risk of developing cardiovascular disease following GnRH agonists versus antagonists for prostate cancer: a methodological protocol to a study using five European databases. *Fundam Clin Pharmacol* 2019;33:479–99.
- [101] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: A cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256–62.
- [102] Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: A cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:240–50.
- [103] Stuart E. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*

2010;25:1–21.

- [104] Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512–22.
- [105] Franklin JM, Eddings W, Glynn RJ, Schneeweiss S. Regularized regression versus the high-dimensional propensity score for confounding adjustment in secondary database analyses. *Am J Epidemiol* 2015;182:651–9.
- [106] Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med Stat Med* 2005;0:1–31.
- [107] Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515.
- [108] Roux J, Le Meur N, Grimaud O, Leray & E. Care pathways of patients affected with multiple sclerosis in France from 2007 to 2013 using administrative databases and state sequence analysis. 2016.
- [109] Levenshtein VI. Aggression and central neurotransmitters. *Sov Phys Dokl* 1966;10.
- [110] Hamming R. error-detecting and error-correcting codes. *Bell Syst Tech J* 1950;29:147–60.
- [111] Ganne C. L'analyse séquentielle des parcours : pour une approche longitudinale et non causale des effets des interventions sociales. *Vie Soc* 2017;18.
- [112] Abbott A, Forrest J. *Optimal Matching Methods for Historical Sequences*. vol. 16. Winter; 1986.
- [113] Abbott A, Tsay A. *Sequence analysis and optimal matching methods in sociology: Review and prospect*. vol. 29. 2000.
- [114] Lesnard L, de Saint Pol T. Introduction aux méthodes d'appariement optimal (optimal matching analysis). *Bull Méthodologie Sociol* 2006;90:5–25.
- [115] Studer M, Ritschard G. What matters in differences between life trajectories: A comparative review of sequence dissimilarity measures. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2016;179:481–511.
- [116] Deville JC, Saporta G. Correspondence analysis, with an extension towards nominal time series. *J Econom* 1983;22:169–89.
- [117] Rousset P, Giret JF, Grelet Y. Typologies de parcours et dynamique longitudinale. *BMS Bull*

- Sociol Methodol Bull Methodol Sociol 2012;114:5–34.
- [118] Elzinga CH. Sequence similarity: A nonaligning technique. *Sociol Methods Res* 2003;32:3–29.
- [119] Elzinga CH, Studer M. Spell Sequences, State Proximities, and Distance Metrics. *Sociol Methods Res* 2015;44:3–47.
- [120] Kaufman L, Rousseeuw PJ. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. vol. (5)2. 1990.
- [121] Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *J Am Stat Assoc* 1963;58:236–44.
- [122] Studer M. *WeightedCluster Library Manual*. Cran 2013:1–34.
- [123] Reynolds AP, Richards G, De La Iglesia B, Rayward-Smith VJ. Clustering rules: A comparison of partitioning and hierarchical clustering algorithms. *J Math Model Algorithms* 2006;5:475–504.
- [124] Kaufman L, Rousseeuw PJ. *Clustering by Means of Medoids, Statistical Data Analysis Based on The L1-Norm and Related Methods*. Springer 1987.
- [125] Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5.
- [126] Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: Model and Results 2050.
- [127] KMPG LLP. *The global economic impact of anti-microbial resistance*. 2014.
- [128] 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;40:373–83.
- [129] European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016*. 2016.
- [130] Demidenko E. The p-Value You Can't Buy. *Am Stat* 2016;70:33–8.
- [131] Harrington D, D'Agostino RB, Gatsonis C, Hogan JW, Hunter DJ, Normand SLT, et al. New guidelines for statistical reporting in the journal. *N Engl J Med* 2019;381:285–6.
- [132] Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat* 2016;70:129–33.

- [133] Lin M, Lucas HC, Shmueli G. Too big to fail: Large samples and the p-value problem. *Inf Syst Res* 2013;24:906–17.
- [134] Statistique annuelle des établissements de santé 2016. <https://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/sae-diffusion/recherche.htm>.
- [135] Grammatico-Guillon L, Baron S, Gaborit C, Rusch E, Astagneau P. Quality Assessment of Hospital Discharge Database for Routine Surveillance of Hip and Knee Arthroplasty–Related Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:646–51.
- [136] Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol* 2017;264:1185–92.
- [137] Caillet P, Oberlin P, Monnet E, Guillon-Grammatico L, Métral P, Belhassen M, et al. Algorithmes d’identification des séjours pour fracture du col du fémur d’origine ostéoporotique dans les bases médico-administratives européennes utilisant la CIM-10: revue non systématique de la littérature. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:S198–208.
- [138] Tuppin P, Samson S, Woimant F, Chabrier S. Management and 2-year follow-up of children aged 29days to 17years hospitalized for a first stroke in France (2009–2010). *Arch Pediatr* 2014;21:1305–15.
- [139] Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:785–9.
- [140] Afshar P, Saravi BM, Nehmati E, Farahabbadi EB, Yazdanian A, Hasan Siamian MV. Prevalence of Resistance to Antibiotics According to International Classification of Diseases (ICD-10) in Boo Ali Sina Hospital of Sari, 2011–2012. *J Acad Med Sci Bosnia Herzegovina* 2013;67:329–32.
- [141] Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. Risk and cost associated with drug-drug interactions among aging HIV patients receiving combined antiretroviral therapy in France. *Open Forum Infect Dis* 2019;6.
- [142] Foxman B, Barlow R, D’Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000;10:509–15.
- [143] Schappert S, Rechtsteiner E. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Heal Stat* 2011;13.

- [144] Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection* 2017;45:33–40.
- [145] Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P, Bajolet O, Bertrand X, et al. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Eurosurveillance* 2015;20:1–7.
- [146] Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, De Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42:1033–8.
- [147] Arana DM, Rubio M, Alós JI. Evolución de la multirresistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados de infecciones del tracto urinario. Un análisis de 12 años (2003-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35:293–8.
- [148] Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect* 2015;71:667–74.
- [149] Van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of Antibiotic Resistance for Patients' Recovery From Common Infections in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:371–82.
- [150] Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Mal Infect* 2012;42:66–75.
- [151] Malcolm W, Fletcher E, Kavanagh K, Deshpande A, Wiuff C, Marwick C, et al. Risk factors for resistance and MDR in community urine isolates: Population-level analysis using the NHS Scotland Infection Intelligence Platform. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:223–30.
- [152] Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, del mar López-Perezagua M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology* 2006;68:1169–74.
- [153] Boix-Palop L, Xercavins M, Badía C, Obradors M, Riera M, Freixas N, et al. Emerging extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing community-onset urinary tract infections: a case–control–control study. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:197–202.

- [154] Hertz FB, Schønning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Løbner-Olesen A, et al. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing *E. coli* causing urinary tract infection in general practice. *Infect Dis (Auckl)* 2016;48:241–5.
- [155] Chervet D, Lortholary O, Zahar JR, Dufougeray A, Pilmis B, Partouche H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Med Mal Infect* 2018;48:188–92.
- [156] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost* 2017;15:785–91.
- [157] Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological Principles of Case-Control Studies That Analyzed Risk Factors for Antibiotic Resistance: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1055–61.
- [158] Lipsitch M. Measuring and Interpreting Associations between Antibiotic Use and Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32:1044–54.
- [159] Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-Group Selection Importance in Studies of Antimicrobial Resistance: Examples Applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2002;34:1558–63.
- [160] Yilmaz E, Akalin H, Özbey S, Kordan Y, Sinirtaş M, Gürcüoğlu E, et al. Risk Factors in Community-Acquired/Onset Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 2008;20:581–5.
- [161] Søggaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schønheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: a case–control study. *Clin Microbiol Infect* 2017.
- [162] Sugishita K, Saito T, Iwamoto T. Risk factors for nursing- and healthcare-associated urinary tract infection. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1183–8.
- [163] Rossignol L, Maugat S, Blake A, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. Risk factors for resistance in urinary tract infections in women in general practice: A cross-sectional survey. *J Infect* 2015;71:302–11.
- [164] Espinar MJ, Miranda IM, Costa-De-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary tract infections in kidney transplant patients due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-

- producing extended-spectrum β -lactamases: Risk factors and molecular epidemiology. *PLoS One* 2015;10:1–11.
- [165] Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, DaRos A, Mélot C, Struelens MJ, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003;47:307–16.
- [166] World Health Organization. Méthodologie de l’OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d’antimicrobiens - Version 1.0..
- [167] Watier L, Cavalié P, Coignard B, Brun-Buisson C. Comparing antibiotic consumption between two European countries: Are packages an adequate surrogate for prescriptions? *Eurosurveillance* 2017;22:1–6.
- [168] World Health Organization. ATC classification system. https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/.
- [169] Vidal. Classification ATC. <https://www.vidal.fr/classifications/atc/>.
- [170] Fuentes S, Cosson E, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Bernillon P, Goldberg M, et al. Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort. *Int J Public Health* 2019;64:441–50.
- [171] Constantinou P, Tuppin P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Ménager C, Schellevis FG, Pelletier-Fleury N. Two morbidity indices developed in a nationwide population permitted performing outcome-specific severity adjustment. *J Clin Epidemiol* 2018;103:60–70.
- [172] Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: Identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis* 2015;34:79–83.
- [173] Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: A prospective study. *J Clin Microbiol* 2001;39:438–44.
- [174] Low M, Neuberger A, Hooton TM, Green MS, Raz R, Balicer RD, et al. Association between urinary community-acquired fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* and neighbourhood antibiotic consumption: a population-based case-control study. *Lancet Infect Dis* 2019;19:419–28.
- [175] Lee H, Han SB, Kim JH, Kang S, Durey A. Risk factors of urinary tract infection caused by

- extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in emergency department. *Am J Emerg Med* 2018;36:1608–12.
- [176] Vieillot S, Fenoglietto P, Aillères N, Hay M, Dubois J, Azria D. Guide - Affection de longue durée - Cancer de la prostate. 2012.
- [177] Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi De Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: The EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012;38:1930–45.
- [178] Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2011;1:47.
- [179] Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 2014;18:480.
- [180] Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int* 2016;2016.
- [181] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198–208.
- [182] Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: Clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect* 2012;82:40–8.
- [183] Santé Publique France. Surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé français. 2018.
- [184] Labek G, Thaler M, Janda W, Agreiter M, Stöckl B. Revision rates after total joint replacement: Cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Jt Surg - Ser B* 2011;93 B:293–7.
- [185] Corbett KL, Losina E, Nti AA, Prokopetz JJ, Katz JN. Population-based rates of revision of primary total hip arthroplasty: A systematic review. *PLoS One* 2010;5.
- [186] Lui DF, Bandorf N, Riordan P, Jaweesh O, Duru B, Bennett D. Preoperative comorbidity and modes of failure in revision hip arthroplasty: A single-surgeon series in a tertiary referral centre. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013;23:329–33.
- [187] Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg* 2008;16:58–65.

- [188] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations de pratique clinique Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). 2009.
- [189] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2013;56:1–10.
- [190] Lemaignan A, Hospitalier C, Tours U De, Rosset P. INFECTIONS OSTÉO- ARTICULAIRES (IOA) de l'enfant et de l'adulte. *La Rev Du Prat* · 2015;Item 153.
- [191] Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins – PROPIAS. 2017.
- [192] Haute autorité de Santé. Indicateurs de qualité et de sécurité - Améliorer la qualité de l'offre de soins. 2019.
- [193] Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie Associative. Les Infections Ostéo-Articulaires (IOA). 2008.
- [194] Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation. Notice technique PMSI 2011. 2011.
- [195] Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, Zagra L, Romanò CL, Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. *J Arthroplasty* 2017;32:2496–500.
- [196] Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic joint infection: The economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty* 2010;25:103–7.
- [197] Vasso M, Schiavone Panni A, De Martino I, Gasparini G. Prosthetic knee infection by resistant bacteria: the worst-case scenario. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2016;24:3140–6.
- [198] Hischebeth GT, Randau TM, Ploeger MM, Friedrich MJ, Kaup E, Jacobs C, et al. Staphylococcus aureus versus Staphylococcus epidermidis in periprosthetic joint infection—Outcome analysis of methicillin-resistant versus methicillin-susceptible strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:125–30.
- [199] Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. Instructional review the management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Jt J* 2015;97-B:20–9.
- [200] Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007;55:1–7.

- [201] Moore AJ, Whitehouse MR, Gooberman-Hill R, Heddington J, Beswick AD, Blom AW, et al. A UK national survey of care pathways and support offered to patients receiving revision surgery for prosthetic joint infection in the highest volume NHS orthopaedic centres. *Musculoskeletal Care* 2017;15:379–85.
- [202] Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Analyse du coût des reprises des prothèses totales de hanche infectées. *Rev Chir Orthop Traumatol* 2010;96:167–75.
- [203] Haute Autorité de Santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. 2014.
- [204] Nestrigue C, Com-Ruelle L, Bricard D, (Irdes). Analyse séquentielle et déterminants des parcours de soins en phase post-aiguë d'un Accident vasculaire cérébral (AVC). 2019.
- [205] Grammatico-Guillon L. Intérêt et Limites du PMSI dans la Surveillance des Infections de Prothèse Orthopédique. *Système d'information Hosp. IAS intérêts limites*, 2014.
- [206] Ministère des solidarités et de la santé. Guide méthodologie de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en soins de suite et réadaptation. 2019.
- [207] Gower JC. A General Coefficient of Similarity and Some of Its Properties. *Biometrics* 1971;27:857–71.
- [208] Daisy - Dissimilarity Matrix Calculation - Logiciel R
<https://www.rdocumentation.org/packages/cluster/versions/2.1.0/topics/daisy>.
- [209] Gabadinho A, Ritschard G, Studer M, Nicolas SM. Mining sequence data in R with the TraMineR package: A users guide for version 1.2. Univ Geneva 2009.
- [210] Rhee C, Lethbridge L, Richardson G, Dunbar M. Risk factors for infection, revision, death, blood transfusion and longer hospital stay 3 months and 1 year after primary total hip or knee arthroplasty. *Can J Surg* 2018;61:165–76.
- [211] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Jt Surg - Ser A* 2013;95:2177–84.
- [212] Tornero E, García-Oltra E, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Bosch J, Climent C, et al. Prosthetic joint infections due to staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci. *Int J Artif Organs* 2012;35:884–92.
- [213] Tsai Y, Chang CH, Lin YC, Lee SH, Hsieh PH, Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. *J Orthop Surg* 2019;27:1–8.

- [214] Roger PM, Tabutin J, Blanc V, Léotard S, Brofferio P, Léculé F, et al. Prosthetic joint infection: A pluridisciplinary multi-center audit bridging quality of care and outcome. *Med Mal Infect* 2015;45:229–36.
- [215] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Board T, Kay P, Wroblewski BM, et al. One- and two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip: a pooled individual participant data analysis of 44 cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2018;33:933–46.
- [216] The Swedish Hip Arthroplasty Register. Annual report 2016. 2017.
- [217] Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, Furnes O, Lie SA, Vollset SE. The Norwegian arthroplasty register: 11 years and 73,000 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 2000;71:337–53. <https://doi.org/10.1080/000164700317393321>.
- [218] Aalirezaie A, Bauer TW, Fayaz H, Grif W, Higuera CA, Krenn V, et al. Hip and Knee Section , Diagnosis , Reimplantation : Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections 2019;34:369–79.
- [219] Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms? *J Arthroplasty* 2015;30:912–8.
- [220] Ascione T, Pagliano P, Mariconda M, Rotondo R, Balato G, Toro A, et al. Factors related to outcome of early and delayed prosthetic joint infections. *J Infect* 2015;70:30–6.
- [221] Ravi S, Zhu M, Luey C, Young SW. Antibiotic resistance in early periprosthetic joint infection. *ANZ J Surg* 2016;86:1014–8.
- [222] Ribes C, Masquefa T, Dutronc H, De Seynes C, Dupon M, Fabre T, et al. One-stage versus two-stage prosthesis replacement for prosthetic knee infections. *Med Mal Infect* 2019.
- [223] Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 2016;24:3106–14.
- [224] Touat MB. Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives. 2020.
- [225] Studer M, Ritschard G. A comparative review of sequence dissimilarity measures. *LIVES Work Pap* 2014;2014:1–47.
- [226] Garrido-Gómez J, Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cabello-Salas J, Torres-Barroso J, Parra-Ruiz J. Descriptive analysis of the economic costs of periprosthetic joint infection of the knee

for the public health system of Andalusia. *J Arthroplasty* 2013;28:1057–60.

- [227] Hofmann MA. Searching for effects in big data: why p-values are not advised and what to use instead. *Proc. 2015 Winter Simul. Conf.*, 2015, p. 3514–25.
- [228] Hu X, Gadbury GL, Xiang Q, Allison DB. Illustrations on Using the Distribution of a P-value in High Dimensional Data Analyses. *Adv Appl Stat Sci* 2010;1:191–213.
- [229] Ioannidis JPA. What Have We (Not) Learnt from Millions of Scientific Papers with P Values? *Am Stat* 2019;73:20–5.
- [230] Halsey LG. The reign of the p-value is over: What alternative analyses could we employ to fill the power vacuum? *Biol Lett* 2019;15.
- [231] SAID S. Expérimentation Sancerre à l'Hôpital Privé Claude Galien. club des médecins DIM - Fédération l'hospitalisation privée MCO, 2020.

Annexes

Annexe 1. Article publié : Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016.....	154
Tableau 1. Codes CIM-10 utilisés pour la sélection et la classification des infections, des bactéries et des marqueurs de résistance	164
Tableau 2. Associations bactérie - résistance cohérentes	166
Tableau 3. Site d'infection selon la résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 113 858).....	167
Tableau 4. Description des séjours exclus en raison de multiples codes et des séjours sélectionnés	168
Figure 1. Distribution des sites d'infection selon la présence ou non de code bactérien (groupe M+ ou M- respectivement).....	169
Tableau 5. Taux de résistance parmi les prélèvements issus des bactériémies et des méningites et comparaison avec les données de surveillance EARS-Net - France, extrapolation selon deux scénarios, 2015.....	169
Tableau 6. Codes CIM-10 utilisés pour l'identification des infections urinaires	170
Tableau 7. Bactéries sélectionnées pour les infections urinaires et leurs marqueurs de résistance associés.....	171
Tableau 8. Récapitulatif des différents facteurs de risque étudiés.....	172
Tableau 9. Codes d'identification des facteurs de risque potentiels d'antibiorésistance dans les infections urinaires.....	173
Annexe 2 : Algorithmes de la cartographie de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie	175
Tableau 10. Création des variables composites : Odd ratios bruts et intervalles de confiance à 95% entre la dernière délivrance d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible, par sexe - Régression logistique conditionnelle univariée.....	177
Tableau 11. Odd ratios bruts et intervalles de confiance à 95% entre la biopsie de la prostate et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible - Régressions logistiques conditionnelles univariée et multivariée - Infection communautaire, chez l'homme	178
Tableau 12. Caractéristiques des patients exclus et inclus pour l'analyse de l'association entre les classes d'antibiotiques et l'acquisition des infections urinaires à bactérie résistantes.....	179
Tableau 13. Odd ratios et intervalles de confiance à 95% entre la classe d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe - Régression logistique conditionnelle univariée	180
Tableau 14. Nombre d'antibiotiques délivrés dans les 3 mois, en moyenne	180
Tableau 15. Résultats des analyses de sensibilité	181
Tableau 15a. Fréquence de consommation d'antibiotiques - Infections communautaires	181
Tableau 15b. Fréquence de consommation d'antibiotiques - Infections associées aux soins.....	181

Tableau 15c. Odd ratios bruts et intervalles de confiance à 95% entre la dernière délivrance d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire cause par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible, par sexe - Régression logistique conditionnelle univariée.....	182
Tableau 15d. Odd ratios ajustés et intervalles de confiance à 95% entre la dernière délivrance d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire cause par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible, par sexe - Infection associée aux soins - Régression logistique conditionnelle multivariée	183
Tableau 16. Codes CIM-10 et CCAM d'identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse de hanche et de genou	184
Tableau 17. Codes d'identification des professionnels exécutant les soins sélectionnés pour la construction des parcours de soins.....	186
Tableau 18. Liste des CRIOAC - 2014, 2015, 2016.....	187

Original Paper

Cite this article: Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, De Lagasnerie G, Guillemot D, Salomon J, Brun-Buisson C, Watier L (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>

Received: 22 October 2018

Revised: 15 January 2019

Accepted: 31 January 2019

Author for correspondence:

L. Watier, E-mail: laurence.watier@inserm.fr

Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016

M. Opatowski¹, P. Tuppin², K. Cosker³, M. Touat¹, G. De Lagasnerie⁴,
D. Guillemot^{1,5}, J. Salomon¹, C. Brun-Buisson¹ and L. Watier¹

¹Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Inserm, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France; ²Caisse nationale de l'assurance maladie, Direction de la stratégie des études et des statistiques, Paris, France; ³Département Biostatistiques, Santé Publique, Information médicale, AP-HP Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France; ⁴Laboratoire Interdisciplinaire d'évaluation des Politiques Publiques, Paris, France and ⁵AP-HP, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France

Abstract

Massive use of antibiotics has led to increased bacterial resistance to these drugs, making infections more difficult to treat. Few studies have assessed the overall antimicrobial resistance (AMR) burden, and there is a paucity of comprehensive data to inform health policies. This study aims to assess the overall annual incident number of hospitalised patients with AMR infection in France, using the National Hospital Discharge database. All incident hospitalisations with acute infections in 2016 were extracted. Infections which could be linked with an infecting microorganism were first analysed. Then, an extrapolation of bacterial species and resistance status was performed, according to age class, gender and infection site to estimate the total number of AMR cases. Resistant bacteria caused 139 105 (95% CI 127 920–150 289) infections, resulting in a 12.3% (95% CI 11.3–13.2) resistance rate. ESBL-producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were the most common resistant bacteria (>50%), causing respectively 49 692 (95% CI 47 223–52 142) and 19 493 (95% CI 15 237–23 747) infections. Although assumptions are needed to provide national estimates, information from PMSI is comprehensive, covering all acute bacterial infections and a wide variety of microorganisms.

Introduction

Antibiotics have markedly reduced the mortality associated with infectious diseases in the 20th century. However, their remarkable efficacy has been accompanied by extensive use in human and animal medicine: worldwide antibiotic consumption by humans has increased by about 40% from 2000 to 2010 [1, 2]. As a consequence, the prevalence of antibiotic-resistant bacteria (AMRB) has increased worldwide, limiting our ability to fight infectious diseases [3–6], and resulting in a higher risk of morbidity from infections [7–9].

Antimicrobial resistance (AMR) has thus emerged as a major public health issue over the past decade [10]. Despite implementation of several national and global action plans, worldwide antibiotic consumption and AMR rates remain high [10–12]. In France, for example, 29% of *Klebsiella pneumoniae* were resistant to third-generation cephalosporins in 2016 [11]. According to the Centers for Disease Control and Prevention, infections due to resistant microorganisms were associated with 25 000 deaths in Europe in 2007 [13] and exceeded 23 000 deaths in the USA in 2013 [12]. A review on AMR commissioned by the UK Prime Minister estimated that 700 000 AMR-attributable deaths occurred globally in 2014 [14]. According to that study, the current rising AMR trend would cause 10 million deaths worldwide in 2050, thereby becoming the leading cause of mortality, with an annual mean of 390 000 deaths expected in Europe. The French Institute for Public Health estimated that, in 2012, 158 000 infections were caused by multidrug-resistant bacteria (MDRB) in France, and 12 500 deaths were associated with these infections [15].

Nationwide estimates of the overall burden of AMR [14–18] are however hampered by the lack of comprehensive and national data. Thus, most of the time surveillance data have been used to derive such estimates. However, surveillance reports focus on defined microorganism–antibiotic pairs, and collect selected data. The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net), for example, collects data from local and clinical laboratories in 30 countries, but surveillance is limited to invasive infections and specific AMRB, and its coverage varies by country. It was estimated that EARS-Net covers 18% of hospital bed-days in France

© The Author(s) 2019. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(except for *Streptococcus pneumoniae*, for which it was estimated at 67%) [11, 16]. Surveillance data have thus been extrapolated to the national level, using weighting from the literature. These predictive models require strong assumptions and use different sources, which have often their own specifications [19].

In 2014, the World Health Organization (WHO) revised its codification of infections and AMR within the 10th revision of the international classification of diseases (ICD-10) [20]. In France, specific codes were added in 2015 to the French ICD-10 version such as 'U82.10' (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) or 'U83.70' (emerging highly resistant bacteria), to allow codification of colonisation or infection with AMRB which pose specific management issues (i.e. isolation precautions or complex therapeutic management) as per current French recommendations. Those refinements provide an opportunity to use the French National Hospital Discharge Database (French acronym PMSI) and ICD-10 codes to estimate the actual incidence of AMR based on real nationwide data, while using limited assumptions and estimations.

This study was undertaken to estimate the incidence of AMR in French hospitals in 2016, using the PMSI database.

Methods

Data collection

The study population included all incident hospitalisations with an acute infection caused by *Streptococcus*, *Staphylococcus*, Enterobacteriaceae or other Gram-negative bacteria identified in 2016 from the PMSI.

The PMSI database covers all hospitalisations (also referred to as stays) in French publicly funded and private hospitals. Because this database is used for reimbursement purposes, each hospitalisation description is standardised, following the Technical Agency for Hospital Information (ATIH) recommendations. It contains ICD-10-coded hospital diagnoses, medical procedures performed during each stay and individual data such as age, sex and geographic area of residence. Diagnoses are coded as primary diagnosis (PD: condition requiring hospitalisation), related diagnosis (RD: adds information to PD) and significant associated diagnosis (SAD: complications and co-morbidities potentially affecting the course or cost of hospitalisation). Anonymised PMSI data from 2016 were extracted from the French National Health Data System (SNDS) that records every individual's demographic information, healthcare encounters and drug reimbursements [21]. We restricted the study to metropolitan France (henceforth referred to as France), excluding overseas territories, and representing 96% of its population in 2016, and hospitalisations in short-stay institutions (medicine, surgery, obstetrics).

Stays with admission between 1 January and 31 December 2016 were selected, when the PD, RD or SAD contained at least one specific infection code. Only stays longer than 1 day were considered as hospitalisation. To identify stays with acute infections, lists of ICD-10 codes corresponding to infections, microorganisms and resistance markers were established in collaboration with infectious diseases and PMSI coding specialists (Supplementary Tables S1 and S2). Codes only corresponding to colonisation with AMR were excluded from these lists. Most data available in the literature focuses on the first infectious episode in a given year; in order to provide comparable data, only the first infectious episode in patients hospitalised within 2016 was selected. Because of the structure of the database and possible

missing bacterial data, the first infectious episode was defined as the first infection that occurred at an anatomical site, also referred to as 'incident infection'.

Selection and recoding algorithm, and extrapolation

Using PMSI to estimate the incidence of AMR among hospitalised patients proved challenging. Three major constraints of the database were identified.

The first one is related to database structure. Indeed, in the database, diagnoses are not linked: infections are not linked with their causal bacteria or bacteria with their resistance status, except for some specific codes such as 'J13' (pneumonia due to *S. pneumoniae*) or 'U82.10' (MRSA) (Table S1). Therefore, linking an infection to its aetiological microorganism and its AMR status was not possible when several infections, pathogens and/or resistance statuses were coded for a given stay. Consequently, stays with several infection sites were excluded, except for blood infections and medical device infections. Indeed, stays with blood infection and another site recorded were categorised as infection of the recorded site. Likewise, medical device infection was favoured when associated with an infection at the same site, e.g. 'T82.6' (infection due to cardiac valve prosthesis) and 'I33.0' (infective endocarditis).

The second limitation is related to French coding practices and its clinical perspective. Indeed, in France, coding rules imply that AMR status is notified only when resistance implies changing usual clinical management. Consequently, natural resistance or resistance that does not result in modification of conventional management or therapeutic difficulties would not be recorded.

Finally, some stays with infection might not be associated with an infecting microorganism. No microorganism code may indicate a lack of microbiological testing (i.e. the physician treated the infection empirically); or it may indicate negative results of samplings, part of which may be secondary to effective antibiotic therapy administered before sampling.

From the first 2016 stay with one infection, two groups were defined: (*M+*) stays, with at least one microorganism coded; and (*M-*), with no microorganism coded (Fig. 1). For *M+*, to minimise the number of excluded stays with multiple bacteria codes and only one specific AMR code recorded, resistance was attributed to the most relevant bacteria coded, excluding the other bacterial codes (e.g. methicillin resistance was assigned to *S. aureus*, ESBL resistance to Enterobacteriaceae or other Gram-negative bacteria and vancomycin resistance to Enterococcus). If attribution was not possible, stays with several microorganisms were excluded. In addition, to minimise inappropriate AMR categorisation (e.g. natural resistance), non-concordant microorganism-resistance pairs were recoded to the nearest most relevant (e.g. penicillin-resistant Enterobacteriaceae as ESBL, and vancomycin-resistant Streptococcus as Enterococcus). Relevant microorganism-resistance pairs are listed in Supplementary Table S2. Finally, when assignment to a given microorganism was not possible because of several resistance codes or impossible recoding, AMR status was retained but resistance was classified as 'unknown'.

Given the above limitation and the large number of stays with missing bacteria codes, we first analysed stays with complete information, i.e. those with an infection associated with an identified microorganism, whether resistant or susceptible. Extrapolation was then performed on the *M-* group, assuming that these stays were similar to group *M+*, conditional on gender, age and infection site stratum (classified as below). Thus, microorganism and AMR distributions were extrapolated from group

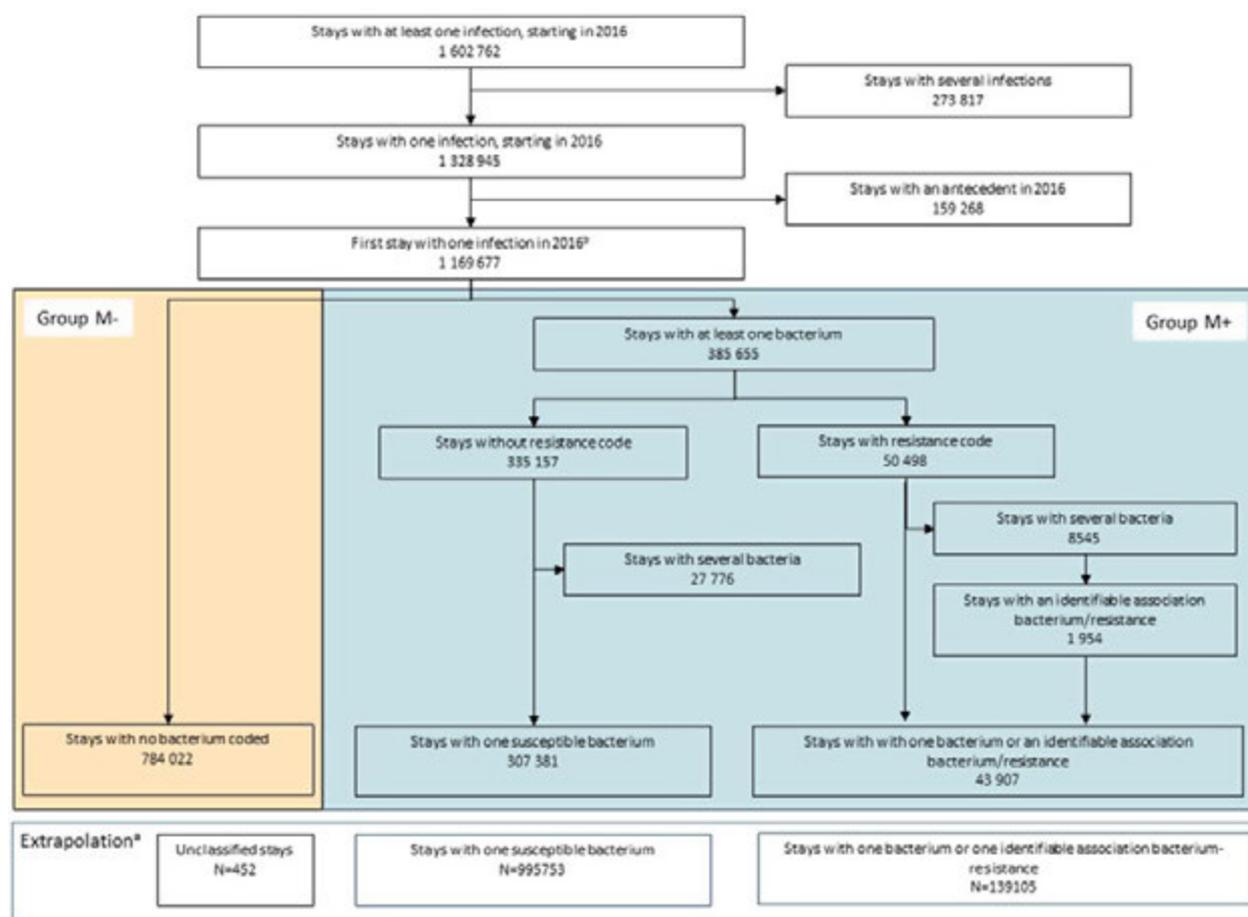


Fig. 1. Flowchart of patient selection, group constitution and extrapolation – France, 2016.

^aGroup M^- missing resistance status was extrapolated from group M^+ susceptible and resistant bacteria, according to sex, age and site of infection and the variable described, listed in Table 2. Because of insufficient sample size, 452 stays could not be extrapolated.

^bThe first infectious episode in patients hospitalized within 2016 was defined as the first infection that occurred at an anatomical site.

M^+ , according to those parameters. For descriptive purposes, resistance was also extrapolated according to some patients' and stay recorded characteristics: Charlson comorbidity index, infection as PD, length of stay, surgical procedure during the stay and in-hospital death. Consequently, some minor resistance-distribution differences could be noted, reflecting marginal differences in distributions of these variables between the M^+ and M^- groups. When <10 M^+ stays were found for a given set of gender, age class and infection site, extrapolation was not performed and the corresponding observations were excluded. 95% CI were estimated for extrapolated number of stays and resistance rates. Moreover, the distributions of the different categories within a variable were calculated from the estimated number of stays. Since confidence interval were defined independently for each class, it was thus not relevant to estimate confidence interval for distributions.

Variables

Patients were characterised by gender, age (<28 days, 28 days–5 years, 6–15, 16–35, 36–65, 66–80, >80) and Charlson comorbidity index (0, 1–2, 3 or >4) [22].

Stays were characterised by their duration (1–7, 7–14 and >14 days), characteristic of infection (PD or not), surgical procedure during the stay (yes or no) and in-hospital mortality. Surgical procedures were identified by their codes on the French common

classification of medical procedures [23]. In-hospital mortality was recorded if the patient died during hospitalisation, regardless of the cause of death.

The following variables were used to describe the infections: site and bacterial species involved, AMR status and resistance type. Infection sites were stratified into 13 categories (Table S1): (1) urinary and genital tracts, (2) medical device associated, (3) skin and soft tissues, (4) lower respiratory tract, (5) abdomen and digestive tract, (6) bacteraemia and sepsis (henceforth blood infection), (7) infection during pregnancy, (8) bone and joint, (9) newborn infection, (10) heart and mediastinum, (11) ear, nose and throat, (12) eye, (13) nervous system. Medical device infections included foreign body infections and those associated with diagnostic procedures. Bacterial species were classified as *Staphylococcus*, *Streptococcus*, Enterobacteriaceae or other Gram-negative bacteria and by species. Resistance was categorised as to (1) penicillin, (2) methicillin, (3) extended-spectrum β -lactamase (ESBL), (4) other β -lactams resistance mechanisms, (5) vancomycin and related, (6) quinolones, (7) multiple antibiotics, (8) highly drug-resistant, (9) MDRB, (10) other or unspecified or (11) unknown (as explained above). In the French coding system, a MDRB code means that 'multidrug-resistant' is written in the bacteriology reports; conversely 'resistant to multiple antibiotics' is used when the bacteria is resistant to several antibiotics but multidrug-resistant is not written. It was assumed

Table 1. Rates of MRSA, ESBL-p *Enterobacteriaceae*, emerging highly drug-resistant^a bacteria and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among blood and cerebrospinal sampling, and comparison with EARS-Net^b surveillance data, France 2016

	Before extrapolation ^c , selected sample			After extrapolation ^c , whole cohort		EARS-net 2016
	Crude data ^d	Modified sample ^d		Number of isolates	Rates of resistance	
		Rates of resistance	Number of isolates			
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin)	10.8	10 840	14.3 (13.6–15.0)	27 613	14.1 (11.0–17.2)	13.8
<i>Enterococcus</i> (vancomycin)	0.2	3789	0.5 (0.3–0.7)	8571	0.6 (0.0–1.4)	0.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin)	0.7	3083	0.8 (0.5–1.1)	11 291	0.7 (0.0–1.5)	0.1
<i>Escherichia coli</i> (ESBL-p) ^e	5.9	29 862	11.6 (11.2–12.0)	55 333	11.7 (10.0–13.3)	8.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL-p) ^e	13.6	4345	19.6 (18.4–20.8)	9753	18.5 (13.1–23.9)	20.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (carbapenem)	0.3	4345	0.3 (0.1–0.5)	9753	0.4 (0.0–0.8)	0.4

^aEmerging highly drug-resistant bacteria: vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*.

^bEARS-net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network [11]; blood infection: primary and secondary blood infection. Resistant *Enterobacteriaceae* and *Streptococcus pneumoniae* rates were estimated among blood and cerebrospinal sampling, while MRSA and VRE rates were estimated among blood sampling only, in order to be in accordance with EARS-net data.

^cGroup M⁻ missing resistance status was extrapolated from group M⁺ susceptible and resistant bacteria, according to sex, age and site of infection. Because of insufficient sample size, 452 stays could not be extrapolated.

^dIn modified data, some stays with several codes of infection and bacteria were excluded. Some resistance codes were reclassified. In crude data, no modification in the database was made.

^eEARS-Net ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-p) rates were calculated from 2016 rates of third-generation cephalosporin resistance and 2017 rates of ESBL-p among C3G-resistant isolates [11, 24].

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ESBL-p E, ESBL-producing *Enterobacteriaceae*.

that MDRB refers to a bacterium resistant to at least three classes of antibiotic to which it is normally sensitive. Some specific resistances cannot currently be extracted from the PMSI, for example, resistance to third-generation cephalosporins is coded within group [4]. Microorganisms were considered susceptible to antibiotics when no resistance was coded (i.e. there was indeed no resistance marker detected, or if present, the resistance was not clinically significant and did not require a modification of conventional management of infection).

Analyses

To validate M⁺ selection and reclassification, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* and *Streptococcus* estimated resistance rates were compared with those available from 2016 EARS-net data for France [11]. Rates were estimated from M⁺ blood infections (primary and secondary) and meningitis (*Enterobacteriaceae* and *S. pneumoniae* only) in order to be compatible with EARS-net data. EARS-net ESBL-pE rates were estimated from rates provided for third-generation cephalosporin-resistant isolates [11, 24]. The same validation was conducted on the extrapolated population.

The overall population was described after extrapolation. The characteristics of patients (gender, age and Charlson index), stays (infection as PD, duration, surgery during the stay, in-hospital mortality) and infections (site) were studied. For each infection site, resistance rates were estimated. Microorganism distribution in the population, associated resistance rates and frequencies of the most frequent bacterium–resistance pairs were studied. Because of the very large size of the sample, and the wide variety of hospitalisations and infections, no statistical test was used to compare the two groups of patients having resistant or susceptible bacterial infections.

Finally, incidences of total AMRB and of the most frequent bacterium–resistance pairs were estimated, by dividing the number of hospitalisations with AMRB infection by the total number of days of hospitalisations in short-stay institutions (medicine,

surgery, obstetrics), in metropolitan France in 2016 [25]. They were expressed as the number of cases per 1000 patient-days.

Statistical analyses were computed with SAS Enterprise Guide (v 7.13 software, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The study and data extraction were approved by the French Data Protection Agency (CNIL, approval DE-2016–176).

Results

In 2016, among 1 602 762 infection-associated stays, 70.8% were retained for analysis, corresponding to 1 135 310 first stays without prior infection at the same site in the corresponding year (Fig. 1). During the selection process, 19.2% hospitalisations were excluded because of several infection or bacterial codes. Bacteria were coded in 30.9% of the selected sample (group M⁺), 12.5% of which were antibiotic-resistant, with 4.7% of resistance codes attributed to one of several bacteria, 20.3% of bacterium–resistance pairs recoded and 20.1% of resistances classified as ‘unknown’ (15.2% with inconsistent bacterium–resistance pairs and 4.9% with several resistance codes). Extrapolation yielded a total of 139 105 (95% CI 127 920–150 289) stays associated with an AMR infection, corresponding to 12.3% (95% CI 11.3–13.2) of the sample. Since extrapolation was not performed when the matching subgroup sample was deemed too small (<10 stays), a total of 452 stays were excluded from the analyses.

Validations

Resistance rates estimated from M⁺ blood infections and meningitis were in accordance with those provided by EARS-net (Table 1). After using the recoding algorithm, 14.3% (95% CI 13.6–15.0) of *S. aureus* were resistant to methicillin, 0.5% (95% CI 0.3–0.7) *Enterococcus* were resistant to vancomycin and 0.3% (95% CI 0.1–0.5) *K. pneumoniae* were resistant to carbapenem in the study sample, similar to EARS-net France results. In the same way, the percentage of ESBL resistance among *K. pneumoniae* (19.6%; 95% CI

Table 2. Patients, incident hospital stays and infection characteristics by resistance status on the whole cohort, after extrapolation^a – France, 2016 (*n* = 1 134 858)

Patient characteristics	Resistant		Susceptible		Percentage of resistance % (95% CI)
	<i>n</i> (95% CI)	%	<i>n</i> (95% CI)	%	
Sex					
Male	70 531 (65 067–75 994)	50.7	458 947 (453 484–464 411)	46.1	
Female	68 574 (62 853–74 295)	49.3	536 806 (531 085–542 527)	53.9	
Age (years)					
<15 years	10 092 (8125–12 053)	7.3	114 671 (112 710–116 638)	11.5	
15–35 years	13 632 (11 742–15 525)	9.8	140 533 (138 640–142 423)	14.1	
36–65 years	34 977 (32 501–37 453)	25.1	220 395 (218 259–222 529)	22.1	
66–80 years	35 983 (33 849–38 119)	25.9	245 492 (243 016–247 968)	24.7	
>80 years	44 421 (41 703–47 139)	31.9	274 662 (271 944–277 380)	27.6	
Charlson comorbidity index ^b					
0	64 687 (58 177–71 187)	46.8	551 250 (544 825–557 835)	55.3	
1–2	44 417 (41 497–47 336)	32.2	283 402 (280 466–286 305)	28.4	
3–4	17 218 (16 253–1818)	12.4	95 144 (94 107–96 035)	9.5	
≥5	11 767 (11 152–12 379)	8.5	66 973 (66 245–67 472)	6.7	
Stay characteristics					
Infection as primary diagnosis ^b	74 726 (67 852–81 589)	53.7	525 477 (51 858–532 322)	52.8	
Length of stay ^b					
<7 days	62 788 (56 175–69 401)	47.6	576 314 (569 672–582 898)	57.5	
7–14 days	40 238 (37 634–41 842)	30.5	280 615 (278 013–283 221)	28.0	
>14 days	28 904 (144 614–27 537)	21.9	146 003 (144 614–147 351)	14.6	
Surgical procedure during the stay ^b	49 963 (45 862–54 073)	39.0	272 601 (268 477–276 688)	29.0	
In-hospital death ^b	10 184 (9629–10 735)	7.4	47 640 (48 148–47 042)	4.8	
Infection characteristics					
Infection site					
Urinary and genital tract	34 012 (33 554–34 469)	24.4	226 826 (226 369–227 284)	22.8	13.0 (12.9–13.2)
Lower respiratory tract	31 775 (28 928–34 619)	22.8	263 175 (260 331–266 022)	26.4	10.8 (9.8–11.7)
Gastrointestinal and abdominal	24 293 (21 524–27 058)	17.5	164 291 (161 526–167 060)	16.5	12.9 (11.4–14.3)
Skin and soft tissues	19 843 (18 132–21 556)	14.3	87 278 (85 565–88 989)	8.8	18.5 (16.9–20.1)
Material infection	10 096 (9840–10 355)	7.3	41 902 (41 643–42 158)	4.2	19.4 (18.9–19.9)
Primary blood infection ^c	9900 (8996–10 805)	7.1	65 844 (64 939–66 748)	6.6	13.1 (11.9–14.3)
Ear, nose and throat	1995 (1138–2851)	1.4	45 784 (44 928–46 641)	4.6	4.2 (2.4–6.0)
Heart and mediastinum	2861 (2151–3571)	2.1	20 040 (19 330–20 750)	2.0	12.5 (9.4–15.6)
Bone and joint	2052 (1802–2305)	1.5	10 202 (9949–10 452)	1.0	16.7 (14.7–18.8)
Infection during pregnancy	1047 (1007–1088)	0.7	43 948 (43 907–43 988)	4.4	2.3 (2.2–2.4)
Infection in newborn	638 (588–688)	0.5	19 457 (19 407–19 507)	1.9	3.2 (2.9–3.4)
Eye	437 (213–661)	0.3	4019 (3795–4243)	0.4	9.8 (4.8–14.8)
Nervous system	156 (47–263)	0.1	2987 (2880–3096)	0.3	5.0 (1.5–8.4)

^aGroup *M*[−] missing resistance status was extrapolated from group *M*⁺ susceptible and resistant bacteria, according to sex, age and site of infection and each of the variable considered. Because of insufficient size of the matched sample per subgroup, 452 stays could not be extrapolated.

^bThe resistance status was extrapolated according to sex, age, site of infection and the variable considered. Consequently, the number of stays with resistance may vary depending on the variable.

^cBacteraemia or sepsis, not associated with another site of infection.

18.4–20.8) and *E. coli* (11.6%; 95% CI 11.2–12.0) were close to the EARS-net estimations, while *S. pneumoniae* resistance rates were slightly above EARS-net estimations.

Likewise, estimates of resistance rates recorded from the extrapolated sample were consistent with those provided by EARS-net for MRSA, the emerging highly drug-resistant bacteria, ESBL-p *E.*

Table 3. Distribution of micro-organisms by resistant status and percentage of resistance resulting from extrapolation^a – France, 2016 (*n* = 1 134 858)

	Resistant		Susceptible		Percentage of resistance ^b % (95% CI)
	<i>n</i> (95% CI)	%	<i>n</i> (95% CI)	%	
<i>Enterobacteriaceae</i>	69 488 (59 099–79 886)		387 835 (365 589–410 075)		15.2 (12.9–17.5)
<i>Escherichia coli</i>	53 162 (47 766–58 554)	76.5	315 198 (304 422–325 976)	81.3	14.4 (13.0–15.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 779 (8978–14 586)	16.9	39 543 (34 483–44 598)	10.2	22.9 (17.5–28.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	2787 (1638–3945)	4.0	23 152 (19 691–26 611)	6.0	10.7 (6.3–15.2)
<i>Citrobacter</i>	1691 (754–2627)	2.4	8106 (5985–10 227)	2.1	17.3 (7.7–26.8)
<i>Yersinia</i>	69 (37–174)	0.1	1822 (1006–2637)	0.5	3.6 (0–9.2)
Unspecified	0	0	14 (2–26)	0.00	0.00
<i>Staphylococcus</i>	46 630 (36 580–56 699)		177 032 (155 004–199 051)		20.8 (16.3–25.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	32 980 (27 321–38 651)	70.7	94 916 (85 214–104 603)	53.6	25.8 (21.4–30.2)
Other	10 599 (7573–13 624)	22.7	56 381 (48 744–64 020)	31.8	15.8 (11.3–20.3)
Unspecified	3051 (1686–4424)	6.6	25 735 (21 046–30 428)	14.5	10.6 (5.8–15.4)
<i>Streptococcus</i>	8756 (3752–13 738)		261 975 (234 310–289 650)		3.2 (1.4–5.1)
<i>Enterococcus</i>	3464 (1999–4915)	39.6	34 910 (30 116–39 709)	13.3	9.0 (8.3–9.7)
Other	3329 (1350–5302)	38.0	130 844 (120 524–141 159)	49.9	2.5 (1.0–3.9)
Unspecified	647 (11–1282)	7.4	24 247 (18 678–29 821)	9.3	2.6 (0.1–5.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1316 (392–2239)	15.0	71 974 (64 992–78 961)	27.5	1.8 (0.5–3.0)
Other Gram-negative bacteria	14 224 (8104–20 340)		168 918 (146 566–191 251)		7.8 (4.4–11.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8024 (5198–10 850)	56.4	65 717 (57 667–73 739)	38.9	10.9 (7.0–14.7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1835 (795–2873)	12.9	41 833 (36 225–47 439)	24.8	4.2 (1.8–6.6)
<i>Acinetobacter</i>	524 (46–1001)	3.7	3733 (1931–5543)	2.2	12.3 (1.1–23.5)
<i>Campylobacter</i>	1554 (807–2301)	10.9	37 279 (34 037–40 520)	22.1	4.0 (2.1–5.9)
Other	2287 (1258–3315)	16.1	20 356 (1670–24 010)	12.0	9.0 (5.2–12.8)
Total	139 098 (129 354–148 860)		995 730 (985 998–1 005 504)		12.2 (11.4–13.1)

^aGroup M⁻ missing microorganisms and resistance status were extrapolated from group M⁺ bacteria, according to sex, age and site of infection. Because of insufficient sample size, 452 stays could not be extrapolated.

^bPercentage of antibiotic-resistant isolates within each species or group.

coli and *K. pneumoniae* as well as for penicillin-resistant *S. pneumoniae* (Table 1).

Patient and stays

Around 58% of patients infected with AMRB were >65 years old and >20% had a Charlson index >2, as compared with 52% and 16% of those infected with a susceptible strain, respectively (Table 2). Infection was the PD for slightly over half of stays in both groups; 39% of patients with an infection with AMRB underwent surgery during hospitalisation, as compared with only 29% of those infected with a susceptible strain. Over 20% of the stays with AMRB exceeded 2 weeks, in contrast with <15% of stays without AMRB. Death occurred during 7.4% of the stays with an infection with AMRB, corresponding to 17.6% of in-hospital deaths.

Infection characteristics

Site

Infections with an AMRB were mostly urinary and genital, lower respiratory tract, gastrointestinal and abdominal, and skin and soft tissues infections (24.4%, 22.8%, 17.5% and 14.3%, respectively) (Table 2). Except for lower respiratory tract infections, the

most common infections were associated with high resistance rates, with AMR rates equal to: 13.0% (95% CI 12.9–13.2) (urinary and genital tract), 12.9% (95% CI 11.4–14.3) (gastrointestinal and abdominal), 18.5% (95% CI 16.9–20.1) (skin and soft tissues), 19.4% (95% CI 18.9–19.9) (medical device) and 13.1% (95% CI 11.9–14.2) (blood infections). For the remaining 7% of infections, high AMR rates were observed for bone and joint (16.7%; 95% CI 14.7–18.8) and heart and mediastinum (12.5%; 95% CI 9.4–15.6) infections, which represented each <2% of the total infections with AMRB.

Microorganisms

Antibiotic-resistant microorganisms were mostly Enterobacteriaceae (49.9%) and *Staphylococcus* (33.5%) (Table 3). Enterobacteriaceae were predominantly *E. coli* (76.5%), followed by *K. pneumoniae* (17.0%), *Citrobacter* was uncommon (around 2% of Enterobacteriaceae), but often resistant. Resistant *Staphylococci* were mostly *S. aureus* (70.7%), the microorganism with the highest resistance rate (25.8%; 95% CI 21.4–30.2). Streptococci and the other Gram-negative bacteria accounted for <17% of resistant bacteria. Among them, only *Acinetobacter*

Table 4. Distribution of the infection sites with frequency >5%, for the main microorganism–resistance pairs – France, 2016 (*n* = 1 134 858)

	<i>N</i>	Per cent (%)
MRSA		
Lower respiratory tract	6289 (4982–7596)	32.3
Skin and soft tissues	6099 (5110–7088)	31.3
Primary blood infection ^a	1699 (1334–2064)	8.7
Material infection	1531 (1425–1638)	7.8
Urinary and genital tract	1060 (990–1131)	5.4
ESBL-p <i>Escherichia coli</i>		
Urinary and genital tract	15 801 (15 480–16 122)	43.6
Gastrointestinal and abdominal	10 247 (8370–12 123)	28.3
Lower respiratory tract	4405 (3406–5405)	12.2
Sepsis	1839 (1484–2193)	5.1
ESBL-p <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Urinary and genital tract	2769 (2637–2901)	32.3
Lower respiratory tract	2307 (1544–3070)	26.9
Gastrointestinal and abdominal	1184 (593–1775)	13.8
Primary blood infection ^a	688 (456–920)	8.0
Skin and soft tissues	678 (388–968)	7.9
Material infection	638 (567–708)	7.4
Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Lower respiratory tract	61 (0–153)	39.8
Urinary and genital tract	31 (019–44)	20.3
Skin and soft tissues	20 (0–53)	13.4
Primary blood infection ^a	17 (0–42)	11.3
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>		
Gastrointestinal and abdominal	123 (0–278)	51.1
Skin and soft tissues	32 (0–86)	13.2
Ear, nose and throat	22 (0–59)	8.9
Heart and mediastinum	18 (0–49)	7.4
Primary blood infection ^a	17 (0–43)	7.1
Urinary and genital tract	17 (0–26)	6.9
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Lower respiratory tract	373 (92–655)	75.9
Ear, nose and throat	66 (0–155)	13.4
Primary blood infection ^a	28 (0–58)	5.7

^aBacteraemia or sepsis, not associated with another site of infection. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ESBL-p: extended spectrum β -lactamase producing bacteria.

had an average AMR rate similar to the overall mean rate (12.3% vs 12.2%, respectively).

MRSA were principally isolated from lower respiratory tract (32.3%), skin and soft tissues (31.3%) and primary blood infections (8.7%) (Table 4). ESBL-p Enterobacteriaceae were mostly

identified in urinary and genital tract, gastrointestinal and lower respiratory tract infections (respectively, 43.6%, 28.3%, 12.2% for *E. coli* and 32.3%, 13.8% and 26.9% for *K. pneumoniae*). More than a third of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* was identified in lower respiratory tract, and around 20% in urinary and genital tract infections. Half of the vancomycin-resistant *Enterococcus* was associated with gastrointestinal infections. Finally, around 76% of penicillin-resistant *S. pneumoniae* were identified in lower respiratory tract.

Overall, the three most frequent resistant bacteria populations were *E. coli* (38.2%), *S. aureus* (23.7%) and *K. pneumoniae* (8.5%) (Fig. 2). Among stays with resistance, 68% of *E. coli* were ESBL-p, 59% of *S. aureus* were methicillin-resistant and 72% of *K. pneumoniae* were ESBL-p. Therefore, the most frequent resistant pathogens were ESBL-p *E. coli* (26.0%), MRSA (14.0%) and ESBL-p *K. pneumoniae* (7.2%).

In 2016, infections associated with AMRB represented 139 105 (95% CI 127 920–150 289) stays. MRSA caused 19 493 (95% CI 15 237–23 747) infections, and ESBL-p Enterobacteriaceae, 49 692 (95% CI 47 223–52 142), including 36 195 (95% CI 31 734–40 655) infections caused by ESBL-p *E. coli* and 8566 (95% CI 6167–10 965) by *K. pneumoniae*. The overall AMRB incidence was thus estimated at 2.52 (95% CI 2.31–2.72) hospitalisations per 1000 patients-days. Infections caused by MRSA represented 0.35 (95% CI 0.27–0.42) hospitalisations per 1000 patients-days and ESBL-p Enterobacteriaceae 0.89 (95% CI 0.85–0.94), including 0.65 (95% CI 0.57–0.74) for *E. coli* and 0.15 (95% CI 0.11–0.19) for *K. pneumoniae*.

Discussion

This innovative real-life study used an administrative medical database to assess the nationwide AMR incidence in France. It was estimated that around 140 000 (95% CI 130 000–150 000) hospitalisations were associated with an infection due to AMRB in 2016. The PMSI database provides a number of information allowing detailed description of infections and associated stays. However, our analysis also emphasises the difficulties encountered when using such data sources for an objective other than their original purpose, particularly when analysing infections and AMR. Indeed, contrarily to the majority of studies in other areas where simply identifying the diagnosis of a given disease is sufficient, studies dealing with microbial resistance require identifying both the infection and the associated microorganism responsible for the infection, as well as the potentially associated resistance marker.

One of the strengths of this database is that it covers all hospital stays in France. Administrative databases are increasingly used for epidemiological and diseases burden studies in various countries, but they have not yet been used to measure the AMR burden [26–29]. They provide access to ‘real-life’ data of the national population, and recent works illustrate the value of such data, particularly in the field of infectious diseases [29–33]. Sahli *et al.* concluded that quality of coding of infection diagnoses in the PMSI was high for PD, with positive predictive values of correct coding ranging between 0.98 (95% CI 0.95–1.00) and 0.93 (95% CI 0.88–0.98), but inferior for RD 0.70 (95% CI 0.61–0.71) [31]. Moreover, Afshar *et al.* considered that ICD-10 codes would enable analyses of different pathogens and their drug-resistance patterns [33].

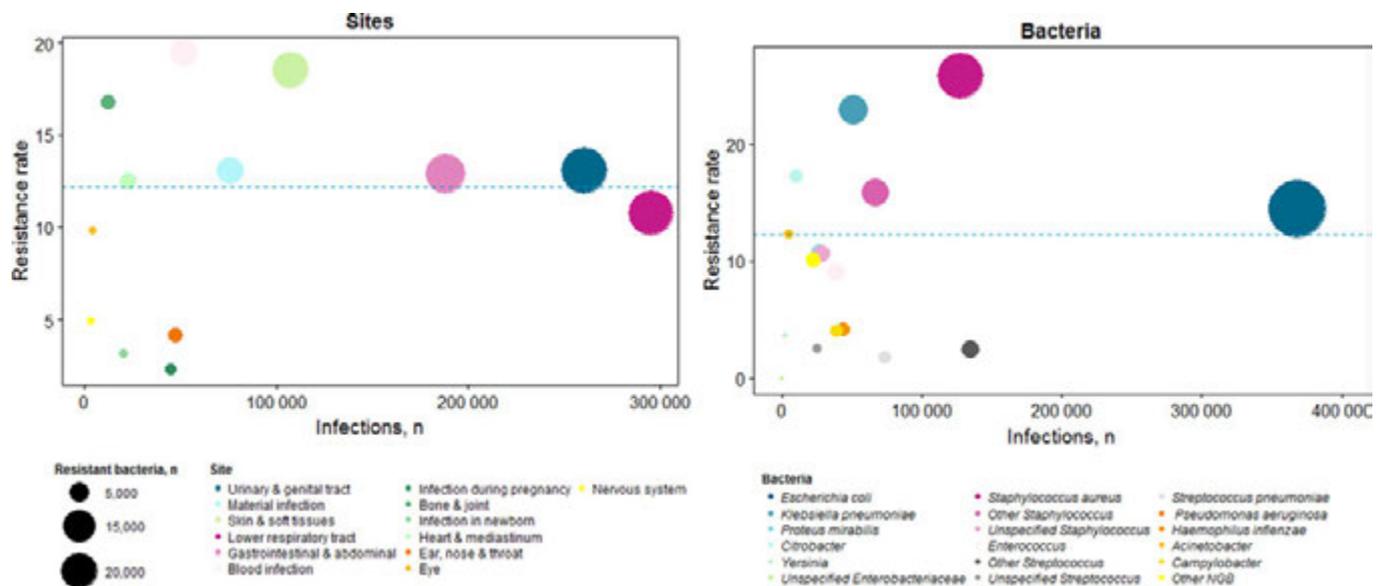


Fig. 2. Distribution of infection sites and microorganisms according to number of stays and resistance rate^a – France, 2016 ($n = 1\,134\,858$). Each colour represents an infection site or a bacteria, depending on the graph. The size of the circle represents the number of resistant infection. The total number of infections (with or without resistant bacteria) is presented on x-axis, and the percentage of resistance on y-axis.

^aResistance rate: all type of resistance were considered.

However, the database refund-management purposes led to some difficulties. Indeed, hospital reimbursements are determined by diagnosis, concomitant diseases and stay duration, directly extracted from PMSI. Consequently, concomitant events at diagnosis or complicating the disease are well encoded but information not used for reimbursement calculation could be absent or miscoded. Thus, first, a multi-level algorithm of selection and recoding was required, developed in association with infectious disease specialists and public health doctors specialised in PMSI-coding. Two Ph.D. students independently programmed the algorithm to verify it. For example, 35% of bacterium–resistance pairs were inconsistent in 2016, including natural resistance, inconsistent association between a given bacterium and a resistance marker, or resistance that would not usually influence management; 57% of them could be recoded. Moreover, 19% of stays were excluded because diagnostic codes were not linkable. Although recovery through resistance codes could induce a selection bias, thereby increasing the per cent of resistance, it corresponded to only 0.2% of the selected population and 0.7% of the stays excluded. Conversely, exclusion of stays with multiple codes could cause underestimation of AMR rates and bias stays descriptions: 16% of them were associated with at least one resistance code, and hospitalisations were more severe (longer stays, higher in-hospital mortality, higher Charlson score, older patients, data not shown). Finally, because around 70% of stays had no bacteria coded, an extrapolation was conducted, assuming that, conditioning on gender, age and infection site, stays with missing bacteria code had similar profiles to those with available information. An alternative approach to extrapolation was tested for the $M-$ group, where all missing microorganisms were assumed to be susceptible (data not shown). However, resulting resistance rates were far below surveillance and literature data.

Database recoding and extrapolation were validated, comparing our study results with surveillance data from EARS-net [11]. Moreover, our incidence estimates were consistent with

other 2016 French data, estimating MRSA and ESBL-p *Enterobacteriaceae* incidence to 0.34 and 0.95 hospitalisations per 1000 patients-days, in short-stay institutions [34]. This study estimated incidence from the first 3 months of 2016, from 1354 health institutions (short-stay, psychiatry, long-term care facilities...). In addition, our study estimates were consistent with the low range of the MDRB-infection estimate of 158 000 (127 000–245 000) generated for France in 2012 [15]. Several factors might explain our relatively low estimates. First, the latter study was based on 2012 data and used prevalence estimations whereas our study focused on first hospitalisations with acute infections and 2016 hospitalisation data. Moreover, most of the patients with several infections or bacteria were excluded (with 16% resistance), notably the most serious infections. Finally, in the PMSI, AMR should be coded only if it alters clinical management and rates can be strongly influenced by clinical practices. Indeed, if microbiological investigations are not performed or impractical and first-line treatments include broad-spectrum antibiotics, AMR is unlikely to alter clinical management. For example, urinary and genital infections were more frequently associated with bacteria codes, which can be explained by commonly obtained urine cultures in hospitals, unlike for example, bronchopulmonary secretions samplings. The distribution of infection sites among stays without coded microorganisms supports this hypothesis, with a higher proportion of lower respiratory tract and abdominal and gastrointestinal infections (Supplementary Table S3).

In this study, patients infected with AMRB were slightly older and had more comorbidities than the others. They underwent a surgical procedure more often during hospitalisation, and their length of stay was longer. Even though not attributable to AMRB, in-hospital death occurred more often during hospitalisation with an infection with AMRB than in those without AMRB.

In conclusion, estimating the AMR incidence based on hospital discharge database requires resolving complex problems in data handling, necessitating hypotheses to correct for missing or

inconsistent ICD-10 codes. However, the resulting information, consistent with data derived from surveillance studies, is very thorough, indeed covering all acute bacterial infections and a variety of selected microorganisms, thereby providing more comprehensive information than most available estimates based on a microorganism or disease selection.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0950268819000402>.

Author ORCIDs.  M. Opatowski, 0000-0002-0484-0846, L. Watier, 0000-0002-4057-1102

Acknowledgements. We are grateful to MOISE department of the French National Health Insurance for providing the data.

Financial support. This work was supported by the French Ministry of Social Affairs and Health.

Conflict of interest. None.

References

1. Van Boeckel TP *et al.* (2014) Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases* **14**, 742–750.
2. Klein EY *et al.* (2018) Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **115**, E3463–E3470.
3. Albrich WC, Monnet DL and Harbarth S (2004) Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerging Infectious Diseases* **10**, 514–517.
4. Davies J and Davies D (2010) Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **74**, 417–433.
5. Zilberberg MD *et al.* (2017) Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infectious Diseases* **17**, 279.
6. Tello A, Austin B and Telfer TC (2012) Selective pressure of antibiotic pollution. *Environmental Health Perspectives* **120**, 1100–1106.
7. Folgori L *et al.* (2014) Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, Gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **33**, 929–932.
8. Friedman ND, Temkin E and Carmeli Y (2016) The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection* **22**, 416–422.
9. Tsai M-H *et al.* (2014) Risk factors and outcomes for multidrug-resistant gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* **133**, e322–e329.
10. WHO (2014) *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, Sweden: ECDC.
12. CDC (2013) *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 49–92.
13. ECDC/EMEA (2009) *The Bacterial Challenge: Time to React. A Call to Narrow the Gap Between Multidrug-Resistant bacteria in the EU and the Development of new Antibacterial Agents*. Stockholm, Sweden: ECDC.
14. O’Neil J (2014) *Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. London, England: The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O’Neill.
15. Colomb-Cotinat M *et al.* (2016) Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* **5**, 56.
16. Cassini A *et al.* (2018) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet ID* **19**, 56–66.
17. Guy R *et al.* (2016) Non-susceptibility of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in the UK: temporal trends in England, Northern Ireland, Scotland and Wales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **71**, 1564–1569.
18. Temkin E *et al.* (2018) Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study. *The Lancet Global Health* **6**, e969–e979.
19. de Kraker MEA, Stewardson AJ and Harbarth S (2016) Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Medicine* **13**, e1002184.
20. WHO (2015) *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 2nd Edn. 10th Revision (ICD-10). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
21. Tuppin P *et al.* (2017) Value of a national administrative database to guide public decisions: from the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d’Epidémiologie et de Santé Publique* **65**, S149–S167.
22. Charlson ME *et al.* (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* **40**, 373–383.
23. **Classification commune des actes médicaux.** Guide de lecture et de codage. [French medical classification for clinical procedures]. Available at https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V54.10.pdf (Accessed 22 October 2018).
24. **Santé publique France.** EARS-Net France, 2002–2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. [EARS-Net France, 2002–2017. France’s contribution to the European network for surveillance of antibiotic bacterial resistance]. Available at http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/98461/355365/version/9/file/Synthese_EARS_Net_France_2002-2017.pdf (Accessed 15 January 2019).
25. **Statistique annuelle des établissements de santé.** [Annual Statistic of healthcare facilities]. Available at <https://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/sae-diffusion/recherche.htm> (Accessed 11 January 2019).
26. Arnaud L *et al.* (2014) Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmunity Reviews* **13**, 1082–1089.
27. Poujois A *et al.* (2017) Characteristics and prevalence of Wilson’s disease: a 2013 observational population-based study in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* **42**, 57–63.
28. Foulon S *et al.* (2017) Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *Journal of Neurology* **264**, 1185–1192.
29. Grammatico-Guillon L *et al.* (2014) Quality assessment of hospital discharge database for routine surveillance of hip and knee arthroplasty-related infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **35**, 646–651.
30. Prat M *et al.* (2017) Positive predictive values of peripheral arterial and venous thrombosis codes in French hospital database. *Fundamental & Clinical Pharmacology* **32**, 108–113.
31. Sahli L *et al.* (2016) Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **25**, 785–789.
32. Girard D, Antoine D and Che D (2014) Epidemiology of pulmonary tuberculosis in France. Can the hospital discharge database be a reliable source of information? *Médecine et Maladies Infectieuses* **44**, 509–514.
33. Afshar P *et al.* (2013) Prevalence of resistance to antibiotics according to international classification of diseases (ICD-10) in Boo Ali Sina Hospital of Sari, 2011–2012. *Medical Archives* **67**, 329–432.
34. Arnaud I and Jarlier V (2017) Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. [Surveillance of multi-resistant bacteria in health care facilities in France. BMR-Raisin network: results 2016]. Saint-Maurice: Santé publique France. 106p.

Tableau 1. Codes CIM-10 utilisés pour la sélection et la classification des infections, des bactéries et des marqueurs de résistance

	Codes CIM-10
Site d'infection	
Infection génito-urinaires	N10, N11.0, N11.1, N12, N13.6, N15.1, N30.0, N30.9, N34, N34.0-N34.2, N39.0, N41.0-N41.3, N45.0, N45.9, N70.0, N70.9, N73.0, N73.2, N73.3, N73.5, N75.1, N76.0, N76.2, N76.4
Infection sur matériel	T80.2, T81.1, T81.4, T82.6, T82.7, T83.5, T83.6, T84.5-T84.7, T85.7
Infection de la peau et parties molles	A46, A48.0, J34.0, L02-L04.9, L05.0, L08.8, L08.9, L73.2, L88, L89-L89.9 ^b , L97 ^b , M60, M60.0-L60.009, M65.0-M65.09, M71.0-M70.09, M71.1-M71.9, M72.6-M72.69, R02, T31-T31.9 ^b , T79.3
Infection des voies respiratoires basses	J13-J15.9, J16.8, J17.0, J17.8, J18-J18.9, J20-J20.2, J20.8, J20.9, J22, J85.0-J85.2, J90 ^b
Infection gastro-intestinale et abdominale	A04.0-A04.8, K35.0-K35.9, K36, K37, K40.1, K40.4, K41.1, K41.4, K42.1, K43.1, K43.4, K43.7, K44.1, K45.1, K57.0, K57.2, K57.4, K57.8, K61.0-K61.4, K63.0, K65.0-K65.9, K75.0, K80.0, K80.1, K80.3, K80.4, K81.0, K81.8, K81.9, K83-K83.3 ^b , K83.5-K83.9 ^b , D73.3
Bactériémie et sepsis	A400-A419, R57.2, R65.0, R65.1
Infection durant la grossesse	O23-O23.9, O41.1, O85, O86, O86.0, O86.1, O86.2, O86.3, O86.8, O88.3, O91.1
Infection ostéo-articulaire	M00-M00.99, M01.3-M01.39, M01.8-M01.89 ^b , M46.2- M46.59, M49.1-M49.39 ^b , M860-M86.29, M86.8-M86.99, Z76.800
Infection du nouveau-né	P00.2 ^b , P23.2-P23.8, P36-P36.99, P39.0-P39.4
Infection du cœur et du médiastin	I30.1, I30.9, I32.0, I33.0, I33.9, I40.0, I70.01, I70.21, I70.81, I70.91, J85, J85.3, J86.0, J86.9, J98.5
Infection oto-rhino-laryngologique	H60, H60.0, H60.1, H60.3, H62, H62.0, H66, H66.0, H66.4, H67, H67.0, H67.8, H68, H68.0, H70, H70.0, H70.2, H70.9, J01-J06.8, J36, J39.0, J39.1, K12.2
Infection de l'oeil	H13.1 ^b , H13.2, H15, H15.0, H15.1, H16, H16.0 ^b , H16.1-H16.9, H30-H30.9
Infection du système nerveux	G00-G00.9, G01, G03.9, G04.2, G05.0, G06-G06.2, G07
Bactérie	
<i>Streptococcus</i>	A40.0-A40.9, A49.1, B95.0-B95.5, G00.1, G00.2, J02.0, J13, J15.3, J15.4, J20.2, M00.1-M00.29, P23.3, P36.0-P36.19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	A40.3, B95.3, G00.1, J13, M00.1-M00.109
<i>Enterococcus</i>	A40.2, B95.2
Autres	A40.0, A40.1, B95.0, B95.1, B95.4, J02.0, J15.3, J15.4, P23.3, P36.0-P36.09
Sans précision	A40.8, A40.9, A49.1, B95.5, G00.2, J20.2, M00.2-M00.29, P36.1-P36.19
<i>Staphylococcus</i>	A41.0-A41.2, A49.0, B95.6, B95.7, B95.8, G00.3, J15.2, M00.0-M00.09, P23.2, P36.2-P36.29, P36.3-P36.39, U82.10 ^d , U82.100 ^d , U82.10+0 ^d , U82.18 ^d , U82.180 ^d , U82.18+0 ^d
<i>Staphylococcus aureus</i>	A41.0, B95.6, P36.2-P36.29, U82.10 ^d , U82.100 ^d , U82.10+1 ^d
Autres	A41.1, B95.7
Sans précision	A41.2, A49.0, B95.8, G00.3, J15.2, M00.0-M00.09, P23.2, P36.3-P36.9, U82.18 ^d , U82.180 ^d , U82.18+0 ^d
<i>Enterobacteriaceae</i>	A04.0-A04.4, A04.6, B96.1, B96.2, B96.4, B96.81, J15.0, J15.5, M49.2-M49.29, P23.4, P36.4

<i>Escherichia coli</i>	A04.0-A04.4, B96.2, J15.5, P23.4, P36.4-P36.49
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B96.1, J15.0
<i>Proteus mirabilis</i>	B96.4
<i>Citrobacter</i>	B96.81
<i>Yersinia</i>	A04.6
Sans précision	M492-M49.9
Autres bactéries à Gram-négatif	A04.5, A41.3, A49.2, B96.3, B96.5, B96.80, G00.0, J14, J15.1, J20.1, M49.1-M49.19, P23.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B96.5, J15.1, P23.5
<i>Acinetobacter</i>	B96.80
<i>Haemophilus influenzae</i>	A41.3, A49.2, B96.3, G00.0, J14, J20.1
<i>Brucella</i>	M49.1-M49.19
<i>Campylobacter</i>	A04.5
Résistance	
Pénicilline	U82.0, U82.0+0 ^e , U82.00 ^e
Méticilline	U82.1-U82.18 ^e , U82.100 ^e , U82.10+0 ^e , U82.180 ^e , U82.18+0 ^e
Bactérie productrice de BLSE	U82.2, U82.20 ^e , U82.2+0 ^e
Béta-lactamines - autres mécanismes	U82.8, U82.80 ^e , U82.8+0 ^e , U82.9, U82.9+0 ^e , U82.90 ^e
Vancomycine et associés	U83.0, U83.00 ^e , U83.0+0 ^e , U83.1, U83.10 ^e , U83.1+0 ^e
Quinolone	U83.2, U83.20 ^e , U83.2+0 ^e
Multiple antibiotiques	U83.7, U83.78 ^e , U83.780 ^e , U83.78+0 ^e
BHRe	U83.70 ^e , U83.700 ^e , U83.70+0 ^e
Bactérie multi-résistante	U83.71 ^e , U83.710 ^e , U83.71+0 ^e
Autres résistance, ou sans précision	U83.8, U83.80 ^e , U83.8+0 ^e , U83.9, U83.90 ^e , U83.9+0 ^e
Inconnue	Impossible d'associer un code de résistance à une bactérie

BHRe : bactéries hautement résistantes émergentes

Tableau 2. Associations bactérie - résistance cohérentes

	Streptocoques			Staphylocoques		Entérobactéries	Bacilles G- (BGN)
	Autres	pneumoniae	Entérocoque (groupe D)	aureus	autres	E. coli, Klebsielle, Proteus, Citrobacter	Pseudomonas, Acinetobacter
Pénicilline		✓					
Méticilline				✓	✓		
Bactérie productrice de BLSE						✓	✓
Béta-lactamines - autres mécanismes		✓				✓	✓
Vancomycine et associés			✓				
Quinolones	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Multiples antibiotiques		✓	✓	✓	✓	✓	✓
BHRe			✓			✓	
Bactéries multi-résistantes		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Autres résistantes		✓		✓	✓		✓

Tableau 3. Site d'infection selon la résistance - France, extrapolation 2016 (N=1 113 858)

	Résistant			Sensible			Taux de résistance	
	n	IC 95%	%	n	IC 95%	%	%	IC 95%
Urino-génital	34 012	[33 554 – 34 469]	24,4	226 826	[226 369 -227 284]	22,8	13.0	[12,9 - 13,2]
Voies respiratoires basses	31 775	[28 928 – 34 619]	22,8	263 175	[260 331 – 266 022]	26,4	10.8	[9,8 - 11,7]
Gastro-intestinal et abdominal	24 293	[21 524 – 27 058]	17,5	164 291	[161 526 – 167 060]	16,5	12.9	[11,4 - 14,3]
Peau et parties molles	19 843	[18 132 – 21 556]	14,3	87 278	[85 565 – 88 989]	8,8	18.5	[16,9 - 20,1]
Infection sur matériel	10 096	[9 840 – 10 355]	7,3	41 902	[41 643 – 42 158]	4,2	19.4	[18,9 - 19,9]
Bactériémie primaire	9 900	[8 996 – 10 805]	7,1	65 844	[64 939 – 66 748]	6,6	13.1	[11,9 - 14,3]
Voies respiratoires hautes	1 995	[1 138 – 2 851]	1,4	45 784	[44 928 – 46 641]	4,6	4.2	[2,4 – 6,0]
Cœur et médiastin	2 861	[2 151 – 3 571]	2,1	20 040	[19 330 – 20 750]	2,0	12.5	[9,4 - 15,6]
Os et articulation	2 052	[1 802 – 2 305]	1,5	10 202	[9 949 – 10 452]	1,0	16.7	[14,7 - 18,8]
Infection pendant la grossesse	1 047	[1 007 – 1 088]	0,7	43 948	[43 907 – 43 988]	4,4	2.3	[2,2 - 2,4]
Infection chez le nouveau-né	638	[588 – 688]	0,5	19 457	[19 407 – 19 507]	1,9	3.2	[2,9 - 3,4]
Œil	437	[213 – 661]	0,3	4 019	[3 795 – 4 243]	0,4	9.8	[4,8 - 14,8]
Système nerveux	156	[47 - 263]	0,1	2 987	[2 880 – 3 096]	0,3	5.0	[1,5 - 8,4]

Tableau 4. Description des séjours exclus en raison de multiples codes et des séjours sélectionnés

		Résistants et sensibles		Résistants	
		Multiples	Sélectionnés	Multiples	Sélectionnés ¹
Sexe, (%)					
	Hommes	50,6	46,6	54,0	47,7
Age					
	Moyenne (ET)	68,0 (20,7)	60,56 (26,1)	70,4 (18,1)	67,8 (21,7)
Durée					
	Moyenne (ET)	17,9 (20,0)	8,3 (9,7)	25,0 (27,4)	12,9 (13,8)
Résistance (%)					
	Oui	16,2			
Décès (%)					
	Oui	9,3	5,1	13,1	6,6
Charlson (%)					
	0	35,1	54,2	26,8	40,8
	1 -2	34,2	28,9	35,3	34,4
	3 - 4	17,3	9,9	20,8	14,1
	>= 5	13,4	6,9	17,0	10,7

¹Séjours ayant au moins un code de résistance parmi les séjours sélectionnés

Figure 1. Distribution des sites d'infection selon la présence ou non de code bactérien (groupe M+ ou M- respectivement)

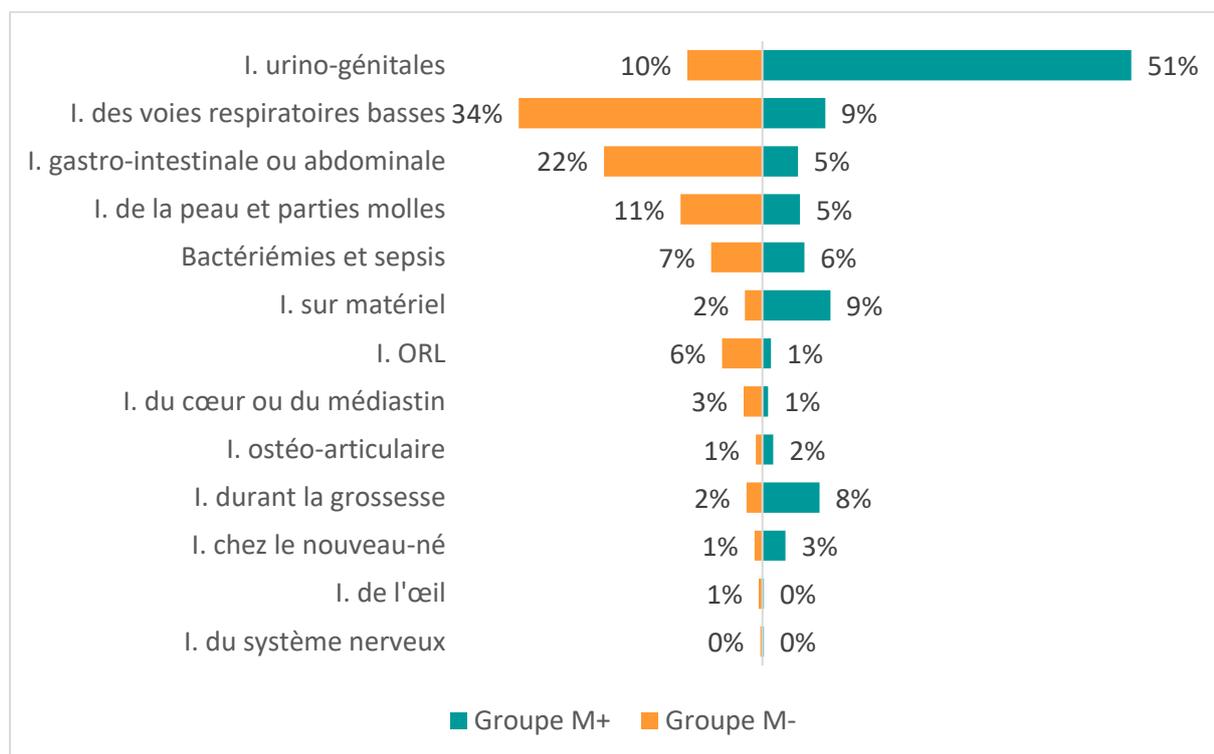


Tableau 5. Taux de résistance parmi les prélèvements issus des bactériémies et des méningites et comparaison avec les données de surveillance EARS-Net - France, extrapolation selon deux scénarios, 2015

	Scénario 1		Scénario 2		EARS-net 2015 %
	Nombre d'isolat	Taux de résistance	Nombre d'isolat	Taux de résistance	
<i>S. aureus</i> (MRSA)	16 732	7,2	21 030	17,5	16,0
<i>Enterococcus</i> (vancomycin)	4 635	0,2	4 518	0,8	0,8
<i>E. coli</i> (ESBL) ^b	40 153	5,5	42 852	11 1	8,6
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL) ^b	5 809	6,4	6 634	15,0	21,5

Scénario 1 : Extrapolation avec toutes les bactéries M- sensibles

Scénario 2 : Extrapolation selon le taux de résistance par sexe, âge et site d'infection

Tableau 6. Codes CIM-10 utilisés pour l'identification des infections urinaires

Catégories	Codes
Diagnostic principal d'infection urinaire	
Néphrite tubulo-interstielle	N10, N12
Pyélonéphrite	N11, N11.1
Abcès rénal et péri-rénal	N13.6, N15.1
Cystite	N30.0, N30.9
Prostatite	N41.0, N41.2, N41.3
Sur matériel	T83.5
Pendant la grossesse	O23.0, O23.1, O23.2, O23.4, O86.2
Non spécifié	N39.0
Bactérie	
<i>Escherichia coli</i>	B96.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B96.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	B95.6, A41.0 ¹ , U82.10, U82.100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B96.5
Entérocoque	A40.2 ¹ , B95.2
Résistance	
Production de BLSE	U822, U822.0
Méticilline	U82.18, U82.180, U82.10, U82.100
Vancomycine	U83.0, U83.00, U83.1, U83.10
Résistance multiple	U83.71, U83.710, U83.7, U83.78, U83.780
Bactérie Hautement Résistante émergente	U83.70, U83.700
Autres bêta-lactamases ²	U82.8, U82.80, U82.9, U82.90
Autres ³	U83.8, U83.80, U83.9, U83.90

¹ Lorsque l'infection urinaire est associée à un sepsis, la bactérie est considérée comme la même que celle du sepsis.

² non inclus : pénicilline

³ non inclus : pénicilline et quinolone

Tableau 7. Bactéries sélectionnées pour les infections urinaires et leurs marqueurs de résistance associés

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i>
BLSE	✓	✓			
Méticilline			✓		
Vancomycine					✓
Résistance multiple ¹	✓	✓	✓	✓	✓
Multi-résistance ¹	✓	✓	✓	✓	✓
BHRe					✓
Autres bêtalactames ²				✓	
Autres ³				✓	

BHRe : Bactérie hautement résistante émergente

¹ La multi-résistante ne peut être codée que lorsqu'elle apparaît dans le compte rendu de l'examen bactériologique. Si la bactérie est résistante à de plusieurs antibiotiques, sans que la multi-résistance ne soit mentionnée, alors le code adapté est la « résistance multiple ».

² non inclus : pénicilline

³ non inclus : pénicilline et quinolone

Tableau 8. Récapitulatif des différents facteurs de risque étudiés

Facteur étudié		Fenêtre d'exposition	Critère	Identification	Base
Exposition aux antibiotiques	Exposition globale	3, 6, 12 mois	nombre de délivrance	Codes ATC - Annexes tableau 7	DCIR
	Dernière exposition	fenêtre optimale	spectre et association avec IVU	Codes ATC - Annexes tableau 7	DCIR
	Exposition selon la classe	fenêtre optimale	classe ATC	Codes ATC3 - Annexes tableau 7	DCIR
Infection urinaires	Infections récurrentes	12 mois	≥ 3 infections	Délivrance ATB spécifique (ATC) et/ou ECBU + délivrance ATB 72h et/ou ECBU + test susceptibilité 48h	DCIR
Pathologie des VU		12 mois		codes CIM-10 - Annexes tableau 7	PMSI
Actes chirurgicaux	proches ou en contact des VU	3 mois, 3 - 12 mois		codes CCAM	PMSI & DCIR
diabète				algorithme Cnam	PMSI & DCIR
Immunosuppression	HIV ou sida			algorithme Cnam	PMSI & DCIR
	et/ou Cancer Actif			algorithme Cnam	PMSI & DCIR
	et/ou Traitement			Codes ATC - Annexes tableau 7	DCIR
	et/ou Corticoïdes			Codes ATC - Annexes tableau 7	DCIR
Grossesse	Maternité	Dans les 9 mois qui suivent		algorithme Cnam	PMSI & DCIR
Séjours en USI ^a	durée > 7 j	3 mois			PMSI

^a Pour les infections associées aux soins

Tableau 9. Codes d'identification des facteurs de risque potentiels d'antibiorésistance dans les infections urinaires

	Codes
Antibiotiques ¹ (spectre étroit ou large indiqués avec ou sans *)	
Tétracyclines	J01AA02, J01AA04, J01AA05, J01AA08, J01AA12
Amphenicols	J01BA02
Béta-lactamines et pénicillines	J01CA01, J01CA02, J01CA04, J01CA06, J01CA08, J01CA10, J01CA12, J01CA13, J01CA17, J01CE01*, J01CE02*, J01CE08*, J01CE10*, J01CF02*, J01CF04*, J01CG01, J01CR01, J01CR02, J01CR03, J01CR05
Autres béta-lactamines	J01DB01, J01DB04, J01DB05, J01DB09, J01DC02, J01DC04, J01DC07, J01DD02, J01DD04, J01DD08, J01DD13, J01DE01, J01DF01*, J01DH02, J01DH03, J01DH51, J01DI01, J01DI02, J01DI54
Sulfonamides and triméthoprim	J01EA01, J01EB02, J01EC02, J01EE01
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	J01FA01*, J01FA02*, J01FA03*, J01FA06*, J01FA07*, J01FA09*, J01FA10*, J01FA11*, J01FA15*, J01FF01*, J01FF02*, J01FG01*
Aminoglycosides	J01GA01, J01GB01, J01GB03, J01GB06
Quinolones	J01MA01, J01MA02, J01MA03, J01MA04, J01MA06, J01MA07, J01MA12, J01MA14, J01MB04*, J01MB07*
Association d'antibactériens	J01RA02, J01RA04
Autres antibactériens	J01XA01*, J01XA02*, J01XA04*, J01XB01*, J01XC01, J01XD01, J01XD02, J01XD03, J01XE01*, J01XX01, J01XX04*, J01XX08*, J01XX09*, J01XX11*
Algorithmes d'identification	
Antécédent d'infection urinaire	
Antibiotiques spécifiques des IU ²	3400933652395, 3400937374392, 3400939418261, 3400939423524, 3400939463506, 3400939423692, 3400949879311, 3400939423814, 3400939889115, 3400939889054, 3400939889405, 3400939889344, 3400949879250, 3400933209230, 3400949009824, 3400949000524, 3400949006861, 3400949003501, 3400933282387, 3400933459758, 3400933912482, 3400932982530, 3400930057728, 3400932441396, 3400937993050, 3400959069757, 3400931226208, 3400932964499, 3400955368632, 3400930419045, 3400932180011, 3400936267114, 3400956502929, 3400936133419, 3400936266971, 3400936125483, 3400936267343, 3400936267282, 3400937465335, 3400936125544, 3400936797420, 3400936267053, 3400936747104, 3400933085728, 3400955454830, 3400933089221
Examen cyto bactériologique des urines ³	5201
Antibiogramme ³	0269, 0270
Pathologies des voies urinaires ⁴	A18.1, A54, A54.0-2, A55, A56, A56.0-3, A57-63.8, B90.1, C51-58, C60-60.2, C62-63.9, C64-68.9, D07.1-07.4, D07.6, D28-28.9, D29.0, D29.1, D29.3, D29.7, D30-30.9, D39.7, D39.9, D40, D40.0, D40.7, D40.9, D41-41.9, N04-04.9, N06-06.8, N11, N11.8-11.9, N13-14.4, N15, N15.0, N15.8-16.8, N17-23, N25, N25.8-25.9, N26-30.8, N31-42.9, N45-45.9, N48.1, N49.0-49.1, N50.9, N51.0, N51.8, N70-77.8, N80, N81-82.9, N84, N84.2-84.9, N99, N99.1, N99.5, N99.8-99.9, O23.5, O23.9, O75.3, O85-86.1, O86.3, O04.5, O05.0, O05.5, O06.5, O07.0, O07.5, O90.4, R31-35, R39-39.1
Procédures chirurgicales ⁵	
Sur les voies urinaires	HJEA001, JACA001-002, JACH001-003, JADA001, JAEA002-003, Jafa001-032, JAFc001-008, JAFc010, JAFc019, JAGA001-006, JAGc001, JAGD001, JAGD002, JAGF001-003, JAHA001, JAHB001, JAHc001, JAHH001-002, JAHJ002, JAHJ004-007, JAKD001, JAMA001-002, JAMB001, JANE002, JANE005, JANH001-002, JANJ002, JANM001-002, JAPA001, JAPc018, JAQH003, JASA001, JBCA001, JBFA001-002, JBFC001, JBFE001, JBHE001, JBMA001, JBMC001, JBNE004, JBPE001-002, JBPG001, JBPH001, JBQE001, JBQG001-002, JBQH001-003, JCAD001, JCAE001, JCAF001, JCAH001, JCCA002-003, JCCA005-014, JCCB001, JCCC001-003, JCCC003, JCEA001-0006, JCEC011, JCEE001, JCFA001-010, JCFC001, JCFD001, JCFE001-003, JCFF001, JCGA001-003, JCGC001-003,

	JCGE001-006, JCGG001, JCGH001-005, JCKA001-002, JCKD001, JCKE001-002, JCKH001, JCLD001, JCLE001-004, JCLH001, JCMA001-005, JCND001, JCNE001, JCNE002-004, JCNF001, JCNM001-002, JCPA001-003, JCPC001-002, JCPD001, JCPE001-002, JCQE001-004, JCSA001-005, JDAD001, JDCA001-004, JDCC016, JDCJ001, JDDA002-008, Jddb005, Jddb007, JDDC002, JDFA001-025, JDFC001, JDFC023, JDFE001-003, JDGE001, JDHE001-003, JDJD001-002, DJJE001, JDKD001-002, JDLA001, JDLD001-002, JDLE332, JDLF001, JDMA001-003, JDNE001, JDNM001, JDPA001-002, JDPE001-002, JDQD001-006, JDQD008-009, JDQE001-003, JDQF001-002, JDQH001-003, JDSA001-011, JDSC024, JEAA001, JEAD001, JEAH001, JECA001-002, JECE001, JEEE001, JEFA001-012, JEFE001, JEFE003-005, JEGA002-005, JEGB005, JEJE001-004, JEHD001, JEHE001-002, JEKA002, JEKA005-010, JEKB006, JEKE001, JELA001-004, JELB003, JELD001, JELE001-003, JEMA001-007, JEMA009-023, JENE001, JEP A001, JEP A006-007, JEPD001-002, JEPE001-002, JEPH001, JEQD001, JEQD002, JESA001, JESA003-005, JFFA001-005, JFFA008-09, JFFA011, JFFA013, JFFA016, JFFA018, JFFA019, JFFA022, JGFA005-007, JGFA009, JGFA011, JGFA014, JGFA016, JGFC001, JGFE004, JGFE023, JGFE365, JGHB001-002, JGHD001, JGHJ001-002, JGJB001-003, JGNE171, JGNJ900, JHQB001, JHQP002, JMBA001, JMDA001, JrgA001-004, JRGC001, JRPA001, JRQD001, JRQP001, JRRD001, JZMA002-002, JZQD001
à proximité des voies urinaires	HJMA001, HKEA001, HKMA006, HKPA006, HPQC001, JFFA012, JFFC001, JGFA008, JGFC045, JGQH001, JGQH003, JGQH004, JHAA001-005, JHBA001, JHCA001-002, JHCA004-006, JHDA001, JHEA001-012, JHEP001-002, JHFA001-019, JHFC001, JHGA00-003, JHJA001, JHJB001-003, JHKA002-004, JHLA001-005, JHLB001-002, JHMA001-008, JHMB001, JHNP001, JHPA001-003, JHQH001, JHSA001-002, JHSB001, JJCC002, JJLE001-002, JJQC001, JKBA001, JKFA002, JKFA005-008, JKFA011, JKFA018, JKFA020-021, JKFA023, JKFA025-026, JKFA030-031, JKFA033, JKFD001-002, JKFE001-003, JKGD002, JKGE002, JKND001-004, JKNE001, JKPC001, JKP D002, JKPE001-002, JKPJ001-002, JKQE001-002, JLAD001, JLCA003, JLCA005-009, JLDA002, JLFA001-002, JLFA004, JLFD001-002, JLGD001, JLGE001, JLJA002, JLJB001, JLJD001, JLLD001, JLMA001-005, JLMC001, JLMD001, JLND001-002, JLPA001, JLQE001-002, JLS D001, JMCA001-006, JMEA001-002, JMFA001-010, JMMA001-002, JMMA004-005, JMPA001-005, JMPP001, JMQP001, JZMA001
Immunosuppression	
Traitement immunosuppresseur ¹	L04, L01A, L01B, L01C, L01D, L01X, L03AB, J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE06, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AR01, J05AR02, J05AR04, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12,
Corticoïdes ¹	H02AB01, H02AB02, H02AB04, H02AB06, H02AB07, H02AB08, H02AB09, H02AB10

IU : infections urinaires

¹ Codes ATC : codes anatomique, thérapeutique et chimique

² Codes CIP: code d'identification de présentation

³ Codes NABM : nomenclature des actes de biologie médicale

⁴ Codes CIM-10: classification international des maladies, 10^{ème} révision

⁵ codes CCAM: classification commune des actes médicaux.

Annexe 2 : Algorithmes de la cartographie de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie

Etre diabétique a été défini comme :

- Avoir eu au moins 3 délivrances, à des dates différentes, d'antidiabétique oral ou d'insuline dans les 12 mois
- et /ou avoir une ALD enregistré avec un code CIM-10 de diabète
- et/ou avoir été hospitalisé dans les deux ans avec un code CIM-10 de diabète (DP ou DR)
- et/ou avoir été hospitalisé dans les deux ans avec une complication du diabète (DP ou DR) et avec un code CIM-10 de diabète

Codes de diabète : E10, E11, E12, E13, E14

Codes de complication : G59.0, G63.2, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6, N08.3

Etre atteint du VIH ou du SIDA a été défini comme :

- avoir une ALD enregistrée avec un code CIM-10 d'HIV ou SIDA
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans les deux ans avec un code CIM-10 correspondant au HIV ou au SIDA en DP, DR ou DAS
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans l'année pour un autre diagnostic avec le HIV/SIDA comme complication ou morbidité associée
- et/ou avoir eu au moins 3 délivrances d'au moins un médicament spécifique du traitement du VIH/SIDA dans les 12 mois
- et/ou avoir eu une procédure de laboratoire médical spécifique du traitement du VIH/SIDA dans les 12 mois.

Codes CIM-10 de VIH/SIDA : B20, B21, B22, B23, B24, F02.4, Z21

Codes ATC des médicaments : J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AR01, J05AR02, J05AR04, J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AR10, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12.

Codes des procédures des laboratoires médicaux : 0805, 0806, 4117, 4122

Etre atteint de cancer actif a été défini comme :

- avoir une ALD enregistrée avec un code CIM-10 de cancer
- et/ou avoir été hospitalisé pour un cancer durant les 12 derniers mois (DP ou DR)
- Pour les cancers du sein, seules les femmes ont été sélectionnées : *codes CIM-10* C50 et D05
- Pour les cancers de la prostate, seuls les hommes ont été sélectionnés avec : les codes CIM10 C61 et D07.5 pour les hospitalisations et/ou les hommes ≥ 40 ans avec au moins 3 délivrances de médicaments anti-androgènes

Codes CIM-10 de cancer : Tous les codes commençant par la lettre « C » et de D00 à D09

Codes ATC des médicaments anti-androgènes : L01CD04, L02BX03, L02BX02, L02BB01, L02BB02, L02BB03, L02BB04, L02AE01, L02AE02, L02AE02, L02AE04, G03HA01, L01XX11, L02AA01

Avoir accouché a été défini comme :

- Etre une femme, entre 15 et 45 ans hospitalisée en MCO avec un code GHM (Groupe Homogène de Malade) correspondant à un accouchement ou une césarienne

Codes GHM : 14C03, 14C06, 14C07, 14C08, 14Z09, 14Z10, 14Z11, 14Z12, 14Z13, 14Z14

Etre atteint d'insuffisance cardiaque (IC) a été défini comme :

- avoir une ALD enregistrée avec un code d'IC, de cardiopathie hypertensive ou de cardionéphropathie hypertensive
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans les 3 ans pour IC (DP d'un des RUM)
- et / ou avoir été hospitalisé dans les 3 ans pour une complication aiguë : cardiopathie hypertensive avec IC, cardionéphropathie hypertensive avec IC ou sans précision, foie cardiaque ou œdème pulmonaire avec un code d'IC en DAS ou DR
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans les 12 mois avec une IC comme complication ou morbidité associée
- et/ou être hospitalisé en SSR dans l'année avec une insuffisance cardiaque comme Manifestation Morbide Principale (MMP), Affection Etiologique (AE), ou Diagnostic Associé (DA).

Codes CIM-10 pour l'ALD : I50, I11, I13

Codes CIM-10 d'insuffisance cardiaque : I50

Codes CIM-10 de complication : I11.0, I130, I13.2, I13.9, K76.1, J81

Avoir eu un AVC a été défini comme :

- avoir une ALD enregistrée avec un code de maladie cérébrovasculaire
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans les 3 ans pour maladie cérébrovasculaire (DP d'un des RUM ou DR), à l'exclusion des occlusions et des sténoses des artères cérébrales et précérébrales n'ayant pas entraîné d'infarctus cérébral
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans l'année pour un autre motif, avec une maladie cérébrovasculaire comme complication ou morbidité associée, à l'exclusion des occlusions et des sténoses des artères cérébrales et précérébrales n'ayant pas entraîné d'infarctus cérébral
- et/ou avoir été hospitalisé en SSR dans l'année avec une maladie cérébrovasculaire comme MMP, AE ou DA, à l'exclusion des occlusions et des sténoses des artères cérébrales et précérébrales n'ayant pas entraîné d'infarctus cérébral

Codes pour l'ALD : I60, I61, I62, I63, I64, I67, I68, I69, G81

Codes CIM-10 : I60, I61, I62, I63, I64, I67, I68, I69

Etre atteint de démence a été défini comme :

- Avoir une ALD avec un code de démence
- et/ou avoir reçu au moins 3 délivrances de médicaments de la maladie d'Alzheimer au cours des 12 mois ou entre les 12 et 24^{ème} mois précédents (à différentes dates)
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO pour la maladie d'Alzheimer ou autres démences au cours des 3 dernières années (DP ou DR)
- et/ou avoir été hospitalisé en MCO dans les 12 mois pour tout autre motif, avec une démence comme complication ou morbidité associée (DA, ou DP ou DR d'un des RUM)
- et/ou avoir été hospitalisé en psychiatrie ou SSR pour démence au cours des 3 dernières années (tout diagnostic)
- A l'exclusion de la démence en lien avec l'infection par le VIH et la maladie de Parkinson

Codes CIM-10 : F00, F01, F02, F03, G30, F05.1

Codes ATC : N06DA, N06DX01

Tableau 10. Création des variables composites : Odd ratios bruts et intervalles de confiance à 95% entre la dernière délivrance d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible, par sexe - Régression logistique conditionnelle univariée

	N	Infection communautaires		Infections associées aux soins	
		Hommes OR [IC 95%]	Femmes OR [IC 95%]	Hommes OR [IC 95%]	Femmes OR [IC 95%]
		5 268	7 668	3 170	2 540
<i>Consommation d'antibiotiques</i>					
Nombre de délivrances dans les 12 mois					
0	1		1	1	1
1		1,14 [0,97 - 1,33]	1,13 [0,99 - 1,29]	1,09 [0,88 - 1,34]	1,17 [0,93 - 1,48]
2		1,42 [1,19 - 1,70]	1,44 [1,24 - 1,67]	1,12 [0,91 - 1,39]	1,32 [1,03 - 1,70]
≥3		2,48 [2,15 - 2,87]	2,04 [1,81 - 2,29]	1,87 [1,55 - 2,26]	1,66 [1,36 - 2,03]
Fenêtre d'exposition minimum					
aucune délivrance, ou ≤ 7 jours	1		1	1	1
8 – 90 jours		2,43 [2,12 - 2,79]	2,03 [1,82 - 2,30]	1,70 [1,43 - 2,02]	1,68 [1,39 - 2,04]
> 90 jours		1,00 [0,85 - 1,16]	1,13 [1,00 - 1,28]	0,96 [0,79 - 1,16]	1,11 [0,90 - 1,37]
<i>Affection des voies urinaires - Acte chirurgical</i>					
Acte chirurgical					
Aucun	1		1	1	1
sur les VU		1,46 [1,26 - 1,70]	1,36 [1,13 - 1,65]	1,16 [1,00 - 1,34]	1,63 [1,31 - 2,03]
à proximité des VU		1,20 [0,46 - 3,13]	0,87 [0,60 - 1,26]	0,72 [0,23 - 2,27]	0,78 [0,44 - 1,39]
Délai entre l'acte et le séjour					
Aucun acte	1		1	1	1
≤ 3 mois		1,70 [1,40 - 2,05]	1,27 [0,94 - 1,73]	1,12 [0,96 - 1,31]	1,75 [1,39 - 2,20]
> 3 mois		1,22 [1,00 - 1,50]	1,24 [1,02 - 1,51]	1,28 [0,96 - 1,69]	0,96 [0,66 - 1,37]
<i>Antécédent d'USI dans les 3 mois</i>					
Au moins un passage dans les 3 mois					
Non				1	1
Oui				1,26 [1,05 - 1,51]	1,32 [1,04 - 1,68]

Tableau 11. Odd ratios bruts et intervalles de confiance à 95% entre la biopsie de la prostate et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible - Régressions logistiques conditionnelles univariée et multivariée - Infection communautaire, chez l'homme

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Biopsie de la prostate				
Non	1		1	
Oui	2,55	[1,77 - 3,68]	2,16	[1,47 - 3,18]

Tableau 12. Caractéristiques des patients exclus et inclus pour l'analyse de l'association entre les classes d'antibiotiques et l'acquisition des infections urinaires à bactérie résistantes.

	Infection communautaire								Infection associée aux soins							
	Hommes				Femmes				Hommes				Femmes			
	Exclus		Non Exclus		Exclus		Non Exclus		Exclus		Non Exclus		Exclus		Non Exclus	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
N	1 240		4 028		1 804		5 864		886		2 284		656		1 884	
Age (années)																
Moyenne (ET)	69,6	15,2	71,4	15,2	67,0	20,7	67,9	22,4	72,8	13,1	75,8	12,4	71,9	17,4	75,2	17,3
Médiane (EI)	72,0	21,0	73,0	20,0	72,0	30,0	75,0	33,0	74,0	18,0	78,0	17,0	75	22	80,0	21,0
Diagnostic																
Néphrite tubulo-interstitielle	150	12,10	586	14,55	1018	56,43	3684	63,27	142	16,03	390	17,08	318	48,48	1036	54,99
Pyélonéphrite	6	0,48	40	0,99	32	1,77	152	2,60	6	0,68	14	0,61	24	3,66	42	2,23
Abcès rénal et péri-rénal	22	1,77	88	2,18	56	3,10	216	3,63	26	2,93	52	2,28	22	3,35	56	2,97
Cystite	58	4,68	132	3,28	214	11,86	504	8,19	50	5,64	132	5,78	90	13,72	212	11,25
IU. siège non précisé	280	22,58	774	19,22	438	24,28	1154	19,70	284	32,05	680	29,77	192	29,27	508	26,96
Prostatite	714	57,58	2380	59,09	0	0,00	0	0,00	368	41,53	982	43,99	0	0,00	0	0,00
IU sur matériel	10	0,81	28	0,70	4	0,22	10	0,17	10	1,13	34	1,49	8	1,22	10	0,53
Durant la grossesse	0	0,00	0	0,00	42	2,34	136	1,92	0	0,00	0	0,00	2	0,30	20	1,17
Bactérie																
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	3,71	300	7,45	36	2,00	110	1,88	66	7,45	236	10,33	10	1,52	54	2,87
<i>Escherichia coli</i>	959	76,61	3042	75,52	1422	78,82	5264	89,78	494	55,76	1280	56,04	494	75,30	1518	80,57
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	188	15,16	514	12,76	292	16,19	406	6,92	222	25,06	572	25,04	124	18,90	246	13,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	3,55	120	2,98	32	1,77	54	0,92	76	8,58	128	5,60	12	2,83	42	2,23
<i>Enterococcus</i>	12	0,97	52	1,29	22	1,22	30	0,51	28	3,16	68	2,98	16	2,44	24	1,27
Durée du séjour (CAS)																
< 7 jours	888	71,61	2757	68,45	1193	66,13	3850	66,65	573	64,67	1328	58,14	392	59,76	1036	54,99
7 - 30 jours	343	27,66	2135	30,66	600	33,26	1971	33,61	303	34,20	914	40,02	256	39,02	826	43,84
> 30 jours	9	0,73	36	0,89	11	0,61	43	0,73	10	1,13	42	1,84	8	1,22	22	1,17

Tableau 13. Odd ratios et intervalles de confiance à 95% entre la classe d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire causée par une bactérie résistante en comparaison avec une bactérie sensible, par sexe - Régression logistique conditionnelle univariée

	N	Infection communautaires		Infections associées aux soins	
		Hommes OR [CI 95%]	Femmes OR [CI 95%]	Hommes OR [CI 95%]	Femmes OR [CI 95%]
		5 268	7 668	3 170	2 540
<i>Classe d'antibiotiques</i>					
Aucun antibiotique	1		1	1	1
Pénicilline à LS	1,22 [1,01 - 1,49]		1,41 [1,19 - 1,66]	1,08 [0,85 - 1,38]	1,23 [0,93 - 1,62]
Sulfamides	3,30 [1,87 - 5,83]		1,41 [0,87 - 2,26]	1,41 [0,86 - 2,30]	1,07 [0,60 - 1,92]
Céphalosporines	2,65 [1,83 - 3,82]		2,07 [1,62 - 2,66]	2,38 [1,55 - 3,65]	1,72 [1,13 - 2,62]
Macrolides	0,99 [0,65 - 1,52]		1,15 [0,82 - 1,62]	0,66 [0,38 - 1,13]	1,22 [0,66 - 2,26]
Quinolones	3,63 [2,76 - 4,77]		2,70 [2,04 - 3,57]	2,48 [1,77 - 3,47]	2,85 [1,78 - 4,55]
Autres antibiotiques	3,23 [1,85 - 5,64]		1,48 [1,15 - 1,89]	2,60 [1,27 - 5,34]	0,72 [0,43 - 1,23]
Céphalosporines et PLS	3,31 [1,78 - 6,15]		2,97 [1,78 - 4,97]	3,66 [1,41 - 9,53]	3,71 [1,45 - 9,52]
Quinolones et PLS	5,37 [3,23 - 8,93]		3,75 [2,09 - 6,73]	5,96 [3,11 - 11,40]	1,05 [0,82 - 2,75]
Quinolones et céphalosporines	6,24 [3,39 - 11,49]		3,75 [2,09 - 6,73]	2,80 [1,30 - 6,00]	1,06 [0,42 - 2,68]

LS : Large spectre ; PLS : Pénicilline à large spectre

Tableau 14. Nombre d'antibiotiques délivrés dans les 3 mois, en moyenne

	Infections communautaires				IAS			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
<i>Classe d'antibiotiques</i>								
Pénicilline à LS	1,18	0,51	1,15	0,44	1,24	0,59	1,22	0,52
Sulfamides	1,45	0,71	1,51	0,75	1,47	0,76	1,40	0,74
Céphalosporines	1,24	0,51	1,17	0,46	1,17	0,42	1,28	0,60
Macrolides	1,23	0,51	1,16	0,41	1,17	0,31	1,25	0,53
Quinolones	1,26	0,53	1,19	0,51	1,27	0,56	1,13	0,37
Autres antibiotiques	1,74	1,21	1,42	0,79	1,20	0,47	1,42	0,78
Céphalosporines et PLS	2,58	0,63	2,41	0,72	2,43	0,73	2,65	1,29
Quinolones et PLS	2,48	0,86	2,61	0,89	2,56	0,87	2,52	0,89
Quinolones et céphalosporines	2,64	0,71	2,48	0,83	2,63	1,08	2,50	0,86

LS : large spectre ; PLS : Pénicilline à large spectre

Lorsque deux antibiotiques ont été délivrés dans les 3 mois, chaque antibiotique compte pour 1 délivrance, même si les deux antibiotiques ont été délivrés en même temps. Le nombre minimum de délivrance dans ces cas est 2.

Tableau 15. Résultats des analyses de sensibilité

Dans ces analyses, les antécédents d'hospitalisation avec infection sont pris en compte dans la consommation d'antibiotiques.

Tableau 15a. Fréquence de consommation d'antibiotiques - Infections communautaires

	Sans prendre en compte les hospitalisations		En prenant en compte les hospitalisations	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
N	5 268	7 668	5 268	7 668
Nombre de délivrances dans les 12 mois				
0	1 556 (29,54%)	2 223 (28,99%)	1 527 (28,99%)	2 196 (28,64%)
1	1 126 (21,39%)	1 610 (21,00%)	1 120 (21,26%)	1 602 (20,89%)
2	770 (14,62%)	1 113 (14,51%)	769 (14,60%)	1 127 (14,70%)
>=3	1 815 (34,45%)	2 722 (35,50%)	1 892 (35,16%)	2 743 (35,77%)
Nombre de délivrances dans les 3 mois				
0	2 986 (56,68%)	4 497 (58,65%)	2 986 (56,68%)	4 497 (58,65%)
1	1 215 (23,06%)	1 775 (23,15%)	1 215 (23,06%)	1 775 (23,15%)
2	552 (10,48%)	732 (9,55%)	552 (10,48%)	732 (9,55%)
>=3	515 (9,78%)	664 (8,66%)	515 (9,78%)	664 (8,66%)

Tableau 15b. Fréquence de consommation d'antibiotiques - Infections associées aux soins

	Sans prendre en compte les hospitalisations		En prenant en compte les hospitalisations	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
N	3 170	2 540	3 170	2 540
Nombre de délivrances dans les 12 mois				
0	830 (26,18%)	699 (27,52%)	722 (22,78%)	628 (46,52%)
1	647 (20,41%)	498 (19,61%)	636 (20,06%)	489 (19,25%)
2	528 (16,66%)	392 (15,43%)	535 (16,88%)	394 (15,51%)
>=3	1 165 (36,75%)	951 (37,44%)	1 277 (40,28%)	1 029 (40,62%)
Nombre de délivrances dans les 3 mois				
0	1 619 (51,07%)	1 404 (55,28%)	1 454 (45,87%)	1 268 (46,58%)
1	821 (25,90%)	596 (23,46%)	826 (26,06%)	623 (24,53%)
2	419 (13,22%)	281 (11,96%)	475 (14,98%)	313 (12,32%)
>=3	311 (9,81%)	259 (10,20%)	415 (13,09%)	336 (13,23%)

Tableau 15c. Odd ratios bruts et intervalles de confiance à 95% entre la dernière délivrance d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire cause par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible, par sexe - Régression logistique conditionnelle univariée

	Infection communautaires		Infections associées aux soins	
	Hommes N(%)	Femmes N(%)	Hommes N(%)	Femmes N(%)
N	5 268	7 668	3 170	2 540
Nombre de délivrances dans les 12 mois				
0	1	1	1	1
1	1,14 [0,98 – 1,34]	1,11 [0,97 – 1,30]	1,04 [0,84 – 1,29]	1,21 [0,95 – 1,53]
2	1,42 [1,19 – 1,70]	1,42 [1,23 – 1,64]	1,07 [0,86 – 1,34]	1,45 [1,12 – 1,87]
>=3	2,46 [2,12 – 2,84]	2,02 [1,79 – 2,27]	1,77 [1,46 – 2,14]	1,70 [1,39 – 2,09]
Nombre de délivrance dans les 3 mois				
0	1	1	1	1
1	1,77 [1,53 – 2,05]	1,59 [1,41 – 1,78]	1,32 [1,11 – 1,57]	1,52 [1,26 – 1,85]
2	2,61 [2,16 – 3,17]	1,91 [1,63 – 2,23]	1,69 [1,37 – 2,10]	1,44 [1,12 – 1,84]
>=3	4,26 [3,47 – 5,24]	3,07 [2,58 – 3,66]	2,68 [2,11 – 3,41]	2,22 [1,72 – 2,86]

Tableau 15d. Odd ratios ajustés et intervalles de confiance à 95% entre la dernière délivrance d'antibiotique et l'acquisition d'une infection urinaire cause par une bactérie résistante en comparaison avec une sensible, par sexe - Infection associée aux soins - Régression logistique conditionnelle multivariée

Les résultats concernant les infections communautaires ne sont pas présentés, car ils sont identiques aux résultats de consommation d'antibiotiques en ville, les patients avec une infection communautaire n'ayant pas été hospitalisés dans les 3 mois.

		Infection associée aux soins	
		Hommes	Femmes
		OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
	N	3 170	2 540
<i>Consommation d'antibiotiques</i>			
Nombre de délivrance dans les 3 mois			
	0	1	1
	1	1,29 [1,08 - 1,56]	1,43 [1,17 - 1,74]
	2	1,64 [1,31 - 2,06]	1,41 [1,09 - 1,82]
	≥ 3	2,56 [1,98 - 3,31]	1,79 [1,41 - 2,33]
<i>Affection des voies urinaires</i>			
	Non	1	1
	Oui	1,26 [1,04 - 1,52]	0,80 [0,60 - 1,06]
Infections urinaires récurrentes			
	Non	1	1
	Oui	1,11 [0,93 - 1,32]	1,08 [0,82 - 1,42]
Actes sur les voies urinaires dans les trois mois			
	Non	1	1
	Oui	0,88 [0,73 - 1,05]	2,06 [1,55 - 2,72]
<i>Passage en USI dans les 3 mois</i>			
Durée du plus long séjour			
	Aucun séjour, ou séjour ≤ 7 jours	1	1
	> 7 jours	1,75 [1,21 - 2,54]	1,38 [0,78 - 2,43]

USI : unité de soins intensifs

Tableau 16. Codes CIM-10 et CCAM d'identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse de hanche et de genou

	Codes conservés	Retraits	Ajouts
IOA ¹	M000, M009, M013, M860, M861, M862, M868, M869, M001, M002, M008	M863, M864, M865, M866, M900, M902, M010, M011, M012, M016, M130, M1315, M1316, M138, M1395, M1396, M2515, M2516	M0000, M0005, M0006, M0009, M0015, M0016, M0019, M0025, M0026, M0029, M0085, M0086, M0089, M0090, M0095, M0096, M0099, M0130, M0135, M0136, M0139, M0185, M0186, M0189, M86, M8600, M8605, M8609, M8610, M8615, M8619, M8620, M8625, M8629, M8680, M8685, M8689, M8690, M8695, M8699
Sepsis ¹	A410, A411, A412, A414, A418, A419, L024, R572, R650, R651, A040, A041, A042, A043, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A413, A415	L022, A040, A041, A042, A043, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A413, A415, L980, A021, A022, A028, A03, A180, A218, A23, A27, A28, A318, A319, A392, A393, A394, A398, A399, A41, A427, A428, A429, A438, A439, A448, A449, A488, A49, A539, A544, A749, B377, B378, B379, B49, B99, L980	
Sur matériel ¹	T814, T845, T846, T847	T813, T818, T848, T849, T840, T841, T842, T843, T844, Z470	
Chirurgie ²	NEFA003, NEFA004, NEJA001, NEJA002, NEJA004, NEJB001, NEJC001, NFFA004, NFFA005, NFFA006, NFFC001, NFFC002, NFJA001, NFJA002, NFJC001, NFJC002, NZJB001, NEJA003, NEQC001, NFQC001, NAHA001, NAHA002, NAHB001, NEHA001, NEHA002, ZHA001, NZHB001, NZHB002, NZHH001, NZHH002, NZHH003, NZHH004	NEFC001, NELA001, NELA002, NFLA001, NFLA002	NEGA001, NEGA001-01, NEGA001-02, NEGA002, NEGA002-01, NEGA002-02, NEGA003, NEGA003-01, NEGA003-02, NEGA004, NEGA004-01, NEGA004-02, NEGA005, EGA005-01, NEGA005-02, NEKA001, NEKA001-01, NEKA001-02, NEKA002, NEKA002-01, NEKA002-02, NEKA003, NEKA003-01, NEKA003-02, NEKA004, NEKA004-01, NEKA004-02, NEKA005, NEKA005-01, NEKA005-02, NEKA006, NEKA006-01, NEKA006-02, NEKA007, NEKA007-01, NEKA007-02, NEKA008, NEKA008-01, NEKA008-02, NEKA009, NEKA009-01, NEKA009-02, NEKA022, NEKA022-01, NEKA022-02, NFGA001, NFGA001-01, NFGA001-02, NFGA002, FGA002-01, NFGA002-02, NFKA001, NFKA001-01, NFKA001-02, NFKA002, NFKA002-01, NFKA002-02, NFKA003, NFKA003-01, NFKA003-02, NFKA004, NFKA004-01, NFKA004-02, NFKA005, NFKA005-01, NFKA005-02

Tableau 16 (suite). Codes CIM-10 et CCAM d'identification des infections ostéo-articulaires sur prothèse de hanche et de genou

	Codes conservés	Retraits	Ajouts
Pose de prothèse primaire ²	NEKA010, NEKA011, NEKA012, NEKA013, NEKA014, NEKA015, NEKA016, NEKA017, NEKA018, NEKA019, NEKA020, NEKA021, NEMA018, NFKA006, NFKA007, NFKA008, NFKA009, NFMA013		NEKA010-01, NEKA010-02, NEKA011-01, NEKA011-02, NEKA012-02, NEKA014-01, NEKA013-01, NEKA013-02, NEKA014-01, NEKA014-02, NEKA015-01, NEKA015-02, NEKA016-01, NEKA016-02, NEKA017-01, NEKA017-02, NEKA018-01, NEKA018-02, NEKA019-01, NEKA019-02, NEKA020-01, NEKA020-02, NEKA021-01, NEKA021-02, NFKA006-01, NFKA006-02, NFKA007-01, NFKA007-02, NFKA008-01, NFKA008-02, NFKA009-01, NFKA009-02, NFMA006, NFMA006-1, NFMA006-02

IOA : infection ostéo-articulaire

¹ Codes CIM-10 : classification international des maladies, 10^{ème} révision

² Codes CCAM : classification commune des actes médicaux.

Tableau 17. Codes d'identification des professionnels exécutant les soins sélectionnés pour la construction des parcours de soins.

Etat	Type de soins	Code du professionnel exécutant
GENE	Médecine générale	01, 22, 23
INF	Infirmier	24
SPE	Masseur-kinésithérapeute	26
SPE	Laboratoire et radiologie	30, 39, 06
SPE	Rhumatologie	14
SPE	Médecine physique et de réadaptation	31
SPE	Chirurgie	41, 04
SPE	Médecine des maladies infectieuses et tropicales	81

Tableau 18. Liste des CRIOAC - 2014, 2015, 2016

Statut	Etablissement	Finess géographique	Finess juridique
Interrégion Sud-ouest			
Coordinateur	CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil	310783048	310783055
Correspondant	CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin	330781196	
Correspondant	CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren	870000015	870000064
Interrégion Nord et Nord-ouest			
Coordinateur	CHU de Lille, Hôpital Roger Salengro	590780193	
	CH Gustave Dron de Tourcoing	590804696	
Correspondant	CHU de Caen	140000100	
Correspondant	CHU Amiens Picardie	800000044	
Interrégion Sud-Est			
Coordinateur	Hospices civils de Lyon	690781810	
Correspondant	CHU de Clermont Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied	630780989	
Correspondant	CHU de Grenoble, Hôpital Nord-Hôpital Sud	380780080	
Interrégion Sud-Méditerranée			
Coordinateur	AP-HM	130786049	130783236
Correspondant	CHU de Nice, Hôpital de l'Archet 2	060789195	060785011
Interrégion Est			
Coordinateur	CHRU de Nancy	540023264	540000163
Correspondant	CHU de Besançon Hôpital Minjoz	250000015	
Correspondant	Hôpitaux universitaires de Strasbourg	670780055	
Ile-de-France			
Coordinateur	AP-HP Hôpital Ambroise Paré	750712184	920100013
Coordinateur	Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon	750006728	750150237
Correspondant	CH de Versailles André Mignot	780110078	780800256
Correspondant	AP-HP Hôpital Lariboisière	750712184	750100042
Ouest - coordonné par le CHU de Rennes			
Coordinateur	CHU de Rennes	350005179	350000741
Correspondant	CHU d'Angers	490000031	
Correspondant	CHU de Brest	290000017	
Ouest - coordonné par le CHU de Tours			
Coordinateur	CHU de Tours, Hôpital Trousseau	370000481	370004467
Correspondant	CHU de Nantes	440000289	
Correspondant	CHU de Poitiers Hôpital La Milétrie	860014208	860000223

Titre : Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé

Mots clés : Antibiorésistance, SNDS, Fardeau, Parcours de soins, Facteurs de risques

Résumé : L'usage non maîtrisé des antibiotiques au cours des dernières années a conduit à une augmentation importante de l'antibiorésistance, rendant les infections plus difficiles à traiter.

Cette thèse a pour objectif de mesurer l'impact épidémiologique de l'antibiorésistance en s'appuyant sur le système national des données de santé (SNDS). En premier lieu, une évaluation du poids de celle-ci à l'hôpital a été effectuée. Il a été estimé qu'en 2016, 140 000 infections étaient dues à une bactérie résistante aux antibiotiques, soit 2,52 hospitalisations pour 1 000 jours-patients.

Par la suite, les facteurs de risque de présenter une infection à bactérie résistante ont été recherchés, dans le cadre des infections urinaires hospitalisées, à l'aide d'une analyse cas-témoins appariée.

Les trois mois précédant l'hospitalisation sont ressortis comme déterminants sur l'acquisition d'une infection résistante, avec comme exposition à risque : la consommation d'antibiotiques à large spectre, les actes invasifs sur les voies urinaires, et les séjours prolongés en unité de soins intensifs. Enfin, les retentissements de la résistance à court et long termes ont été étudiés, à travers les parcours de soins des patients ayant eu une infection ostéo-articulaire sur prothèse. Une analyse de séquence a conduit à identifier 7 parcours types, puis une analyse multinomiale a comparé l'impact de la résistance sur ces parcours : l'augmentation du risque de décès et de consommation de soins en ville, en comparaison avec un retour à domicile avec peu de soins.

Title : Bacterial resistance to antibiotics, contribution of the national health data system

Keywords : Antimicrobial resistance, claims database, SNDS, Burden, Care pathway

Abstract: The massive use of antibiotics has led to a significant increase of bacterial resistance to these drugs, making infections more difficult to treat. This thesis aims to analyze and measure the epidemiological impact of bacterial resistance to antibiotics based on the French national medico-administrative databases of health insurance (SNDS). First, an assessment of antimicrobial resistance in France was carried out. It was estimated that resistant bacteria caused 140 000 infections in 2016, resulting in a 12% resistance rate, and 2.52 hospitalizations for 1 000 patient-days.

Then, risk factors for the acquisition of resistant organisms were examined in the context of hospitalized urinary tract infections.

A matched case-control analysis was conducted. It point out the critical window of 3 months before the hospitalization of interest, the impact of broad-spectrum antibiotic consumption, urological procedures and long intensive care unit stays on antibiotic resistance. Finally, the repercussion of antibiotic resistance were studied, by comparing the care pathways following an hip or knee prosthesis infection. A sequence analysis was conducted and 7 typical care pathways were provided. A multinomial logistic regression allowed to compare the effect of resistance on these pathways: an increased risk of death and community healthcare consumption compared to coming back home with little care.