



HAL
open science

Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives

Mehdi Benjamin Touat

► To cite this version:

Mehdi Benjamin Touat. Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives. Maladies infectieuses. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASV005 . tel-02896665

HAL Id: tel-02896665

<https://theses.hal.science/tel-02896665>

Submitted on 10 Jul 2020

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.

Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 de Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique — Sciences Économiques
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 22 janvier 2020, par

Mehdi Benjamin Touat

Composition du Jury

Jean-Louis Gaillard PU-PH, UVSQ (Paris Saclay)	Président
Antoine Duclos PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur & Examineur
Lise Rochaix PU, Université Paris 1 — Panthéon Sorbonne	Rapporteur & Examineur
Thomas Barnier PU, Érudite Université Paris-Est Créteil	Examineur
Pierre-Marie Roger PU-PH, Université Nice-Sophia Antipolis	Examineur
Laurence Watier CR Inserm, UVSQ (Paris Saclay)	Directeur de thèse
Grégoire de Lagasnerie PhD, LIEPP – Science Politique	Co-Encadrant

Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°570 de Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique — Sciences Économiques

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 22 janvier 2020, par

Mehdi Benjamin Touat

Composition du Jury :

Jean-Louis Gaillard PU-PH, UVSQ (Paris Saclay)	Président
Antoine Duclos PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur
Lise Rochaix PU, Université Paris 1— Panthéon Sorbonne	Rapporteur
Thomas Barnay PU, Érudite Université Paris-Est Créteil	Examineur
Pierre-Marie Roger PU-PH, Université Nice-Sophia Antipolis	Examineur
Laurence Watier CR Inserm, UVSQ (Paris Saclay)	Directeur de thèse
Grégoire de Lagasnerie PhD, LIEPP — Institut d'études politiques	Co-encadrant

Remerciements

La partie des remerciements est peut-être la plus difficile à écrire, car elle signale le point final de cette thèse et de trois ans d'étude. Dans cette nouvelle étape de ma vie, j'aimerais remercier toutes ces personnes qui m'ont inspiré, soutenu et guidé.

Je remercie tout d'abord Anne Perillat, la Direction Générale de la Santé et le Ministère des Solidarités et de la Santé qui ont soutenu le projet PhiBRA et cette thèse. L'écoute bienveillante de Mme Perillat lors des réunions a été motrice pour la réalisation de mes travaux.

J'exprime mes plus sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury pour avoir pris le temps de lire et d'évaluer ce travail. Je remercie particulièrement Madame Lise Rochaix et Monsieur Antoine Duclos d'avoir accepté d'être rapporteurs et pour leurs remarques pertinentes.

Je souhaiterais aussi remercier Mehdi Gabbas et toute l'équipe DEMEX/MOISE de la CNAM qui ont fourni l'extraction du SNDS sur laquelle s'appuie cette thèse. Merci pour votre patience et votre professionnalisme malgré mes innombrables messages.

Je suis reconnaissant envers le Professeur Didier Guillemot pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Vos précieux conseils résonnent encore dans mon esprit.

À ma directrice de thèse, Laurence Watier, j'adresse mon profond respect et toute ma gratitude. Son encadrement et ses conseils sont allés au-delà de ce à quoi on pourrait s'attendre d'un directeur de thèse. Sa jovialité a été communicative et encourageante et m'a permis d'aller au bout de ces trois ans. Laurence a eu une disponibilité infinie autant professionnellement qu'humainement. Je lui dois mes maigres compétences de recherche, mais surtout elle est le modèle de probité et de rigueur scientifique vers lequel je voudrais tendre. Je dois énormément à son implication et à son enseignement. Pour son soutien et sa confiance, merci.

Je tiens également à remercier Grégoire de Lagasnerie pour sa hauteur de vue, ses conseils et la relecture de ce manuscrit. Son soutien et ses encouragements ont été indispensables tout au long de cette thèse.

Je remercie également le Dr Philippe Tuppin, dont les conseils, le soutien et l'assistance sont allés au-delà de son devoir. Sa connaissance du SNDS a été indispensable à cette thèse et sans son implication, ce manuscrit serait tout autre. Son humour m'a laissé de chaleureux souvenirs des réunions de travail, et ses idées m'ont inspiré et marqué. À Philippe, j'adresse toute mon admiration, et c'est un honneur d'avoir pu travailler à ses côtés.

Je tiens à remercier le Professeur Christian Brun-Buisson pour ses conseils avisés, son savoir infini et sa patience face à mes erreurs. Ses corrections m'ont permis d'améliorer ce travail, et ses connaissances médicales ont été essentielles dans ce projet.

À Marion Opatowski, je dois le fondement même de cette thèse. Sans son algorithme, je n'aurais pu écrire une seule lettre de ce manuscrit. Mais au-delà de l'aspect professionnel, je tiens à la remercier pour avoir partagé les moments de joies et de doutes au jour le jour. Marion a toujours été de bon conseil et d'une aide indéfectible. Je lui adresse toute mon amitié et j'espère un jour lui rendre la pareille.

À toute l'équipe PhiBRA, Professeur Jérôme Salomon et Kristel Cosker, merci pour leurs lectures et leurs judicieux conseils.

Je ne peux oublier toute l'équipe du B2PHI, c'était une chance de pouvoir travailler parmi vous. Je remercie Lulla pour ses conseils avisés, Audrey et Mélanie pour les rires et pour avoir rendu l'ambiance à Montigny chaleureuse et gaie, Felix pour ses cours de soutien, Jeanne et Annick pour les débats et leurs cultures, David pour ses corrections en anglais, Julien et Laura pour les bons moments partagés. Merci à toute l'équipe du laboratoire présente et passée : Bich-Tram, Anne, Jonathan, Rania, Lison, Rémy, Élisabeth, Armiya, Marie, Barbara, Mathilde, Solen....

Merci à l'équipe de Villejuif de nous avoir accueillis une fois par mois, Pascale Tubert-Bitter, Ismaïl, Sylvie, Émeline...

Merci à tous les amis de m'avoir soutenu pendant trois ans : à ceux que j'ai rencontrés pendant cette thèse : Panayotis, Moussa ; à ceux qui m'ont subi depuis longtemps : Bérengère, Rémi, Nico, Alexia, Édouard, Timothée, Charlotte, Élodie et enfin à ceux qui ne me comprennent que trop bien, Maxime et Aurore.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans ma famille. Merci d'être là, en toute occasion, dans les rires et les pleurs. À mes parents à qui je dois tout. À mon frère et ma sœur toujours présents. À mon neveu et ma future nièce.

Enfin à Nono, pour toutes ces choses qui n'ont pas de mots.

Productions scientifiques

Article publié

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. doi.org : 10.1007/s40258-018-0451-1

Article soumis

Overview of 1-year follow-up outcomes for patients with AMR infection

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

Autres productions scientifiques en lien avec la thèse

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

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

Epidemiol Infect. 2019 Jan;147:e144. doi: 10.1017/S0950268819000402.

Conférences

Communications affichées

A Payer perspective of the Hospital inpatient additional care costs of antimicrobial resistance in France: a matched case-control study, ISPOR Europe, Barcelonne, 10-14 novembre 2018
Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, Tuppin P, de Lagasnerie G, Watier L.

A Payer perspective of the Hospital inpatient additional care costs of antimicrobial resistance in France: a matched case-control study, “Le SNDS pour la recherche en santé”, Rennes, 24-25 juin 2019

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

Communications orales

Le coût hospitalier de l’antibiorésistance à partir du PMSI selon la perspective de l’Assurance Maladie. Journée des Économistes de la Santé Français, Paris, 6 et 7 décembre 2018

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

Le coût hospitalier de l'antibiorésistance à partir du PMSI selon la perspective de l'Assurance Maladie. Journées EMOIS, Nancy, 14 – 15 mars 2019
Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, Tuppin P, de Lagasnerie G, Watier L.

Table des matières

Remerciements	4
Productions scientifiques.....	6
Table des matières	8
Listes des figures	11
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations	14
PARTIE 1. INTRODUCTION.....	18
1.1 Poids épidémiologique des infections à germes antibiorésistants	19
1.2 Contexte de la politique de santé publique	26
1.3 Rappel de la littérature : Évaluation économique de l’antibiorésistance	27
1.4 Objectif de la thèse	31
PARTIE 2. BASES DE DONNÉES	33
2.1 SNDS (Système National des Données de Santé).....	33
2.1.1 DCIR : Datamart Consommation Inter Régimes	34
2.1.2 PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d’information.....	35
2.1.3 Données économiques dans le SNDS	37
2.2 Constitution de la base de données d’étude: Programme PhiBRA: Public health impact of bacterial resistance to antibiotics	38
2.2.1 Population d’étude.....	39
2.2.2 Identification des germes d’intérêt.....	40
2.2.3 Identification de la résistance aux antibiotiques.....	40
2.2.4 Algorithme de sélection des séjours infectieux résistants – D’après Opatowski <i>et al.</i>	41
2.2.5 Analyses statistiques	43
PARTIE 3. COÛT HOSPITALIER DE L’ANTIBIORÉSISTANCE	44
3.1 Introduction	44
3.1.1 Objectif de l’étude	44
3.2 Méthode.....	44
3.2.1 Population d’étude.....	44
3.2.2 Sélection et construction des variables.....	47
3.2.3 Sélection des dépenses hospitalières	48
3.2.4 Estimation du coût moyen de l’antibiorésistance.....	48

3.2.5 Analyses	50
3.3 Résultats	51
3.3.1 Description des variables d'appariement	51
3.3.2 Évaluation de l'état de santé des cas et des témoins	53
3.3.3 Description de la durée de séjour et de la dépense par séjour	53
3.3.4 Consommation des soins hospitaliers attribuable à l'antibiorésistance	55
3.3.5 Extrapolation des résultats issus de l'appariement à l'ensemble des patients avec infection.....	62
3.4 Discussion	62
3.4.1 Justification de la méthodologie employée	65
3.4.2 Limites de l'étude.....	67
3.4.3 Atouts et implications.....	68
PARTIE 4. CONSOMMATION DE SOINS APRÈS HOSPITALISATION POUR INFECTION	71
4.1 Introduction	71
4.2 Objectif de l'étude	73
4.3 Méthode : Sélection de la population et des variables d'intérêt.....	73
4.3.1 Population d'étude.....	73
4.3.2 Variables de suivis des patients.....	76
4.3.3 Les sous-groupes de population d'analyses	76
4.4 Description des 3 échantillons d'intérêt	79
4.4.1 Échantillon global	79
4.4.2 Échantillon des cas hospitalisés	82
4.4.3 Échantillon ambulatoire	84
4.5 Description des trajectoires de soins hospitaliers et ambulatoires	86
4.5.1 Méthode : Description des trajectoires de soins hospitaliers et visualisation des données.....	86
4.5.2 Méthode : Estimation du surcoût ambulatoire induit par l'antibiorésistance.....	92
4.6 Résultats : Trajectoires de soins	94
4.6.1 Description des caractéristiques des cas extrapolés	95
4.6.2 Analyse de séquence	98
<i>Description de l'ensemble des trajectoires de soins</i>	<i>98</i>
<i>Catégorisation des trajectoires de soins</i>	<i>99</i>
4.6.3 Surcoût ambulatoire post-hospitalisation après épisode infectieux	108
<i>Analyses univariées : Dépense ambulatoire totale</i>	<i>110</i>
<i>Analyses multivariées : Dépense ambulatoire totale</i>	<i>111</i>

<i>Résultats d'intérêt : Dépense ambulatoire totale</i>	111
4.7 Discussion des descriptions des trajectoires de soins et de la consommation ambulatoire	114
4.8 Méthode : Consommation hospitalière post-hospitalisation	118
4.8.1 Durée d'hospitalisation post-hospitalisation	118
4.8.2 Dépense hospitalière post-hospitalisation	119
4.9 Résultats de la consommation hospitalière post-hospitalisation	122
4.9.1 Nombre de journées supplémentaires induit par la résistance, par activité hospitalière	122
<i>Description du nombre de journées d'hospitalisation</i>	122
<i>Analyses univariées</i>	124
<i>Analyses multivariées</i>	129
<i>Résultats d'intérêt</i>	134
4.9.2 Surcoût hospitalier après sortie d'hôpital pour infection, par activité hospitalière	136
<i>Description de la dépense hospitalière</i>	136
<i>Analyses univariées</i>	138
<i>Analyses multivariées</i>	143
<i>Résultats d'intérêt</i>	148
4.10 Discussion de l'analyse sur la consommation hospitalière	148
PARTIE 5. DISCUSSION GENERALE	152
5.1 Principaux résultats	152
5.2 Intérêts et limites du SNDS	155
5.3 Limites et perspectives	157
CONCLUSION	159
Annexes	160
BIBLIOGRAPHIE	167

Listes des figures

Figure 1.1 : Distribution de la résistance des <i>E. coli</i> d'après les données d'EARS-Net en Europe, 2017	21
Figure 1.2 Distribution de la résistance des <i>K. pneumoniae</i> d'après les données d'EARS-Net en Europe, 2017	22
Figure 1.3 Densité d'incidence hospitalière du <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) et des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) entre 2002 et 2016.....	24
Figure 1.4 Fardeau épidémiologique de l'antibiorésistance estimé en DALYs pour 100 000 habitants en Europe.....	25
Figure 2.1 Constitution de la cohorte PhiBRA et de la collecte des données à partir du SNDS	39
Figure 2.2 Sélection des séjours avec codes de résistances (cas) et sans code de résistance (témoins) avec une infection et une bactérie identifiée	46
Figure 3.1 Comparaison des effectifs et du coût moyen de l'antibiorésistance par catégorie d'infections	55
Figure 4.1 Sélection des cas et des témoins avec une infection incidente	75
Figure 4.2 Constitution des 3 sous-groupes de population d'analyses : échantillon global, échantillon des cas hospitalisés et échantillon ambulatoire.....	78
Figure 4.3 Solution 1 : Schématisation du nombre minimal d'opérations à effectuer pour transformer la trajectoire du patient A en patient B.....	88
Figure 4.4 Solution 1 : Matrice représentant le calcul de distance entre les deux trajectoires des patients A et B.....	88
Figure 4.5 Solution 2 : Matrice représentant le calcul de distance entre les deux trajectoires des patients A et B.....	89
Figure 4.6 Solution 3 : Matrice représentant le calcul de distance entre les deux trajectoires des patients A et B.....	89
Figure 4.7 Résultats de l'extrapolation de la proportion des cas dans la population avec infections incidentes, mais sans germe identifié.....	97
Figure 4.8 Chronogramme des patients avec antibiorésistance avec au moins une hospitalisation lors du suivi.....	99
Figure 4.9 Chronogramme des 5 trajectoires de soins des patients avec antibiorésistance issues de l'analyse de séquence.....	101
Figure 4.10 Dépense ambulatoire totale moyenne par mois dans les groupes cas et témoins.....	109
Figure 4.11 Pourcentage de patients non-consommant au cours de la période de suivi chez les cas et les témoins	109

Liste des tableaux

Tableau 1.1 Bactéries résistantes en fonction de leur degré de priorité pour la recherche et développement pharmaceutique — OMS 2018.....	19
Tableau 2.1 Listes des codes de résistances aux antibiotiques inscrits dans la liste des comorbidités associées (CMA).....	41
Tableau 3.1 Caractéristiques des cas et témoins appariés.....	52
Tableau 3.2 Caractéristiques des cas non-appariés.....	52
Tableau 3.3 Caractéristiques cliniques des patients et caractéristiques économiques des séjours appariés dans les 2 groupes d'étude.....	54
Tableau 3.4 Caractéristiques cliniques des patients et caractéristiques économiques des séjours non appariés avec résistance aux antibiotiques.....	54
Tableau 3.5 Coût additionnel moyen par séjour, en euro (résultats de l'appariement 1 : 1)....	57
Tableau 3.6 Nombre de journées supplémentaires moyen par séjour, en euro (résultats de l'appariement 1 : 1).....	57
Tableau 3.7 Moyenne du coût de la journée d'hospitalisation pour la prise en charge des patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins), en euro par jour.....	58
Tableau 3.8 Coût additionnel par les trois sites d'infection les plus fréquents ainsi que la bactériémie pour les trois principaux couples germe — résistance.....	60
Tableau 3.9 Journées supplémentaires par les trois sites d'infection les plus fréquents ainsi que la bactériémie pour les trois principaux couples germe/ résistance.....	61
Tableau 4.1 Caractéristiques des patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins) de l'échantillon global.....	81
Tableau 4.2 Caractéristiques des patients avec antibiorésistance (cas) réhospitalisés au cours de l'année de suivi.....	83
Tableau 4.3 Caractéristiques des patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins) de l'échantillon ambulatoire.....	85
Tableau 4.4 Trajectoire de soins sur 3 jours des patients A et B.....	87
Tableau 4.5 Caractéristiques des patients avec une infection incidente à germes antibiorésistants, estimés à partir de l'extrapolation et de l'échantillon d'analyse.....	96
Tableau 4.6 Caractéristiques individuelles et de l'infection des cas dans chacune des 5 classes de trajectoire.....	104
Tableau 4.7 Ressources consommées en termes de journées d'hospitalisation et de dépenses hospitalières des patients avec infection à germe résistant dans chacune des 5 classes de trajectoire.....	107
Tableau 4.8 Effet des caractéristiques individuelles et de l'infection sur la dépense ambulatoire sur les deux périodes mensuelles avant et après l'hospitalisation de référence.....	113
Tableau 4.9 Résultats des doubles différences : effet de l'antibiorésistance sur la dépense ambulatoire agrégée en mois, trimestre et année.....	114

Tableau 4.10 Résultats des analyses de sensibilité : effet de l'antibiorésistance sur la dépense ambulatoire agrégée en mois et en trimestre	114
Tableau 4.11 Nombre de journées d'hospitalisation cumulées moyen \pm écart-type chez les patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins) par secteur hospitalier et catégories d'infections	123
Tableau 4.12 Analyses univariées des modèles linéaires avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association des caractéristiques des individus et des séjours avec la durée d'hospitalisation par secteur d'activité, estimée en pourcentage d'augmentation.....	127
Tableau 4.13 Analyses univariées des modèles linéaires généralisés avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association des caractéristiques de l'infection avec la durée d'hospitalisation par secteur d'activité, estimée en pourcentage d'augmentation.....	128
Tableau 4.14 Analyse multivariée des modèles linéaires généralisés avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association, exprimée en pourcentage d'augmentation et IC à 95 %, entre les caractéristiques des individus et des séjours et la durée d'hospitalisation en global et par secteur d'activité	132
Tableau 4.15 Analyse univariée des modèles linéaires généralisés avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association, exprimée en pourcentage d'augmentation et IC à 95 % entre les caractéristiques de l'infection et la durée d'hospitalisation par secteur d'activité, estimée en pourcentage d'augmentation	133
Tableau 4.16 Résultats des 5 analyses multivariées (régression de Poisson) pour l'interaction antibiorésistance et catégorie d'infection, exprimés en nombre de journées supplémentaires	136
Tableau 4.17 Comparaison de la dépense hospitalière moyenne entre les patients avec antibiorésistance (cas) et les patients sans antibiorésistance (témoins) au cours du suivi d'un an	137
Tableau 4.18 Analyse univariée en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques des patients et du séjour avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût	141
Tableau 4.19 Analyses univariées du modèle en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques des infections avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût.....	142
Tableau 4.20 Analyses multivariées des modèles en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques des patients et du séjour avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût	146
Tableau 4.21 Analyse multivariée des modèles en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques de l'infection avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût.....	147
Tableau 4.22 Surcoût de l'antibiorésistance estimé par les 4 analyses multivariées en deux parties pour chaque secteur d'activité, exprimé en €.....	148

Liste des abréviations

AAH : Allocation pour Adulte Handicapé

ACS : Acquisition d'une Complémentaire Santé

ALD : Affections de Longue Durée

AME : Aide Médicale d'État

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : Antibiothérapies Parentérale Ambulatoire

ASW : largeur moyenne de la silhouette (*Average Silhouette width*)

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

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

AVQ : Activité de la Vie Quotidienne

BGN : Bactérie Gram Négatif

BHRe : Bactérie hautement résistante émergente

BLSE : productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Étendu

BMR : Bactérie MultiRésistante

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} Génération

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDC : *Center for Disease Control and Prevention*

CepiDC : Centre d'EPIdémiologie sur les causes médicales de DéCès

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé, dixième édition

CIP : Code Identifiant de Présentation

CMA : Comorbidités associées

CMU-c : Couverture Maladie Universelle-complémentaire

Cnam : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

DALYs : Disability-Adjusted Life Year

DAS : Diagnostic Associé Significatifs

DCIR : Datamart Consommation Inter Régimes

DiD : *Difference-in-Difference*

DIM : Département d'Information Médicale

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

DRG: *Diagnosis Related Group*

DROM-COM : Départements et Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer

Ears-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EGB : Échantillon Généraliste de Bénéficiaires

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

ENC : Étude Nationale de coût

GHM : Groupes Homogènes de Malades

GHS : Groupes Homogènes de Séjours

HAD : Hospitalisation à Domicile

HOM : À domicile

IC95% : intervalle de confiance à 95 %

IDSA : *Infectious Diseases Society of America*

IMCO : Hospitalisation en Médecine Chirurgie Obstétrique pour infection

LPP : Liste des Produits et Prestations

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

MLG : Modèles Linéaires Généralisés

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odd-Ratio*

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PhiBRA : *Public health impact of bacterial resistance to antibiotics*

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PSY : Psychiatrie

RAISIN : Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

RéBA : Résistance BActérienne

RG : Régime Général

RHS : Résumé Hebdomadaire Standardisé

RIM-P : Recueil d'Information Médicalisée en Psychiatrie

RPSS : Résumés Par Sous-Séquence

RSA : Résumé de Sortie Anonyme

RSI : Régime Sociale des Indépendants

RSS : Résumé de Sortie Standardisé

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SASM : à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

SLM : Section Locale Mutualiste

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie

SSR : Soins de Suite et Réhabilitation

T2A : Tarification à l'Activité

USI : Unité de Soins intensifs

PARTIE 1. INTRODUCTION

L'antibiorésistance est définie comme la capacité d'une bactérie usuellement sensible à un antibiotique à acquérir une résistance partielle ou totale à cet anti-infectieux. La conséquence de cette résistance est de rendre partiellement ou complètement inefficace l'utilisation de l'antibiotique pour l'usage médical dans le cadre d'une infection bactérienne [1,2]. Par la suite, nous utiliserons indifféremment les termes « antibiorésistance » et « résistance » pour décrire ce phénomène. De même, le terme « germe » renverra exclusivement à la notion de « bactérie ».

L'usage d'antibiotiques, qu'il soit pour un usage médical ou vétérinaire, est l'un des facteurs qui favorisent l'émergence des bactéries résistantes [3,4]. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié une liste d'antibiotiques dits « critiques » avec deux définitions distinctes, c'est-à-dire qui soit exercent une pression de sélection importante sur les bactéries, favorisant ainsi le développement des bactéries résistantes à leurs actions aux dépens des bactéries sensibles, soit sont définis comme des antibiotiques de derniers recours utilisés pour des pathologies graves [5]. Elle comprend entre autres l'association d'amoxicilline-acide clavulanique, les fluoroquinolones ou les céphalosporines qui correspondent à une consommation importante en France puisqu'elles représentent respectivement en 2016 à 24, 5 et 4 % de la consommation ambulatoire d'antibiotique [5].

En réduisant l'efficacité de certains antibiotiques, la résistance bactérienne est devenue un problème majeur de santé publique [6,7] et sa prolifération pourrait compromettre le progrès médical à long terme [8]. Les bactéries résistantes auraient provoqué plus de 650 000 infections en Europe en 2015 [9] et 2 millions aux États-Unis (USA) en 2013 [10]. Ces germes résistants rendent les infections plus difficiles à traiter avec une augmentation de la mortalité estimée à 33 000 décès en Europe [9] et 23 000 aux USA [10]. Quant à la France, l'incidence des infections à germes résistants aurait atteint 125 000 patients avec 5 500 décès attribuables en 2015 [9]. Selon certaines projections à l'horizon 2050, l'antibiorésistance deviendrait la cause de décès de 10 millions de personnes dans le monde, devenant ainsi la première cause mondiale de décès [11].

1.1 Poids épidémiologique des infections à germes antibiorésistants

En 2017, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié une liste des 13 familles de bactéries résistantes aux antibiotiques pour lesquels la recherche et le développement pharmaceutiques devraient se concentrer pour l'élaboration de nouveaux anti-infectieux (cf. Tableau 1.1) [12]. Ces familles de germes ont été classées en trois classes de priorité selon l'urgence en besoin d'antibiotiques : priorité critique, élevée et moyenne. En priorité critique, cette liste comprend entre autres la famille de germes des *Enterobacteriaceae* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), ce qui inclut les *Escherichia coli* productrices de BLSE (*E. coli* BLSE) et les *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE (*K. pneumoniae* BLSE). Ces bactéries sont jugées critiques, car elles représentent une menace dans le milieu hospitalier, les établissements d'hébergement pour personnes âgées et pour les patients sous ventilation mécanique invasive ou avec des cathéters. En priorité élevée, la liste comprend, parmi d'autres bactéries, le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) résistant à la méthicilline (SARM).

Tableau 1.1 Bactéries résistantes en fonction de leur degré de priorité pour la recherche et développement pharmaceutique — OMS 2018¹

Bactéries résistantes prioritaires	
Critique	<ul style="list-style-type: none">• <i>Acinetobacter baumannii</i>, résistance aux carbapénèmes• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, résistance aux carbapénèmes• Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE
Élevée	<ul style="list-style-type: none">• <i>Enterococcus faecium</i>, résistance à la vancomycine• <i>Staphylococcus aureus</i>, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine• <i>Helicobacter pylori</i>, résistance à la clarithromycine• <i>Campylobacter spp.</i>, résistance aux fluoroquinolones• <i>Salmonellae</i>, résistance aux fluoroquinolones• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones
Moyenne	<ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i>, insensible à la pénicilline• <i>Haemophilus influenzae</i>, résistance à l'ampicilline• <i>Shigella spp.</i>, résistance aux fluoroquinolones

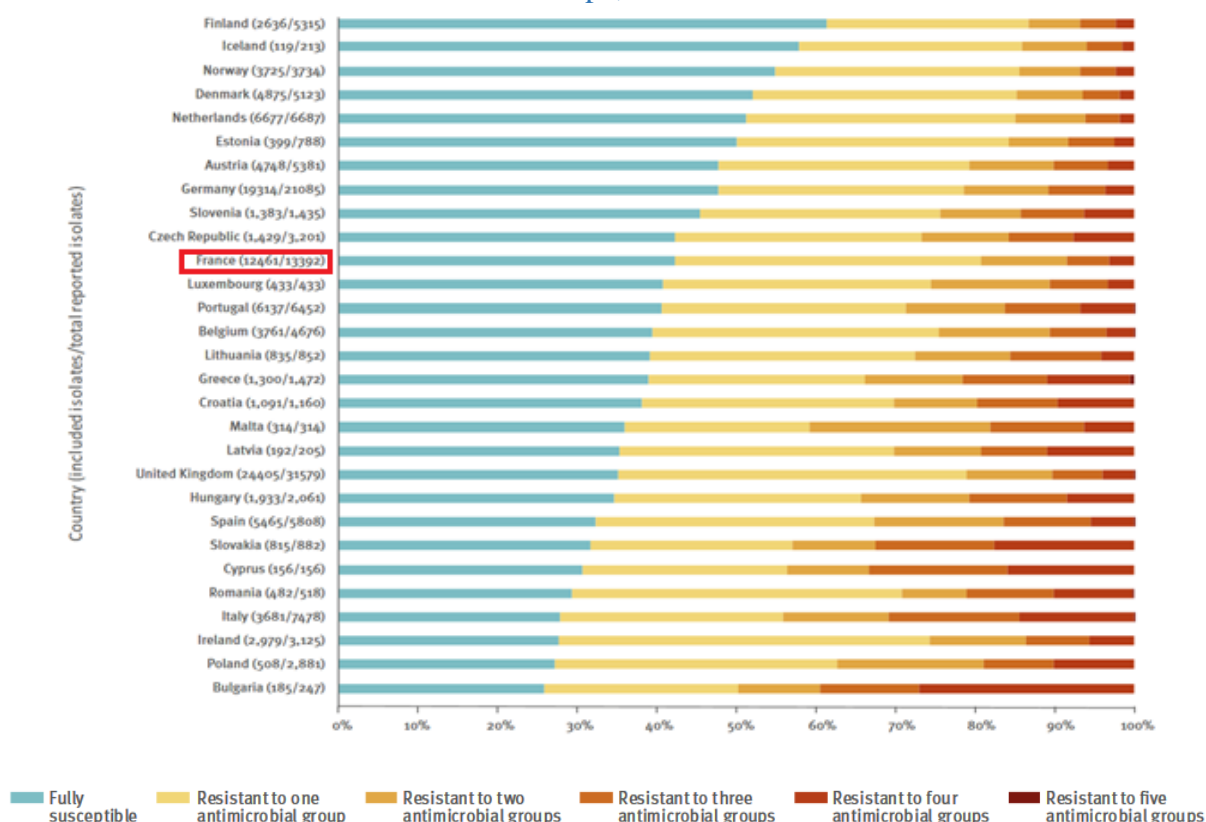
¹<https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Afin de recueillir des données épidémiologiques sur les bactéries résistantes, il existe en Europe un réseau de surveillance des infections résistantes appelé *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) [13]. Il recense les données sur la résistance bactérienne issues d'un échantillon de laboratoires de biologie de ville et hospitalier européen (Union Européenne, Norvège et Islande). Ce réseau s'intéresse uniquement aux infections invasives et certains couples germes/résistances isolés à partir d'hémocultures ou de prélèvements céphalo-rachidiens. À partir des données de ce réseau, qui sont publiées par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (en anglais : *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC), nous allons détailler le poids épidémiologique de trois bactéries les plus fréquemment retrouvés en France [14,15] : *E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. aureus*.

E. coli est une entérobactérie commensale de la flore bactérienne du tractus gastro-intestinal humain [16]. D'après l'ECDC, les *E. coli* sont la première cause de bactériémies² en Europe [13] et en 2017, près de 60 % des bactériémies analysées étaient considérées résistantes (cf. Figure 1.1). En France, le taux de résistance des bactériémies à *E. coli* prélevées atteindrait 55 %. En moyenne en Europe, tout comme en France, cette proportion est stable depuis 2014. Les résistances aux antibiotiques les plus communes pour *E. coli* en Europe rapportées par l'ECDC étaient la résistance aux aminopénicillines avec 60 %, aux fluoroquinolones avec 26 % et aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) avec 15 %. En Europe, le nombre d'infections attribuables aux *E. coli* résistants aux C3G est estimé à 286 000 en 2015, avec une mortalité de 8 800 décès, soit 4 fois plus qu'en 2007 [9]. En France, aux alentours de 50 000 patients seraient hospitalisés pour une infection incidente à *E. coli* résistantes aux antibiotiques [15,18], soit un taux de résistance de 14 % [15], et avec une mortalité attribuable pouvant atteindre 2 000 patients [18]. La différence de coût hospitalier entre les infections à *E. coli* BLSE en comparaison à des infections à *E. coli* sensible aux antibiotiques varie dans la littérature à l'absence de différence significative pour une bactériémie [19] à 2 900 € et 4 jours d'hospitalisation en plus pour les infections génito-urinaires [20].

² Définition de la bactériémie : « présence de bactéries dans le sang » [17]

Figure 1.1 : Distribution de la résistance des *E. coli* d'après les données d'EARS-Net en Europe, 2017

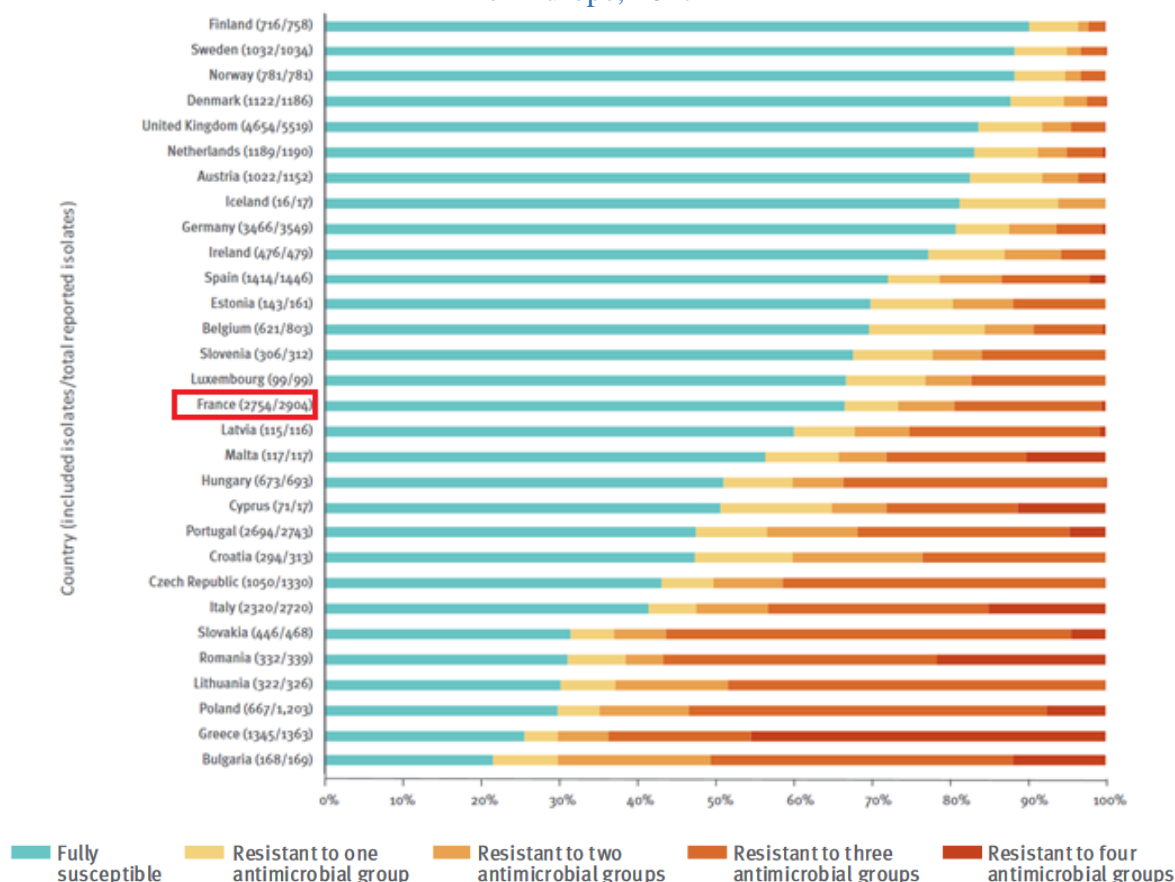


Source : Rapport annuel de surveillance de la résistance aux antibiotiques en Europe (Ears-Net), 2017 [13] Auteurs : The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Lecture : Les *E. coli* isolés à partir des prélèvements ont été testés pour cinq groupes antibiotiques (les aminopénicillines, les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3^{ème} génération, les aminoglycosides et les carbapénèmes). Le graphique montre la distribution des *E. coli* qui étaient complètement sensibles à tous les antibiotiques testés ou résistants à un, deux, trois, quatre ou cinq groupes d'antibiotiques, et ce, pour chaque pays européen. Par exemple, environ 45 % des prélèvements à *E. coli* étaient complètement sensibles à tous les antibiotiques testés en France.

K. pneumoniae est également une entérobactérie, qui peut être présente dans les voies aériennes supérieures, la peau et le tube digestif de l'homme [21]. Au sein du rapport d'étude du réseau de surveillance EARS-net, un tiers (34,1 %) des prélèvements européens récupérés en 2017 étaient résistants à au moins un groupe d'antibiotiques (les aminopénicillines, les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3^{ème} génération, les aminoglycosides et les carbapénèmes) (cf. Figure 1.2). Les résistances aux fluoroquinolones, aux C3G et aux aminoglycosides étaient les plus majoritaires avec respectivement 32, 31 et 24 % en moyenne en Europe. Quant à la résistance aux carbapénèmes, elle s'élève à 7 %. La France est dans la moyenne européenne en termes de proportion de *K. pneumoniae* résistant aux antibiotiques avec un peu plus de 30 %, dont 29 % de résistance aux C3G, 0,7 % pour la résistance aux

carbapénèmes. Cette situation est jugée préoccupante par l'ECDC, notamment du fait du taux élevé de *K. pneumoniae* résistant à trois groupes d'antibiotiques.

Figure 1.2 Distribution de la résistance des *K. pneumoniae* d'après les données d'EARS-Net en Europe, 2017



Source : Rapport annuel de surveillance de la résistance aux antibiotiques en Europe (Ears-Net), 2017 [13] Auteurs : The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Lecture : Les *K. pneumoniae* isolés à partir des prélèvements ont été testés pour quatre groupes d'antibiotiques (les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3^{ème} génération, les aminoglycosides et les carbapénèmes). Le graphique montre la distribution des *K. pneumoniae* qui étaient complètement sensibles ou résistants à un, deux, trois, quatre ou cinq groupes d'antibiotiques, et ce, pour chaque pays européen.

Le nombre d'infections incidentes causé par *K. pneumoniae* a été estimé à 65 000, dont 3 500 décès attribuables pour la résistance au C3G en 2015, et 16 000 infections, dont 2 100 décès attribuables pour la résistance aux carbapénèmes [9]. En France, le nombre d'infections incidentes toutes résistances incluses a été estimé à 12 000 cas en 2016, soit 23 % des infections à *K. pneumoniae* [15] avec potentiellement 1 200 décès attribuables à *K. pneumoniae* BLSE en 2012 [18]. Tout comme les infections à *E. coli* BLSE, le poids économique des *K. pneumoniae*

observé diffère selon les études considérées. En effet, il a été estimé qu'aucun coût en plus n'est induit par *K. pneumoniae* par certains auteurs [22], alors que d'autres l'ont estimé à 3 300 €, 2 jours d'hospitalisation en plus et des réadmissions hospitalières plus fréquentes [23].

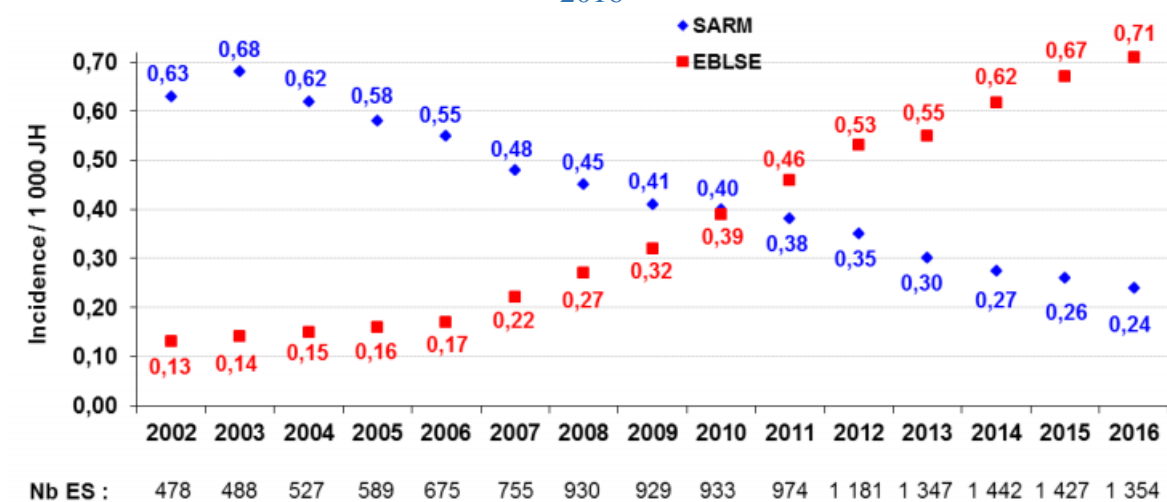
Enfin, le *S. aureus* peut potentiellement coloniser les fosses nasales et la peau. Toujours à travers le réseau de surveillance EARS-Net, l'ECDC a observé en 2017 que 17 % des prélèvements à *S. aureus* étaient résistants à la méthicilline, en diminution depuis 2014 puisque cette proportion s'élevait à 19 % en Europe [13]. En termes de poids épidémiologique, le SARM est potentiellement la cause de 144 000 infections. En France, depuis 2014, la proportion de SARM a diminué de 17 % à 13 % en 2017. Le SARM pourrait être impliqué dans 33 000 infections en 2016, soit 26 % des infections à *S. aureus* [15] et 2 200 décès pourraient lui être imputable en 2012 [15]. Là encore, le poids économique est contrasté dans la littérature puisque certaines études ne révèlent aucun surcoût lié au SARM [24–26] alors que d'autres estiment un surcoût à plusieurs dizaines de milliers d'euros [27–29]. Aux États-Unis (USA), le SARM pourrait également causer un coût conséquent pour la société entre 1,4 à 14 milliards de \$ [30]. En France, ce coût a été estimé entre 1993 et 1997 à 5 900 \$ selon la perspective d'une unité de soins intensifs [31].

Le réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (BMR-RAISIN) fournit pour la France des données sur l'incidence du SARM et des entérobactéries BLSE à partir d'une partie des prélèvements à visée diagnostique effectués par les établissements de santé volontaires. L'indicateur principal présenté par ce réseau est la densité d'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) des patients ayant au moins un prélèvement. Contrairement aux rapports de l'ECDC, l'historique des données fourni permet de connaître l'incidence hospitalière du SARM et des entérobactéries BLSE dès 2002 (cf. Figure 1.3)[14].

Depuis 2002 en France, l'incidence hospitalière du SARM a diminué de 0,63 à 0,24 pour 1000 journées d'hospitalisation en 2016, tandis que l'incidence des entérobactéries BLSE a augmenté sur cette même période de 0,13 à 0,71 pour 1000 journées d'hospitalisation. La diminution de l'incidence du SARM est attribuable en partie à la diffusion et à l'adoption des recommandations sur la prévention de la transmission du SARM et notamment des recommandations sur le lavage des mains [32–34]. Le rapport de 2016 indique que les prélèvements à SARM les plus communes étaient les urines, les séreuses et pus profonds et les prélèvements au niveau respiratoires avec respectivement 21 %, 18 % et 16 %. Pour les entérobactéries BLSE, les trois espèces principales retrouvées dans les prélèvements étaient *E.*

coli, *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* avec une incidence hospitalière respective de 0,41, 0,18 et 0,08 pour 1000 journées d'hospitalisation en 2016. De plus, le rapport observe que l'incidence de ces trois principales bactéries augmente depuis 2012 dans tous les secteurs d'activité hospitalière.

Figure 1.3 Densité d'incidence hospitalière du *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) entre 2002 et 2016



Source : Isabelle Arnaud, CPias Île-de-France

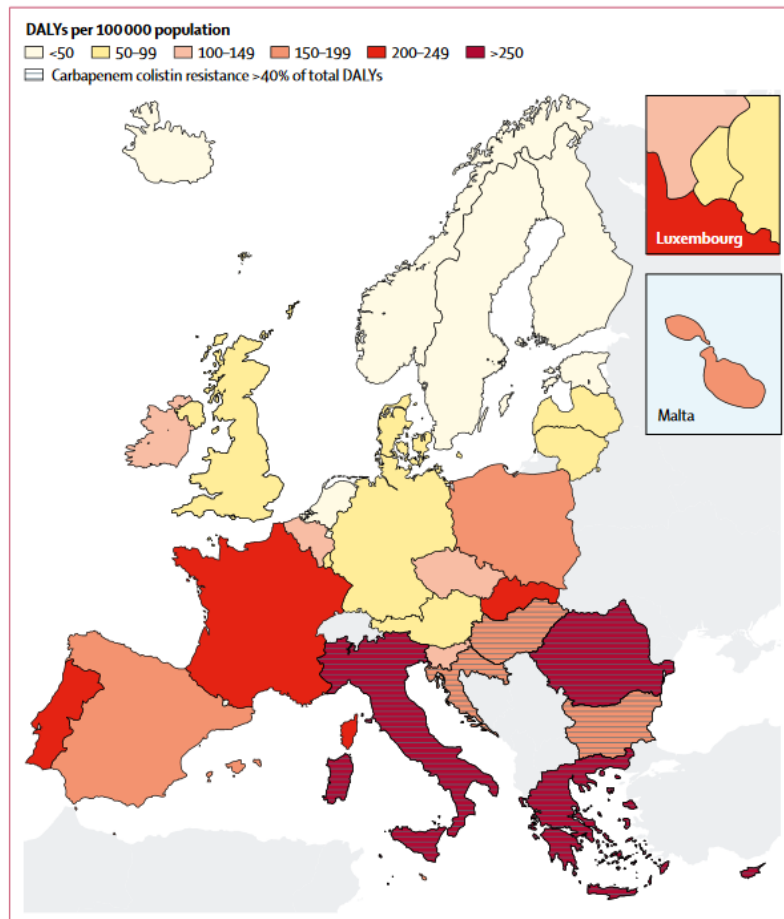
Données : BMR— RAISIN

Lecture : En abscisse est indiquée l'incidence pour 1000 journées hospitalières (JH) et en ordonnées l'année. En 2003, 486 établissements ont participé à l'étude (Nb ES), l'incidence du SARM est de 0,68 / 1000 JH, et l'incidence des EBLSE est de 0,14 / 1000 JH.

L'antibiorésistance pourrait également engendrer une morbidité plus conséquente pour les patients. Cassini *et al.* ont estimé le nombre d'années de vie ajustées sur l'incapacité (en anglais : disability-adjusted life year, DALY) induit par l'antibiorésistance en Europe pour l'année 2015 (*cf.* Figure 1.4) [9]. Le DALY est calculé dans une population par la somme des années de vie perdues dues à la mortalité prématurée avec celles causées par une invalidité. En Europe, l'antibiorésistance pourrait causer 875 000 DALYs. En moyenne, l'antibiorésistance causerait 170 DALYs pour 100 000 habitants, mais *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux C3G et le SARM contribuent à eux trois à un peu plus de la moitié des DALYs induit par l'antibiorésistance pour 100 000 habitants avec respectivement 37, 23 et 33 DALYs pour 100 000 habitants. Dans ce cadre, la situation de la France est préoccupante puisque l'antibiorésistance provoquerait aux alentours de 220 DALYs pour 100 000 habitants, ce qui

est supérieur à la moyenne européenne et placerait ce pays en 6^{ème} position (sur 30) des pays européens les plus touchés par les conséquences de l'antibiorésistance.

Figure 1.4 Fardeau épidémiologique de l'antibiorésistance estimé en DALYs pour 100 000 habitants en Europe



Source: Cassini 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.

Lecture: Carte européenne du fardeau épidémiologique de l'antibiorésistance estimé par le nombre d'années de vie ajusté par l'incapacité (DALYs) pour 100 000 habitants.

1.2 Contexte de la politique de santé publique

Au vu du fardeau épidémiologique, des actions concertées sur le plan international et national ont été menées afin de réduire l'usage des antibiotiques. En effet, trois organisations non gouvernementales, l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, l'Organisation mondiale de la santé animale et l'OMS ont effectué une déclaration commune en 2016 concernant l'approche « *One health* ». Cette approche vise à renforcer les liens entre santé humaine, santé animale et gestion de l'environnement. Elle englobe les zoonoses³, la rage et la résistance aux antibiotiques. La même année, l'Organisation des Nations Unies (ONU) s'est réunie pour un plan global de lutte contre l'antibiorésistance (« *Global Action Plan on antimicrobial resistance* ») et l'approche « *One Health* » a été recommandée par la Ministre française des solidarités et de la santé dans le journal *Lancet* en appelant à un renforcement du réseau de surveillance européen [35] afin de lutter contre la résistance aux antibiotiques.

En France, le rapport du groupe de travail pour la préservation des antibiotiques (dit « rapport Carlet ») intitulé « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » [36] identifie quatre axes d'amélioration : (1) approfondissement de la recherche et notamment de la recherche pharmaceutique, (2) élaboration d'indicateurs épidémiologiques et économiques normalisés, (3) amélioration du bon usage des antibiotiques et (4) promotion du bon usage des antibiotiques auprès de la population. L'axe 2 de ce rapport souligne l'importance d'approfondir les analyses économiques de l'antibiorésistance. Les études suggérées comprenaient, entre autres, l'évaluation des économies potentielles induites par une diminution de la consommation d'antibiotiques pour le système hospitalier, l'estimation du coût de prise en charge (intra-hospitalier et extra-hospitalier) de l'antibiorésistance ainsi que son coût sociétal, et les évaluations médico-économiques des interventions de lutte contre l'antibiorésistance. En outre, les recommandations de Roope *et al.*, qui ont listé huit champs de recherche économique sur l'antibiorésistance en 2019, s'inscrivent dans cette dynamique [37]. Parmi les thèmes identifiés, nous pouvons citer l'évaluation du coût économique actuel et futur de l'antibiorésistance, la recherche sur la politique publique de réduction de l'utilisation d'antibiotiques, ou l'accès et le bon usage des antibiotiques dans les pays en voie de développement. En comparant l'antibiorésistance avec le changement climatique, ces auteurs affirment que les analyses

³ Une zoonose correspond à des maladies infectieuses transmissibles de l'animal à l'homme. L'agent pathogène peut être un champignon, des parasites, des virus ou des bactéries.

économiques pourraient peser grandement sur les politiques de santé comme elles l'ont déjà effectué, avec succès, sur les politiques de limitation du changement climatique. Les indicateurs possibles qui pourraient permettre d'influencer les discussions sur la mise en place de politique de lutte contre l'antibiorésistance sont nombreux. Nous pouvons citer le coût induit par l'antibiorésistance par infection, mais aussi le nombre de journées supplémentaires dans un établissement de santé induites par la résistance, le coût journalier hospitalier. Le taux de réadmission pour infection peut également être un indicateur économique intéressant pour les décideurs puisque le taux de réadmission peut être utilisé comme indicateur de la qualité des soins [38,39].

1.3 Rappel de la littérature : Évaluation économique de l'antibiorésistance

Pour certains auteurs, l'antibiorésistance peut être définie comme une externalité négative de la consommation d'antibiotiques [37,40–44]. Selon cette définition, l'antibiorésistance est une externalité, car elle n'affecte pas le consommateur direct ou le prescripteur d'antibiotiques. Selon J. Coast, R. Smith et M. Millars [40], l'antibiorésistance impacte certes la génération présente, mais les principaux effets sont susceptibles d'affecter principalement les générations futures. C'est pour cette raison que certains économistes comparent l'antibiorésistance au changement climatique [37,45], puisqu'ils considèrent que la cause est la consommation d'un bien (dans notre cas, les antibiotiques) apportant un bénéfice à court terme, mais impose un coût sur le long terme qui serait uniquement évitable si l'ensemble de la population décidait de réduire sa consommation. C'est pourquoi l'estimation d'un coût de l'antibiorésistance permettrait d'en faire une priorité pour les décideurs [46,47] afin d'établir des mesures de lutte d'antibiorésistance, mais permettrait aussi d'évaluer les futures interventions en infectiologie par des analyses coût-bénéfice.

Les estimations du coût d'une pathologie (*cost of illness* en anglais) sont des études qui permettent d'identifier et mesurer toutes les ressources (directes, indirectes et intangibles) consommées du fait de l'existence de cette pathologie [48]. Cette estimation, exprimée généralement en coût monétaire, représente les économies générées par l'éradication de cette pathologie. Ainsi, ce type de travaux permet d'éclairer les décideurs sur les priorités en termes d'allocation des ressources de prise en charge, de recherche ou de prévention. C'est pourquoi

de nombreux travaux ont estimé le coût de l'antibiorésistance afin de prioriser cette pathologie dans l'agenda des décideurs, ce qui a été le cas par exemple au Royaume-Uni avec le rapport O'Neil [49].

Plusieurs critères doivent être pris en compte pour élaborer une estimation de coût. En effet, l'évaluation économique de l'antibiorésistance peut être effectuée selon différentes perspectives. Celle-ci peut être définie comme la perspective de la société, de l'hôpital, du payeur, du gouvernement, ou du patient. Le choix de la perspective détermine les postes de dépense à inclure dans l'étude. Or l'antibiorésistance pourrait impliquer une surconsommation de différentes ressources de soins [50]. Les principales causes de dépenses liées à l'antibiorésistance sont le délai subi par le patient pour la mise en place de l'antibiothérapie adéquate [51], la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés en routine [52,53], l'augmentation du besoin de prise en charge chirurgicale [54] ou l'utilisation d'antibiotiques avec d'importants effets indésirables [55–57]. L'antibiorésistance regroupant un large panel de germes et d'infections, il est possible de focaliser l'estimation de coût sur un couple germe/résistance ou une infection spécifique, ou alors d'effectuer sur une évaluation économique plus généraliste comprenant l'ensemble des infections à germe résistant.

Dans la littérature, de nombreuses évaluations économiques ont été effectuées. Ces études ont principalement estimé le coût d'un couple germe-résistance (SARM [25,26,28–31,58–63], entérobactérie BLSE [19,20,23,64–66], bactéries Gram négatif (BGN) [67,68], entérocoques résistants à la vancomycine [54,69,70]) associé à une infection particulière (bactériémie [29,30,59,62–67,69,70], infection urinaire [20,23]). Cette diversité des champs d'études produit des résultats spécifiques, propres au couple germe-résistant et à l'infection étudiés, et ce d'autant plus que la majorité des travaux estimant le poids économique ou humain de l'antibiorésistance sont des études effectuées dans un seul centre hospitalier (64 % d'après une revue de littérature de 2018 [71]), c'est-à-dire que tous les patients ont été sélectionnés dans le même hôpital. De plus au sein même d'un champ d'études, il existe une disparité de résultats, allant de l'absence de différence significative [26,72] à 31 000 \$ [27] pour les séjours avec bactériémie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) comparés aux séjours avec bactériémie à *Staphylococcus aureus* sensible (SASM). Cette disparité des estimations de coûts pourrait être expliquée par la perspective de l'étude, le choix des variables d'ajustement, l'organisation des soins dans le pays où ont lieu les travaux, et le périmètre des postes de dépense pris en compte [46,71,73–75]. Or, ces différents choix méthodologiques rendent complexe la synthèse de ces travaux à travers des méta-analyses [71].

Ces estimations du coût monétaire ont principalement été étudiées dans la littérature selon les perspectives hospitalières, sociétale et du système de santé [25,29,71,76–79], bien que la plupart de ces travaux ne l'explicitent pas directement [75]. Néanmoins, plusieurs études européennes ont considéré la perspective du payeur pour estimer le coût de l'antibiorésistance [58,60,80]. Ces études prenaient en compte les *diagnosis related group* (DRG), équivalant aux groupes homogènes de malades (GHM) français. Dans ce cadre, une estimation allemande du coût du SARM évalue un excès d'hospitalisation de 11 jours et un coût additionnel de 1 200 € [81] alors qu'une étude norvégienne estimait ce surcoût à 13 200 € [80]. En France, selon la perspective d'une unité de soins intensifs, le coût des infections à SARM a été estimé à 7 000 € en médiane [31].

Pour estimer le poids économique de l'antibiorésistance au niveau national, le coût par germe et par infection doit être connu, mais il faut également que la taille de la population infectée par un germe résistant aux antibiotiques soit renseignée. Aux États-Unis, Thorpe *et al.* [82] ont identifié, 1,2 million de cas d'antibiorésistance à l'hôpital et ont estimé un coût global de 2,2 milliards de \$ en 2014. Cette étude est la première à évaluer le coût de la résistance aux antibiotiques à un niveau national à partir de données individuelles. La prévalence de l'antibiorésistance a été estimée à partir de la base « *Medical Expenditure Panel Survey* », qui est un sondage recueillant la consommation de soins de familles et individus américains. À partir de cette base, l'antibiorésistance a été définie par l'identification des codes de la Classification Internationale des Maladie (CIM) 9ème version, mais aussi par un changement d'antibiotiques au cours de la prise en charge, considérée par l'étude comme un échec thérapeutique. Nous pouvons noter que la grande majorité des patients avec antibiorésistance ont été identifiés par le changement d'antibiothérapie plutôt que par des codes CIM-9. Les témoins quant à eux, étaient des patients avec une infection bactérienne, mais sans résistance. En termes de coûts, les dépenses des assureurs ont été recueillies et le surcoût hospitalier a été estimé à 1 275 \$, soit à 1070 €⁴. Les travaux de Thorpe *et al.* peuvent être comparés avec une autre étude américaine du *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2014, ayant estimé à 20 milliards \$ le coût de l'antibiorésistance aux États-Unis [10]. Pour réaliser cette estimation, le CDC a effectué une extrapolation à partir d'un échantillon de 1 391 cas hospitalisés dans un hôpital universitaire de Chicago en 2000 [37]. Ces deux méthodologies ont

⁴ Conversion effectuée à partir du taux de change du 31 décembre 2014 : 1 Dollar américain = 0,82638 €

produit des estimations différentes d'un facteur 10, ce qui montre l'imprécision qui peut résulter d'une extrapolation à partir d'études monocentriques.

En Europe, l'ECDC en 2013 a estimé la coût direct hospitalier à 900 millions €. Les données utilisées sont issues du réseau de surveillance EARS-Net [83]. Le coût a été estimé à partir du nombre de journées supplémentaires induites par l'antibiorésistance auxquelles un coût journalier a été attribué. Notons que la valeur de ce coût correspond au coût journalier moyen pour traiter des maladies cardiovasculaires [84]. Enfin, les quatre sites d'infection étudiés étaient les bactériémies, les infections urinaires, respiratoires et de la peau et des parties molles. Pour ces trois derniers sites, le nombre de cas d'infections a été extrapolé à partir de leur distribution relative au nombre de cas de bactériémie. Ces ratios de distribution entre ces infections et la bactériémie proviennent d'une étude monocentrique espagnole sur le SARM [85] et une étude multicentrique américaine [86] ajoutant de l'incertitude sur l'estimation du coût global.

Enfin, malgré ce manque de données sur le coût monétaire de l'antibiorésistance décrit par plusieurs auteurs [46,71,75,87], des études de projection à l'horizon 2030 ou 2050 ont été effectuées. Une étude suédoise a estimé par micro-simulation le nombre de patients infectés (bactériémie, infection urinaire, pneumonie et infection de la peau et partie molle) par un germe résistant. L'objectif de l'étude était d'évaluer le coût de l'antibiorésistance à l'horizon 2030 en Suède [88]. Un nombre de 32 000 patients avec antibiorésistance a été estimé, pour un coût médical direct de 40 millions € en 2030. Cependant, la surconsommation de ressources attribuable à l'antibiorésistance est issue en partie d'avis d'experts, notamment pour les infections urinaires et les infections de la peau et parties molles, ce qui souligne le manque de données permettant d'effectuer une projection économique. Enfin, en 2014, le rapport J. Taylor évaluant la perte du produit intérieur brut mondial entre 2 100 milliards \$ et 124 500 milliards \$ à l'horizon 2050. Cette étude estime la perte de productivité due à la perturbation du marché du travail par les infections nosocomiales avec un germe résistant aux antibiotiques et non le coût direct de l'antibiorésistance [89]. Certains auteurs [90] ont critiqué les scénarios sur lesquels se base cette dernière projection, puisque ce rapport émet deux hypothèses : 1° un taux de résistance de 40 % appliqué à l'ensemble des germes ; 2° un taux de 100 % appliqué à tous les germes à l'horizon 2050. À notre connaissance, ces deux scénarios ne sont étayés par aucune donnée publiée. Notons enfin qu'aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée dans ces deux études de projection de coût.

La revue montre qu'en l'absence de bases individuelles exhaustives d'un pays, l'estimation du coût de l'antibiorésistance à l'échelle nationale repose sur des hypothèses aisément contestables. En effet, les études de coûts de l'antibiorésistance se sont principalement focalisées sur un couple germe/résistant, et notamment sur le SARM, ainsi qu'à une infection particulière, le plus souvent les bactériémies. Le manque de représentativité de ces études appelle à une démarche plus globale. En 2015, le rapport « Carlet » confirme ce manque de données économiques en France, et souligne l'importance de ce type de données pour les décideurs publics dans le cadre de la mise en place d'action visant à limiter la progression de l'antibiorésistance [36].

Le système national des données de santé (SNDS) comprenant l'ensemble des hospitalisations dans un établissement de santé français, et dont l'identification de la résistance est possible *via* les codes de la Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé, dixième édition (CIM-10) CIM-10, ouvre une opportunité inédite pour la France de fournir un coût de la résistance aux antibiotiques pour un large panel d'infections ou de pathogènes considérés et d'estimer le coût de l'antibiorésistance à l'échelle nationale. Par ailleurs, les estimations issues de cette base sont représentatives de la population générale, contrairement aux études réalisées dans un seul centre hospitalier. Ainsi, ces estimations économiques pourront éclairer les politiques publiques pour la mise en application de mesures d'actions nationales de lutte contre l'antibiorésistance.

1.4 Objectif de la thèse

L'objectif général de la thèse est d'estimer le surcoût induit par l'antibiorésistance en France que ce soit dans le secteur hospitalier ou en ambulatoire à partir de la base de données SNDS. Ce travail a pour ambition de fournir une synthèse d'indicateurs économiques en prenant en compte un maximum d'infections et de bactéries différentes.

Dans une première partie, nous allons étudier le surcoût hospitalier de l'antibiorésistance en France en 2015, selon la perspective de l'assurance maladie obligatoire. Pour se faire, une étude cas-témoins appariés a été réalisée. L'appariement a porté sur des facteurs individuels, du séjour et de l'infection ce qui permet d'éviter une mauvaise allocation des dépenses hospitalières.

Dans une deuxième partie, l'impact de l'antibiorésistance sur la trajectoire post-hospitalisation pour épisode infectieux sera étudié. Un suivi des patients pendant un an depuis leur hospitalisation pour infection a été effectué afin de mesurer les événements induits par l'antibiorésistance. Plusieurs dimensions ont été prises en compte dans cette partie. Tout d'abord, une description de la trajectoire hospitalière des patients avec infection à germe résistant a été réalisée. L'objectif de cette description est d'identifier des typologies de trajectoires hospitalières et de déterminer les trajectoires les plus coûteuses et les plus fréquemment empruntées par les patients avec infection à germes résistants. La méthode d'analyse de séquences nous a permis de regrouper les trajectoires similaires. Dans un deuxième temps, une description de la consommation ambulatoire suite à un épisode hospitalier infectieux à germe résistant sera décrite. Les patients avec infection à germe antibiorésistant ont été comparés avec les patients avec germe non résistant aux antibiotiques. Afin de tenir compte du niveau de dépenses ambulatoires que les patients avaient avant leur épisode infectieux, l'estimation a fait appel à la méthode de la double différence.

Enfin, deux modèles sont proposés pour estimer la surconsommation hospitalière post-hospitalisation. Les durées d'hospitalisations cumulées pendant 1 an pour chaque secteur d'activité hospitalière ont été analysées par un modèle de Poisson. Cette approche permet de déterminer si, sur l'année qui suit l'hospitalisation pour infection, les patients avec initialement une infection à bactérie antibiorésistante sont hospitalisés plus longtemps que les patients sans antibiorésistance. Un modèle en deux parties a permis d'étudier la dépense hospitalière sur une année. Ce modèle permet de prendre en compte les patients sans hospitalisation durant l'année après l'hospitalisation initiale pour infection et de quantifier la probabilité d'être réhospitalisé et le niveau de dépense hospitalier.

PARTIE 2. BASES DE DONNÉES

Dans cette partie, nous allons tout d'abord présenter les bases de données nationales que nous avons mobilisées pour réaliser nos études. Puis dans un second temps, nous allons décrire les données spécifiques que nous avons utilisées pour constituer la population d'étude qui nous a permis de réaliser cette thèse.

2.1 SNDS (Système National des Données de Santé)

Le système national des données de santé (SNDS) a été créé en 2016 par la loi dite de « modernisation de notre système de santé » [91]. Actuellement, il comprend plusieurs bases de données différentes : la base du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui est chaîné à celle du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), et enfin celle du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CepiDC). Il devrait aussi y être intégré des données liées aux handicaps, données issues des maisons départementales des personnes handicapées.

Toutes les données, qu'elles soient médicales, économiques et/ou individuelles des travaux présentés dans cette thèse sont issues du SNIIRAM et du PMSI. Après une description générale, le SNIIRAM et le PMSI seront décrits dans les parties 2.1.1 et 2.1.2. Nous nous intéresserons par la suite dans la partie 2.1.3 aux données économiques qui y sont référencées.

Le SNIIRAM est une base médico-administrative développée et gérée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) qui comprend les caractéristiques démographiques et la consommation de services et de produits médicaux donnant lieu à remboursement. Ces données sont reliées à chaque individu *via* un numéro pseudo-anonymisé qui permet le suivi du bénéficiaire dans le temps, géographiquement et entre secteur (ville et hôpital). La base de données qui constituent le SNIIRAM est le Datamart Consommation Inter Régimes (DCIR). Le DCIR intègre les données de remboursements de ville de différents régimes dont le régime général (RG), le régime social des indépendants (RSI) rattaché au régime général en 2018, la mutualité sociale agricole (MSA) et les sections locales mutualistes (SLM) [92]. À partir de 2005, les données de consommations sont individualisées et jusqu'à 2011 les données du DCIR ne contenaient principalement que des informations issues du RG. La base a été complétée au fur et à mesure par les données individuelles des autres régimes jusqu'à une stabilisation de leur

proportion en 2015⁵, ce qui recouvre 97,5 % de la population française [92]. Quant au PMSI, géré par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'hospitalisation), il contient les informations médico-économiques des patients hospitalisés en France ainsi que les diagnostics médicaux ayant donné lieu à une prise en charge hospitalière. Depuis 2005, il est possible de chaîner le DCIR et le PMSI, c'est-à-dire de suivre un même patient entre la ville et l'hôpital.

2.1.1 DCIR : Datamart Consommation Inter Régimes

Les données du Datamart Consommation Inter Régimes (DCIR) sont collectées au niveau local par les caisses des différents régimes de l'assurance maladie à partir de la carte vitale et des feuilles de soins. Les informations disponibles sur le bénéficiaire incluent des caractéristiques démographiques telles que l'âge, le sexe, le rang gémellaire, le code géographique de la commune de résidence, le régime de couverture d'assurance maladie et la caisse d'affiliation [92]. Les dates de décès sont renseignées dans le DCIR, mais les causes et les circonstances n'ont été incluses qu'en 2017 avec une rétrospective des années 2013 à 2015 [93]. Il est également possible de recueillir les affections de longue durée (ALD) dont le diagnostic est codé en CIM-10, les informations de couverture maladie universelle-complémentaire (CMU-c) et diverses informations sur l'aide à l'acquisition d'une complémentaire santé (ACS), l'allocation pour adulte handicapé (AAH) ou l'aide médicale d'état (AME). De plus, un indice de défavorisation est renseigné pour chaque commune de résidence des bénéficiaires[92].

Cette base contient l'ensemble des prestations remboursées en ambulatoire, c'est-à-dire le montant et la nature détaillés des actes techniques de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), des médicaments (CIP - Code Identifiant de Présentation ou code ATC - Anatomique, Thérapeutique et Chimique), des dispositifs médicaux (LPP-Liste des produits et prestations) et des prélèvements biologiques (NABM -Nomenclature des actes de biologie médicale)[92]. L'utilisation de moyens de transport remboursés alimente également le DCIR. Chacune de ses prestations est accompagnée de la date de soins ainsi que des informations sur les professionnels qui les ont réalisées, qu'ils soient médecins généralistes, spécialistes, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, masseurs-kinésithérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, infirmiers ou pédicure-podologues en activité libérale ou dans des établissements privés. Les consultations externes remboursables peuvent aussi être identifiées si elles ont eu lieu dans un

⁵ Pour plus de détails, nous vous renvoyons à l'infographie réalisée par Anne Cuerq sur le site web : https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/historique_donnees.html#historique-de-l-information-et-des-regimes-dans-les-bases-du-snds

établissement privé. Elles sont renseignées dans le PMSI pour les établissements publics, mais également dans le DCIR si la facturation est directe.

Le DCIR ne contient que les prestations ayant donné lieu à un remboursement et n'intègre donc pas les médicaments en vente libre, les prestations non-exécutées et/ou les prestations, dont la feuille de soins, n'ont pas été envoyées à une caisse primaire. L'enrichissement de la base de nouvelles prestations s'effectue mensuellement, mais un délai maximal de 27 mois entre la mise à jour de la base et la date de soins peut exister du fait du droit des bénéficiaires à disposer de ce délai pour se faire rembourser. Néanmoins, il est à noter que 98 % des prestations sont mis à disposition dans le DCIR au bout de 6 mois⁶.

2.1.2 PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est divisé en plusieurs secteurs d'activité selon le type d'hospitalisation : Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), Hospitalisation à Domicile (HAD), Soins de Suite et Réhabilitation (SSR) et PSY Psychiatrie (PSY)[94]. Chaque établissement public, privé à but lucratif et non lucratif en France ayant une de ces activités se doit de réaliser pour chaque patient pris en charge un recueil d'information sur les soins apportés et les données de facturation. La teneur et la signification de ces informations diffèrent selon l'activité considérée. La base issue du recueil d'information médicalisée en Psychiatrie n'a pas été utilisée dans cette étude et ne sera pas décrite. Le lecteur peut se référer au guide méthodologique du Recueil d'Information Médicalisée en Psychiatrie (RIM-P) de l'ATIH pour une description détaillée [95].

-Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) : Cette activité est constituée des courts séjours d'où sont dispensés les soins en médecines, chirurgie, obstétrique et en odontologie. Le MCO correspond à la majorité des activités hospitalières en France (dont les Départements et Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer — DROM-COM) avec 1,7 million de patients pris en charge en 2015 [96]. Ce secteur est l'un des premiers à avoir été soumis à la tarification à l'activité (T2A) en 2005. Dans ce cadre, la fin du séjour donne lieu à la production d'un Résumé de Sortie Standardisé (RSS) et de son pendant anonymisé, le Résumé de Sortie Anonyme (RSA). Ils contiennent des informations démographiques (âge, sexe, code géographique de

⁶ Cette information provient de la formation sur l'EGBS proposée par la CNAM.

résidence), administratives (entité juridique ou géographique de l'établissement de santé d'accueil, unités médicales fréquentées lors du séjour, mode d'entrée et de sortie [Mutation, transfert, domicile et décès]) et médicales (diagnostics et actes médicaux techniques). Les diagnostics sont codés sous forme standardisée par la CIM-10 modifiée par l'ATIH alors que les actes médicaux le sont par la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Dans le MCO, le diagnostic principal (DP) est défini, depuis 2009, comme le problème de santé ayant motivé l'admission alors que les diagnostics associés significatifs (DAS) sont des problèmes de santé adjacents au DP pris en charge. Ils peuvent comprendre les complications d'une maladie, mais aussi être des compléments d'information, comme le sont les codes d'antibiorésistance, ou de bactérie que nous détaillerons dans la partie 2.2.2. De plus, les DAS peuvent être utilisés pour enrichir l'aspect épidémiologique du PMSI, avec l'ajout des codes d'obésité (E.66) ou pour préciser l'aspect social avec les codes relatifs aux difficultés liées à une pauvreté extrême (Z59.5). Enfin, il existe une autre catégorie de diagnostic, appelé diagnostic relié (DR) qui permettent d'identifier une pathologie si le DP était une prise en charge particulière. Ce cas est fréquent en cancérologie où le DP peut être le code « Z511 » (séance de chimiothérapie pour tumeur) et dans cette situation, le code DR permet de préciser la pathologie en question.

-Soin de Suite et Réhabilitation (SSR) : L'activité SSR a pour objectif de réduire ou de prévenir les conséquences physiques, psychiques ou fonctionnelles issues d'une limitation des capacités des patients à travers des activités de rééducation, de réadaptation et de réinsertion. Le volume du SSR correspond à près de 1 million de patients pris en charge en 2015 [96]. La modalité de financement de cette activité hospitalière provient d'une dotation annuelle, puis, depuis 2017, repose en partie sur la T2A. Contrairement au MCO, le Résumé Hebdomadaire Standardisé (RHS) du séjour est réalisé toutes les semaines et couvre des hospitalisations à temps complet ou à temps partiel. Ces résumés comprennent des informations administratives, démographiques et médicales. L'information médicale peut évoluer d'une semaine à l'autre et comprend la morbidité principale codée par la CIM-10 et signifiant soit la finalité de la prise en charge, une manifestation morbide principale ou l'affection étiologique. Les diagnostics associés significatifs (DAS) ont la même définition que dans le MCO.

-Hospitalisation À Domicile (HAD) : Ce secteur permet à un patient de bénéficier de soins soit à domicile soit dans un établissement médico-social de soins continus. Plus de 100 000 patients ont bénéficié de cette organisation des soins en 2015 [96]. Tout comme le MCO, l'HAD est financée par la T2A à partir de 2005, mais son recueil diffère puisque les Résumés Par Sous-Séquence (RPSS) sont produits à intervalles irréguliers au rythme des séquences de soins. De

même, la nature des informations recueillies est spécifique à l'HAD, puisque les informations médicales sont retranscrites par un indice de *Karnofsky* (indicateur synthétique de l'état de santé du patient) et la cotation de la dépendance AVQ (activité de la vie quotidienne)[97]. Enfin, le diagnostic principal codé par la CIM-10 est le problème de santé pris en charge par l'équipe d'HAD au cours de la séquence de soins et peut donc différer d'une séquence à une autre, bien que le patient soit toujours pris en charge dans le même séjour.

2.1.3 Données économiques dans le SNDS

Dans le DCIR, le coût de l'ambulatoire est décliné en coût remboursé par l'assurance maladie obligatoire, aux prestations forfaitaires et aux franchises, aux tickets modérateurs et le montant total payé par le patient pour chaque prestation en incluant le montant du dépassement d'honoraire. Il est en outre possible d'identifier la part supplémentaire, c'est-à-dire la prise en charge supplémentaire liée au régime local Alsace-Moselle, aux CMU complémentaires et à l'Aide Médical d'État. Avec le montant remboursé et le montant de la dépense renseigné dans le DCIR, il est possible d'approcher le reste à charge des patients. Il existe également des tables affinées qui permettent de connaître précisément la consommation de soins des patients, par exemple, le Code Identifiant de Présentation (CIP) des médicaments délivrés.

Le PMSI est la représentation technique de la T2A puisque les informations qu'elles contiennent sont utilisées directement pour le financement des hôpitaux en MCO, en HAD et plus récemment pour une partie des séjours en SSR. À la sortie d'hôpital du patient, chaque séjour est classé dans un Groupe Homogène de Malades (GHM) qui réunit l'ensemble des séjours dont les caractéristiques de prise en charge médicale et économique sont similaires. Chaque GHM fait l'objet d'un tarif remboursable, le Groupes Homogènes de Séjours (GHS). Le montant de ce tarif repose en partie sur les données de l'Étude Nationale de coût (ENC) menée par l'ATIH à laquelle participe, de manière volontaire et rémunérée, une centaine d'établissements privés ou publics. Les établissements fournissent des informations de comptabilité analytique et des informations sur les séjours issus du PMSI [98] permettant la production de référentiel de coût.

La classification par GHM repose sur un traitement automatisé des RSS par la *fonction groupage*, il s'agit d'un algorithme informatique (ou arbre de sélection) [99]. Les deux critères déterminants de classification sont le diagnostic principal et la présence d'un acte classant,

c'est-à-dire un acte susceptible de modifier le classement du GHM. Chacun de ces GHM a 4 niveaux de sévérité et ce niveau est déterminé par analyse de l'âge, des diagnostics associés, de la durée de séjour ou du mode de sortie. Les diagnostics associés permettant une augmentation de la sévérité sont inscrits dans la liste des comorbidités associées (CMA)[100].

Ce mode de financement coexiste avec l'existence d'une liste en sus des médicaments et des dispositifs médicaux onéreux dont le remboursement s'effectue à chaque consommation de ces produits et est chaîné au séjour concerné dans le PMSI. Cette liste concerne des produits de santé plus coûteux que le GHM où il est utilisé, mais à une faible proportion. Elle concerne par exemple le ZIMPLAVA® (bezlotoxumab) un anticorps monoclonal antitoxine B de *Clostridium difficile*, dont le prix sur la liste en sus atteint 2 700 €. De plus, des suppléments journaliers spécifiques sont alloués pour des conditions de prise en charge particulières (passage en unité de soin intensif, en urgence, en surveillance continue, en néonatalogie...).

Dès lors, pour un séjour donné, le coût pour l'hôpital peut être partiellement ou complètement remboursé par l'assurance maladie. Dans le PMSI, le coût par séjour selon la perspective de l'Assurance Maladie obligatoire est renseigné, il comprend : le GHM, le tarif des produits en sus et le coût des suppléments journaliers. Cependant, il est aussi possible d'identifier le ticket modérateur et le forfait journalier hospitalier ainsi que les remboursements effectués par les assurances maladie complémentaires.

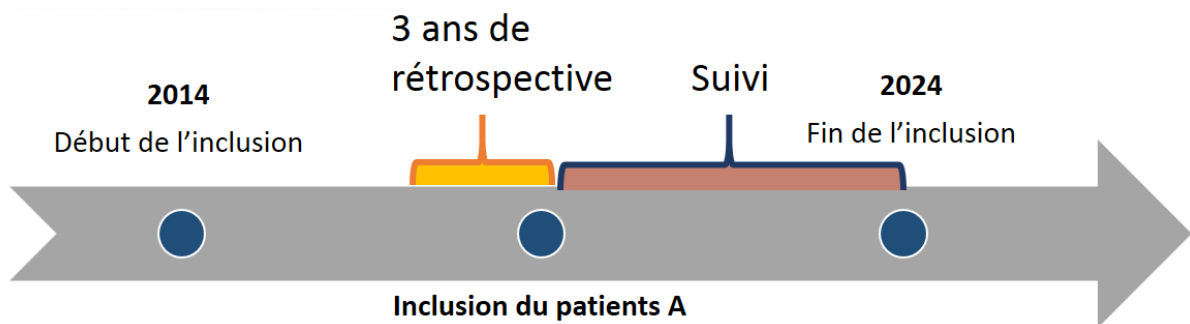
2.2 Constitution de la base de données d'étude: Programme PhiBRA: Public health impact of bacterial resistance to antibiotics

Le programme *Public health impact of bacterial resistance to antibiotics* (Phibra) vise à fournir un état des lieux de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France et dont le financement provient du Ministère des solidarités et de la santé. L'objectif de ce programme est d'analyser et de mesurer les conséquences médico-économiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques : morbidité et mortalité attribuables, ainsi que le coût en s'appuyant sur les bases de données médico-administratives de l'assurance maladie (SNDS). Les travaux et la méthodologie de cette thèse s'inscrivent dans ce programme.

2.2.1 Population d'étude

Afin de réaliser ce programme de recherche, une cohorte ouverte a été constituée à partir du SNDS. Elle est composée de l'ensemble des patients hospitalisés dans un établissement sanitaire présentant une infection bactérienne ou une résistance aux antibiotiques à partir de l'année 2014. Cette cohorte est actualisée tous les ans, les nouveaux individus présentant les critères de sélection seront inclus jusqu'en 2024. Pour chaque inclusion, l'ensemble des consommations de soins (ville et hôpital) seront recueillies avec une rétrospective de 3 ans avant l'inclusion et jusqu'à la fin du suivi.

Figure 2.1 Constitution de la cohorte PhiBRA et de la collecte des données à partir du SNDS



La sélection des individus est effectuée sur le PMSI MCO et SSR et s'appuie sur une liste de codes diagnostic (>800 codes CIM-10) renvoyant à une infection bactérienne aiguë non sexuellement transmissible (Annexe 1). Ces codes devaient figurer dans le RSA des patients hospitalisés en MCO et en SSR en diagnostic principal, relié ou associé. Chaque code CIM-10 a été classé en 13 catégories d'infections en collaboration avec des médecins spécialistes des maladies infectieuses, un médecin du Département d'information Médicale (DIM), des spécialistes du SNDS et un économiste de la santé : (1) infection génito-urinaire, (2) infection sur matériel, (3) peau & tissus mous, (4) voies respiratoires basses, (5) bactériémie seule, (6) infection digestive et abdominale, (7) infection ostéoarticulaire, (8) infection durant la grossesse, (9) infection du cœur & du médiastin, (10) infection du nouveau-né, (11) infection oto-rhino-laryngologique (ORL), (12) infection de l'œil et (13) infection du système nerveux.

2.2.2 Identification des germes d'intérêt

À partir des séjours sélectionnés, les germes d'intérêt ont été identifiés à travers la CIM-10 par les codes spécifiques (B95-B96), les codes qui relient dans leur intitulé une infection et un germe (exemple : A411 « Sepsis à d'autres staphylocoques précisés ») ou le pathogène avec une résistance (ex : U82.18 « Staphylocoques, autres et non précisés, résistants à la méthicilline ») (cf. Annexe 2). Par la suite, ces codes ont été classés en famille de bactéries : streptocoques (pneumocoque, entérocoque, autres streptocoques) ; staphylocoques (staphylocoque doré, autres staphylocoques) ; entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Yersinia*) ; bactéries Gram négatif (BGN) (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *Campylobacter*). Les codes de germes imprécis tels que les codes renvoyant à des bactéries pyogènes (ex : M0009) ainsi que les germes « autres » ont été inclus dans la sélection et classé en « Germes autres ».

2.2.3 Identification de la résistance aux antibiotiques

Dès 2013, l'OMS a révisé la CIM-10 afin d'incorporer des codes relatifs à la résistance aux antibiotiques plus précis [101]. Cette mise à jour repose sur la création de trois nouveaux groupes de code : U82 (Résistance aux antibiotiques bêtalactamines [bêtalactames]), U83 (Résistance aux autres antibiotiques) et U84 (Résistance aux autres antimicrobiens) (cf. Annexe 3). Cette révision a été applicable dans le PMSI dès 2014 avec incorporation de certains de ces codes dans la liste des CMA (cf. Tableau 2.1) [100]. Par ailleurs, des codes plus précis ont aussi été créés tels que « U8210 : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline – SARM ». Les situations d'utilisation de ces codes de résistances ont été établies par l'ATIH, ils sont activés uniquement en cas d'infection et doivent respecter les deux conditions suivantes rappelées dans le « Fascicule de codage pour le PMSI, Maladies Infectieuses » de Décembre 2014 [102] : « La résistance doit être mentionnée dans le compte rendu du laboratoire de bactériologie et doit

entraîner une modification du schéma thérapeutique habituel, ou la mise en œuvre de mesure d'isolement spécifique ».

Tableau 2.1 Listes des codes de résistances aux antibiotiques inscrits dans la liste des comorbidités associées (CMA)

Codes	Signification	Niveau de CMA
U82.0+0	Résistance à la pénicilline, situation d'infection	2
U82.100	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline [SARM], situation d'infection	4
U82.18	Staphylocoques, autres et non précisés, résistants à la méthicilline	3
U82.2+0	Résistance par bêtalactamases à spectre étendu [BLSE], situation d'infection	3
U82.8+0	Résistance à d'autres antibiotiques bêtalactamines, situation d'infection	2
U82.9+0	Résistance aux antibiotiques bêtalactamines, non précisée, situation d'infection	2
U83.0+0	Résistance à la vancomycine, situation d'infection	2
U83.1+0	Résistance à d'autres antibiotiques apparentés à la vancomycine, situation d'infection	3
U83.2+0	Résistance aux quinolones, situation d'infection	2
U83.700	Bactérie hautement résistante émergente [BHRe], situation d'infection	4
U83.710	Bactérie multirésistante [BMR], situation d'infection	3
U83.780	Autres résistances à de multiples antibiotiques, situation d'infection	1
U83.8+0	Résistance à un seul autre antibiotique précisé, situation d'infection	2
U83.9+0	Résistance à un antibiotique non précisé, situation d'infection	2

CMA : Complication ou Morbidité Associée

2.2.4 Algorithme de sélection des séjours infectieux résistants – D'après Opatowski *et al.*

Afin d'identifier les infections à un germe résistant aux antibiotiques, il faut pouvoir déterminer l'infection, le germe causal et la résistance du germe causale. Or, dans le PMSI les différents diagnostics (DP, DR, DAS) ne sont pas reliés entre eux dans la plupart des cas. Par conséquent, à l'exception de certains codes (*cf.* Annexe 2 & 3), une infection codée en DP ou DAS, n'est pas directement reliée au germe pathogène et, de la même manière, un code de résistance peut ne pas renvoyer au germe causal. Par exemple, il est possible d'avoir le codage suivant pour un

séjour : {Pyélonéphrite ; Infection après un acte à visée diagnostique; *Escherichia coli* ; *Staphylococcus aureus* ; Résistance par BLSE ; Résistance à la pénicilline}. Dans cet exemple, nous ne pouvons pas être certain de quelle bactérie renvoie à quelle infection, mais aussi de quelle résistance renvoie à quelle bactérie. C'est pourquoi dans les séjours où plusieurs germes et/ou plusieurs infections et/ou plusieurs résistances ont été codés, des hypothèses doivent être faites pour pouvoir classer le séjour.

De plus, les habitudes de codage des établissements peuvent influencer sur l'identification des couples germe-résistances en utilisant un seul code de résistance pour toutes les formes de résistances aux antibiotiques. De même, les pratiques médicales telles que l'absence d'examen microbiologique tout en prenant en charge le patient par une antibiothérapie probabiliste entraînent une absence de codage du germe et par-delà, de la résistance aux antibiotiques. C'est pourquoi un algorithme de sélection de Résistance Bactérienne (RéBA) a été élaboré dans le cadre de ce projet par M. Opatowski et collaborateurs [15].

L'algorithme RéBA est un algorithme de sélection et de recodage qui permet de récupérer une information complète, en termes de germe et de résistance, pour des séjours avec infection(s) qui auraient été mal classés ou perdus.

Pour ce faire, une règle générale a été établie afin de pouvoir identifier l'infection et le couple germe/résistance s'il y a lieu. Les séjours devaient présenter une seule catégorie d'infections et un seul germe afin d'avoir une information complète sur le type d'infection. En cas de présence de plusieurs types de résistances, le séjour était considéré comme présentant une infection à germe résistant, mais la catégorie de résistance était considérée comme inconnue. À cette règle générale s'ajoutent des exceptions afin d'être le plus exhaustif possible.

Certaines pathologies non exclusivement infectieuses ont été considérées comme infectieuses s'il existait un code germe en DAS : les épanchements pleuraux (J190), les ulcères (L89%) et les brûlures (T31%). En présence de bactériémie et d'une autre catégorie d'infections, l'infection n'a pas été classée en bactériémie, mais dans la seconde catégorie renseignée. En effet, en général, une bactériémie est en rapport avec un foyer infectieux [17]. Ce même principe a été appliqué pour les codes se référant à des brûlures ou des infections sur matériel. En cas d'absence d'une autre catégorie, l'infection a été renseignée en tant que « Bactériémie isolée ». De même, l'identification d'un couple germe-résistance incohérent a été recodée. En effet, certains couples germe-résistances étaient codés alors que la résistance identifiée n'entraînerait *a priori* pas de modification substantielle dans la prise en charge (par exemple : *S. aureus*

résistant à la pénicilline) soit parce qu'il s'agissait de résistance naturelle, soit parce que le couple germe-résistance était imprécis. Ce recodage concerne trois couples germe/résistances spécifiques : le staphylocoque doré résistant à la pénicilline a été recodé en staphylocoque doré résistant à la méthicilline, les entérobactéries résistantes à la pénicilline ont été recodées en productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) et les streptocoques résistants à la vancomycine ont été spécifiés comme entérocoques. Enfin, une troisième règle d'exception a été appliquée afin de récupérer l'information sur le germe. Lorsqu'une infection et une résistance étaient codées avec plusieurs germes renseignés, la résistance a été attribuée au germe codé le plus probable. Ainsi, une résistance à la méthicilline était associée au staphylocoque doré, la production de BLSE aux entérobactéries ou BGN, et la résistance à la vancomycine aux entérocoques. Les autres germes associés au séjour n'étaient plus pris en compte par la suite.

Cet algorithme a été validé en comparant ses résultats en termes de taux de résistance en 2016 avec ceux du réseau au réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARS-net) [15]. Ce réseau collecte les données de laboratoire de bactériologie (de ville ou hospitalière) concernant les infections invasives et couvrait 18 % des journées d'hospitalisation en France en 2016. Les résultats ont montré une bonne concordance sur le taux d'incidence des infections invasives par SARM (14,1 % dans le PMSI et 13,8 pour EARS-net), des entérocoques résistants à la vancomycine (0,6 % vs 0,6 %), des *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (0,7 % vs 0,1 %), des *E. coli* et de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (respectivement : 11,7 % vs 8,3 % et 18,5 % vs 20,2 %) et de *Klebsiella pneumoniae* résistant aux carbapénèmes (0,4 % vs 0,4 %).

Afin de s'assurer de la reproductibilité de ces résultats, l'algorithme de sélection a été programmé de manière indépendante par Marion Opatowski et moi-même.

2.2.5 Analyses statistiques

Plusieurs analyses statistiques ont été utilisées durant cette thèse. Pour l'ensemble des parties, nous avons choisi de ne pas renseigner les *p-value* en raison des tailles des populations que nous avons analysées [103,104].

PARTIE 3. COÛT HOSPITALIER DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

3.1 Introduction

Le PMSI comprenant l'ensemble des hospitalisations dans un établissement de santé français, et dont l'identification de la résistance est possible via les codes CIM-10, ouvre une opportunité d'estimer un coût de la résistance aux antibiotiques pour un large panel d'infection ou de pathogènes considérés. En développant une étude cas témoins, nous estimerons le coût additionnel de l'antibiorésistance par infection et par bactérie.

3.1.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'estimer le coût hospitalier de l'antibiorésistance en 2015 à l'échelle nationale selon une perspective de l'assurance maladie obligatoire à partir des données de la base médico-administrative du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

3.2 Méthode

3.2.1 Population d'étude

La population d'étude incluait les séjours hospitaliers en MCO dont la durée était supérieure à 1 jour avec une infection aiguë (en DP, DR ou DAS) causée par 9 germes : (1) *Escherichia coli*, (2) *Klebsiella pneumoniae*, (3) autre *Enterobacteriaceae*, (4) *S. aureus*, (5) autre *Staphylococcus*, (6) *Pneumococcus*, (7) *Enterococcus*, (8) autre *Streptococcus*, (9) autres BGN. Les sites anatomiques considérés étaient l'ensemble des treize sites anatomiques cités dans la partie 2.2. Seule la France métropolitaine (incluant la Corse) a été considérée, soit 96 % de la population en 2015. Les séjours effectués entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 ont été retenus. Cette sélection a été réalisée à partir des bases MCO de 2015 et de 2016, car, la production du RSS s'effectuant en fin de séjour, un séjour qui débute en 2015, mais se terminant en 2016 sera présent dans la base de données MCO de 2016 et non celle de 2015.

Un total de 1 648 566 séjours avec au moins un code d'infection ont été sélectionnés (*cf.* Figure 2.1). Parmi ces séjours, 1 049 341 (63 %) n'incluaient pas de code germe et ont donc été exclus de l'analyse. Sur l'échantillon des 599 225 séjours restant, l'algorithme RébA (*cf.* Partie 2.2.4) a pu classer 378 178 séjours (63 %). De ces derniers, 1,6 % ont été exclus, car le coût n'était pas renseigné. Il s'agissait principalement de séjours au sein d'hôpitaux communaux pour lesquels le financement est effectué en dotation globale. L'échantillon final retenu comporte 318 234 séjours infectieux sans résistance et 53 914 séjours (14,5 %) avec au moins un code de résistance.

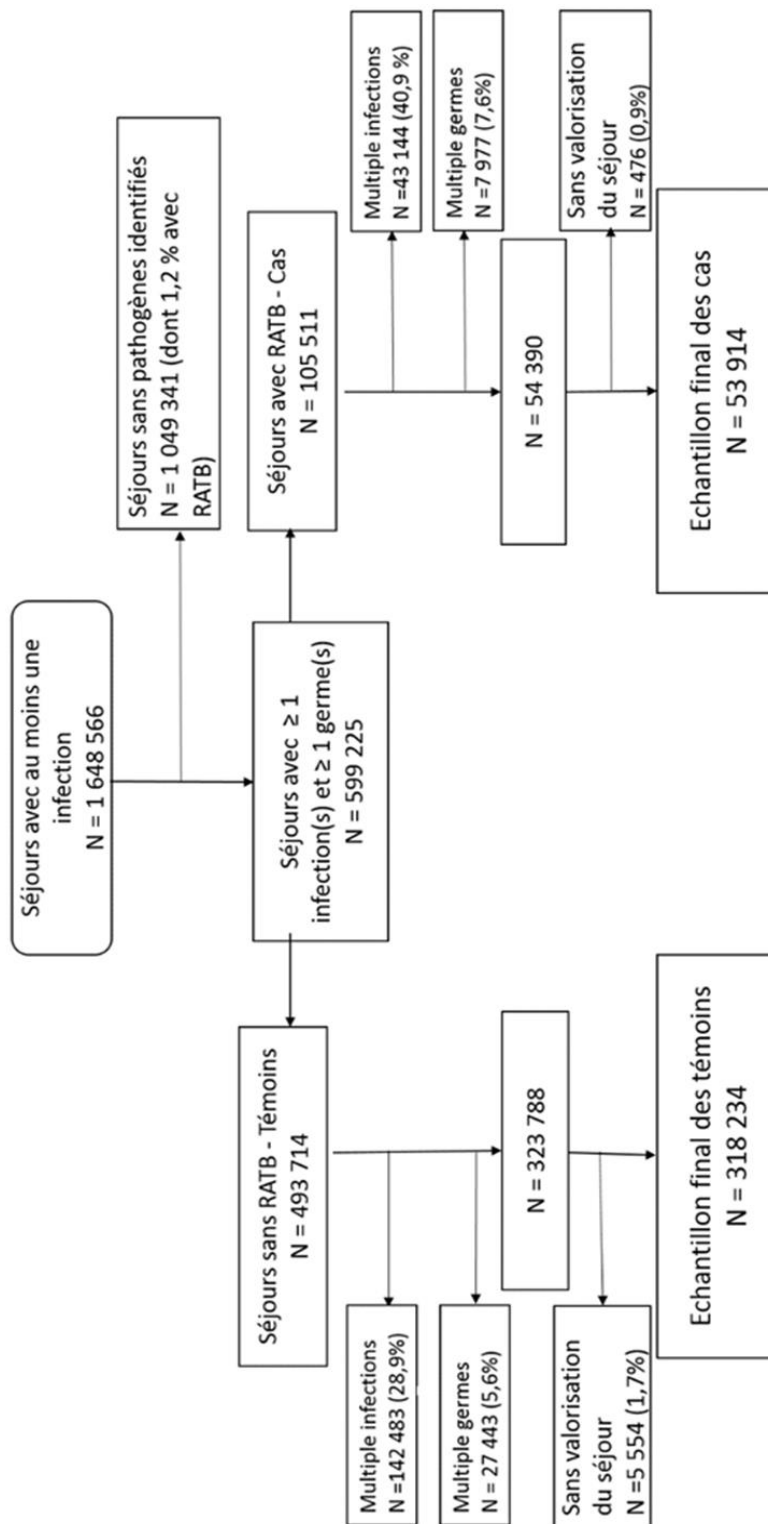


Figure 2.2 Sélection des séjours avec codes de résistances (cas) et sans code de résistance (témoins) avec une infection et une bactérie identifiée

3.2.2 Sélection et construction des variables

Les séjours ont été décrits par les caractéristiques du patient, de l'infection et du séjour hospitalier *stricto sensu* à partir du PMSI-MCO.

Les caractéristiques des patients ont été définies par l'âge, le sexe, et la mortalité intra-hospitalière déterminée par la modalité de sortie du séjour. Nous avons aussi cherché à représenter les comorbidités puisque spécifier leur gravité est une étape clef dans la détermination du coût de l'antibiorésistance [105,106]. Afin de caractériser l'état général d'un patient, nous avons élaboré un score de Charlson à partir des DP, DR et DAS. Ce score, développé par Charlson en 1987 [107], permet de classer les comorbidités selon le risque de mortalité à 1 an et de leur attribuer un poids dont la somme représente le fardeau total des comorbidités. Par la suite, ce score a été adapté aux bases médico-administratives et aux codages CIM-10 [108–110] ainsi qu'au SNDS [111]. J'ai choisi le score de Charlson originel en me basant sur les travaux de Bannay et collaborateurs [111]. Cette étude comparait l'efficacité des différents scores de Charlson, et notamment le score de Charlson originel [107], le score de Charlson modifié de Quan [112] et le score modifié et adapté pour le SNDS [111]. En comparant dans un échantillon du SNDS, la concordance entre la mortalité prédite d'un modèle ajusté sur les différents scores avec la mortalité observée, Bannay *et al.* en concluent que le meilleur score à utiliser est le score de Charlson originel, classé en catégorie et ajusté sur l'âge. Or, l'âge est déjà une variable d'appariement dans nos analyses, car il s'agit d'un facteur important de la consommation de soins [113]. Le score de Charlson ajusté par l'âge ne pouvait donc être utilisé en l'état. Toujours d'après les travaux de Bannay *et al.*, les scores par catégories ont une meilleure discrimination de la mortalité à un an que les scores pris en continu. Par conséquent, j'ai choisi d'utiliser le score de Charlson en quatre catégories (0 ; 1 ; 2-3 ; 4 ou plus). Enfin, entre le score catégoriel de Charlson modifié de Quan [112], l'originel [107] et celui modifié et adapté pour le SNDS [111], les deux premiers avaient de meilleurs résultats de discrimination de la mortalité que le dernier. Le score de Quan ne mettant aucun poids aux diabètes sans complication, je lui ai préféré le score de Charlson de 1987, car le diabète est un facteur de risque d'infection [114,115].

Pour décrire les infections, nous avons tenu compte de la catégorie d'infections définie dans la partie 2.2. Quant aux séjours, nous avons décrit leur durée, la présence d'un transfert en unité

de soins intensifs au cours de l'hospitalisation, la présence d'un diagnostic principal infectieux et le type d'établissement (public ou privé) dans lequel il s'est déroulé.

3.2.3 Sélection des dépenses hospitalières

Les dépenses de santé ont été estimées à partir des données de facture des RSA de chacun des séjours en MCO, en prenant en compte l'ensemble des dépenses liées à la T2A, mais aussi les dépenses liées à la liste en sus des médicaments et dispositifs médicaux innovants et les compléments tarifaires liés des conditions de prise en charge particulières, et notamment celle en rapport à la prise en charge en unité de soins intensifs.

3.2.4 Estimation du coût moyen de l'antibiorésistance

Le coût attribuable des dépenses liées à la résistance aux antimicrobiens a été estimé comme étant le coût supplémentaire des cas par rapport aux témoins hospitalisés. Ce coût, appelé indifféremment surcoût par la suite, devrait représenter la prise en charge supplémentaire induite par l'antibiorésistance dans le cadre d'une infection. Une autre approche serait de mesurer cette prise en charge supplémentaire en unité temporelle, c'est-à-dire mesurer le nombre de jours supplémentaires que dure un séjour infectieux à germe antibiorésistant par rapport à un séjour sans antibiorésistance.

Nous avons estimé la prise en charge supplémentaire induite par l'antibiorésistance avec ces deux approches : un surcoût monétaire et le nombre de journées supplémentaires du séjour hospitalier. Pour pouvoir les estimer, nous avons mis en place une étude cas-témoins appariés. L'intérêt de l'appariement exact est de permettre la comparabilité des deux groupes sur des facteurs de confusion, c'est-à-dire dans notre cas, ayant une association avec l'antibiorésistance et le coût ou la durée de séjour [116]. C'est pourquoi, afin d'éviter une mauvaise allocation des dépenses et d'identifier des groupes cliniquement comparables, les 7 variables d'appariement suivantes ont été utilisées : sexe, âge (8 classes) : < 7 jours ; [8 jours-28 jours] ; [29 jours-1 an] ; [2-25] ; [26-35] ; [36-45] ; [46-55] ; [56-65] ; [66-75] ; [75-95] ; + 95 ans), le score de Charlson [4 classes], site de l'infection (13 classes, comme mentionner précédemment en partie 2.2), agent pathogène impliqué (9 classes, comme mentionner précédemment dans la partie 3.2.1), catégorie de code CIM-10 (2 classes : infection codée comme DP ; infection codée en DR ou

DAS) et statut juridique de l'établissement (2 classes : public ou privé). L'appariement a été effectué avec un ratio 1 cas : 1 témoin afin d'obtenir un nombre maximal de paires et d'obtenir un nombre équilibré de cas et témoins appariés.

Cet appariement équilibré par classe des cas et des témoins permet d'estimer le surcoût attribuable à la résistance à partir de la différence des coûts de chaque paire appariée. De même, le nombre de journées supplémentaires serait la différence des durées de séjour entre les cas et les témoins appariés. La moyenne de ces différences permet d'obtenir le surcoût moyen et le nombre moyen de journées supplémentaires.

Deux analyses de sensibilité ont été effectuées : un appariement déséquilibré (1 à 5 témoins par cas) qui permet d'inclure un plus grand nombre de témoins et une régression linéaire multiple en considérant l'ensemble des cas. Ces deux analyses de sensibilité permettent d'étudier l'impact de la prise en compte des témoins et des cas non appariés. Les variables d'ajustement et d'appariement étaient identiques aux variables d'appariement de l'analyse principale décrite dans la partie 3.2.5.

Puisque près de 1 million de séjours ont dû être exclus de l'analyse en raison d'un manque d'identification du germe ou de l'infection, le coût national de l'antibiorésistance ne peut être estimé directement. C'est pourquoi une extrapolation des coûts en deux étapes a été effectuée pour estimer le fardeau économique de la résistance à l'échelle nationale. Une première extrapolation a été effectuée sur les séjours avec un code de résistance aux antibiotiques, mais qui ont été exclus de l'échantillon en raison d'infections multiples (N=46 839), ce qui correspondait à 43 144 séjours avec un germe identifié (*cf.* Figure 1) et 3 695 séjours sans germes identifiés. Le coût moyen global de l'antibiorésistance estimé à partir de l'analyse cas-témoin appariés a été extrapolé par âge et par sexe. Une deuxième extrapolation sur les séjours avec infection et sans micro-organisme codé a été effectuée (N= 1 049 341, *cf.* Figure 1). La distribution de la résistance et de son coût, estimés sur l'échantillon final, ont été extrapolés à ces séjours, selon le sexe, l'âge et le site d'infection. Notons que les groupes qui comprenait un nombre de séjours inférieurs à 10 par âge, sexe et d'infection pour la deuxième extrapolation, ont été exclus de l'analyse.

Ainsi, le coût total obtenu en additionnant le coût global de l'échantillon final et des échantillons extrapolés fournit une estimation, à l'échelle nationale, du coût total de l'antibiorésistance si l'ensemble des cas d'infection à germes résistants étaient codés au sein du PMSI.

3.2.5 Analyses

Dans un premier temps, les variables d'appariement ont été décrites chez les cas et les témoins appariés. Par la suite, nous nous focaliserons sur les variables qui n'ont pas contribué à l'appariement, mais permettront d'évaluer l'état de santé des deux groupes appariés. Ce qui comprend le taux de mortalité intra-hospitalière toute cause, le taux de transfert en unité de soins intensifs (USI), la durée de séjour (en médiane) et les des coûts des séjours (en médiane et en moyenne) qui ont été estimés premièrement pour l'ensemble des séjours puis uniquement pour ceux avec un DP infectieux.

En seconde partie, les surcoûts et les journées supplémentaires induits par la résistance aux antibiotiques ont été analysés par leur moyenne avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC95%) respectif par catégorie d'infections. Afin de connaître la taille des différences entre cas et témoins, nous avons aussi estimé les coûts et les durées moyens par séjour des cas et témoins, stratifiés par catégorie d'infections. Enfin, nous avons estimé le coût total et le nombre de journées supplémentaires totales par catégorie d'infections, calculés à partir de la somme des différences entre paires de ces deux mesures.

Enfin, les résultats ont été déclinés pour les bactéries productrices de β -Lactamase à spectre élargi (BLSE) *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*, et pour le SARM. Le choix de ces trois germes s'est basé sur leur effectif important estimé à partir du PMSI [15]. Pour chacun de ces trois principaux germes, nous avons décrit les résultats pour les trois catégories d'infection les plus fréquentes ainsi qu'une description des résultats pour la bactériémie. L'ajout de la bactériémie permet une comparaison plus directe avec la littérature puisque cette catégorie d'infections est la plus étudiée (*cf.* partie 3.1.1).

3.3 Résultats

3.3.1 Description des variables d'appariement

Parmi un échantillon de 372 148 séjours avec infection sélectionné en 2015, 14,5 % (53 914) présentaient une infection à germe résistant et 98,1 % d'entre eux ont pu être appariés à un témoin.

Comme attendu, les cas et les témoins étaient similaires sur les variables d'appariement (*cf.* Tableau 3.1). L'échantillon était majoritairement composé de femmes (53,3 %) avec un âge moyen (\pm écart-type) de 66 ans (\pm 24) et un score de Charlson s'élevant en moyenne à 1,7 (\pm 2,1). La proportion de séjours avec un DP infectieux s'élevait à moins de la moitié de l'échantillon (44 %) et une grande partie des séjours appariés ont été effectués dans un établissement public (82 %). Parmi les 993 cas non-appariés, le même sexe ratio (54 % de femmes) a été observé, mais les patients de ces séjours étaient plus jeunes que les séjours appariés (55 ± 28 ans) (*cf.* Tableau 3.2) avec un score de Charlson plus élevé atteignant en moyenne $2,5 \pm 2,3$. Contrairement aux cas appariés, ces séjours non-appariés étaient caractérisés par une majorité de DP infectieux (56 %) et une plus faible proportion de ces séjours se sont déroulés dans un établissement public (66 %).

Le tableau 3.1 montre aussi la composition des catégories d'infection chez les séjours appariés. Les catégories d'infections les plus fréquentes au sein du groupe apparié correspondaient aux infections génito-urinaires (56,6 %), suivies des infections sur matériel (12,9 %), des infections de la peau et des parties molles (7,8 %), des infections voies respiratoires basses (7,3 %) et des bactériémies seules (sans autre catégorie d'infections identifiée) (5,8 %). Chez les cas non-appariés, la composition des infections était différente comme le montre le tableau 3.2. En effet, les infections génito-urinaires représentaient une proportion trois fois plus faible que les cas appariés (16,3 %), et les deux autres infections les plus fréquentes étaient les infections des voies respiratoires basses (15,1 %) et des infections digestives et abdominales (13,5 %).

Tableau 3.1 Caractéristiques des cas et témoins appariés

	Cas appariés	Témoins appariés
Caractéristiques	N=52 921	N=52 921
Sexe, No. (%) d'homme	24 795 (46,7)	24 795 (46,7)
Age, moyenne \pm écart-type	66 \pm 24	66 \pm 24
Score de Charlson, moyenne \pm écart-type	1,7 \pm 2,1	1,7 \pm 2,1
Infection en diagnostic principal, No. (%)	23 302 (44,0)	23 302 (44,0)
Statut de l'établissement, No. (%) de publique	43 411 (82,0)	43 411 (82,0)
Catégorie d'infections, No. (%)		
Infections génito-urinaires	29 414 (55,6)	29 414 (55,6)
Infection sur matériels	6 853 (12,9)	6 853 (12,9)
Infections de la peau et des parties molles	4 135 (7,8)	4 135 (7,8)
Infections des voies respiratoires basses	3 866 (7,3)	3 866 (7,3)
Bactériémie seule	3 057 (5,8)	3 057 (5,8)
Infections digestives et abdominales	2 484 (4,7)	2 484 (4,7)
Infections ostéo-articulaires	1 327 (2,5)	1 327 (2,5)
Infections durant la grossesse	681 (1,3)	681 (1,3)
Infections du nouveau-né	423 (0,8)	423 (0,8)
Infections du cœur et médiastin	412 (0,8)	412 (0,8)
Infections oto-rhino-laryngologiques	159 (0,3)	159 (0,3)
Infections de l'œil	72 (0,1)	72 (0,1)
Infections du système nerveux	38 (0,1)	38 (0,1)

Tableau 3.2 Caractéristiques des cas non-appariés

	Cas non-appariés
Caractéristiques	N=993
Sexe, No. (%) d'homme	461 (46,4)
Age, moyenne \pm écart-type	56 \pm 24
Score de Charlson, moyenne \pm écart-type	1,7 \pm 2,1
Infection en diagnostic principal, No. (%)	558 (56,2)
Statut de l'établissement, No. (%) de publique	657 (66,2)
Catégorie d'infections, No. (%)	
Infections génito-urinaires	162 (16,3)
Infection sur matériels	90 (9,1)
Infections de la peau et des parties molles	102 (10,3)
Infections des voies respiratoires basses	150 (15,1)
Bactériémie seule	78 (7,9)
Infections digestives et abdominales	134 (13,5)
Infections ostéo-articulaires	73 (7,4)
Infections durant la grossesse	5 (0,5)
Infections du nouveau-né	5 (0,5)
Infections du cœur et médiastin	92 (9,3)
Infections oto-rhino-laryngologiques	41 (4,4)
Infections de l'œil	21 (2,1)
Infections du système nerveux	32 (3,2)

3.3.2 Évaluation de l'état de santé des cas et des témoins

La mortalité intra-hospitalière toute cause atteignait 7,0 % parmi les cas, et était supérieure à celle des témoins (5,8 %) (*cf.* Table 3.3). L'accueil en unité de soins intensifs était sensiblement équivalent dans les deux groupes appariés puisqu'il concernait 5 735 séjours avec résistance (10,8 %) et 5 405 séjours (10,2 %) chez les témoins.

Chez les cas non-appariés (*cf.* Tableau 3.4), l'état de santé semblait plus sévère en termes de mortalité et de transfert en USI. En effet, la mortalité toutes causes intra-hospitalière était plus importante que dans le groupe apparié avec 12 % de patients décédés à la sortie d'hôpital. De même, le taux de transfert en unité de soins intensifs était supérieur (19,4 %) à ceux du groupe apparié.

3.3.3 Description de la durée de séjour et de la dépense par séjour

Les durées de séjour des cas et des témoins étaient proches l'une de l'autre en médiane. Elles étaient de 9 jours pour les séjours avec infections à germe résistant et de 8 pour les séjours témoins (*cf.* Tableau 3.3). Chez les cas non-appariés, la durée de séjour est de 11 jours en médiane (*cf.* Tableau 3.4).

Le coût moyen du séjour était de 7 322 € chez les cas appariés (*cf.* Tableau 3.3) et 25 % de ces séjours avaient un coût supérieur à 8 000 €. Lorsque la raison de l'hospitalisation était une infection, le coût moyen par séjour diminuait à 5 120 €. Les coûts de séjours étaient supérieurs pour les cas comparés aux témoins. En effet, chez les témoins le coût moyen du séjour était approximativement de 6 200 €, avec un coût supérieur à 7 080 € pour 25 % des séjours. En cas de diagnostic principal infectieux, le coût moyen des témoins était de 3 843 € tout en restant inférieur au coût moyen des cas.

Pour les cas non-appariés, les coûts des séjours sont toujours supérieurs à ceux des cas appariés. En effet, le coût médian du séjour était estimé à 6 300 € en médiane, et à 11 100 € en moyenne et 25 % de ces séjours avaient un coût supérieur à 11 400 € (*cf.* Tableau 3.4). De même, si l'infection était codée en diagnostic principal, le coût moyen restait plus élevé que dans le groupe apparié avec 7 300 € et 5 100 € en médiane.

Tableau 3.3 Caractéristiques cliniques des patients et caractéristiques économiques des séjours appariés dans les 2 groupes d'étude

	Cas appariés	Témoins appariés
	N=52 921	N=52 921
Mortalité intra-hospitalier (toutes causes), No. (%)	3726 (7,0)	3 078 (5,8)
Transfert en Unité de Soins Intensif (USI), No. (%)	5 735 (10,8)	5 405 (10,2)
Durée de séjour — médiane [Q1 ; Q3] *, en jour	9 [5-16]	8 [4-14]
Coût du séjour (tous †) — médiane [Q1 ; Q3], en euros	4 767 [3 006 ; 8 003]	4252 [2 577 ; 7078]
Coût du séjour (DP ‡) — médiane [Q1 ; Q3]	3 758 [2 399 ; 6082]	3 041 [1 406 ; 4891]
Coût du séjour (tous) — moyenne ± écart-type	7 322 ± 10 188	6 219 ± 8 141
Coût du séjour (DP) — moyenne ± écart-type	5 120 ± 5 533	3 843 ± 4 583

* [Q1 ; Q3] : 25^{ème} percentile ; 75^{ème} percentile

† Tous les séjours

‡ Séjours avec un code CIM-10 infectieux en diagnostic principal

Tableau 3.4 Caractéristiques cliniques des patients et caractéristiques économiques des séjours non appariés avec résistance aux antibiotiques

	Cas non-appariés
	N=993
Mortalité intra-hospitalier (toutes causes), No. (%)	119 (12,0)
Transfert en Unité de Soins Intensif (USI), No. (%)	193 (19,4)
Durée de séjour — médiane [Q1 ; Q3] *, en jour	11 [6 ; 21]
Coût du séjour (tous †) — médiane [Q1 ; Q3], en €	6 309 [3 760 ; 11 384]
Coût du séjour (DP ‡) — médiane [Q1 ; Q3]	5 106 [3 240 ; 8475]
Coût du séjour (tous) — moyenne ± écart-type	11 121 ± 15 160
Coût du séjour (DP) — moyenne ± écart-type	7 164 ± 6 801

* [Q1 ; Q3] : 25^{ème} percentile ; 75^{ème} percentile

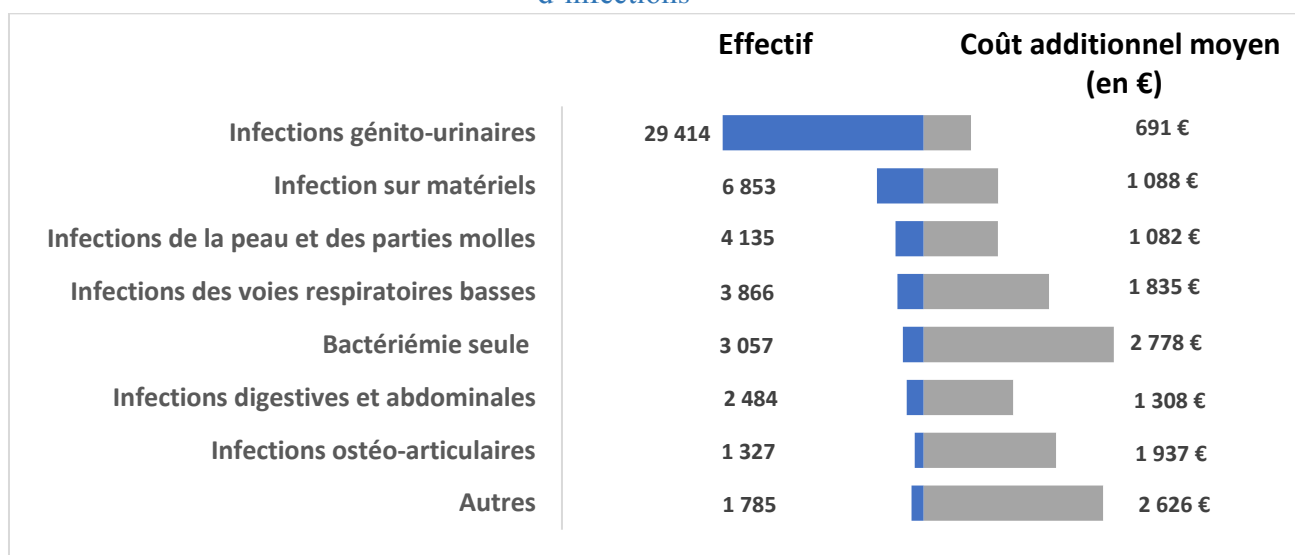
† Tous les séjours

‡ Séjours avec un code CIM-10 infectieux en diagnostic principal

3.3.4 Consommation des soins hospitaliers attribuable à l'antibiorésistance

Il existe une grande disparité du surcoût de l'antibiorésistance par site. Comme le montre la figure 3.1, les catégories d'infection les plus nombreuses (infections génito-urinaires, infections sur matériel ou infection des parties molles) n'ont pas les surcoûts les plus élevés. En effet, le coût additionnel moyen le plus faible a été observé pour les infections génito-urinaires avec 700 € alors qu'elles représentent plus de la moitié des cas. Au contraire, le coût additionnel moyen de la bactériémie seule s'élève approximativement à 2 800 €, soit quatre fois plus que le surcoût des infections génito-urinaires. Notons également que les infections de la peau et des parties molles, les infections digestives et abdominales et les infections sur matériel ont relativement un même surcoût aux alentours de 1 100 €, ce qui correspond au surcoût moyen de notre échantillon (cf. Tableau 3.5).

Figure 3.1 Comparaison des effectifs et du coût moyen de l'antibiorésistance par catégorie d'infections



Le tableau 3.5 présente le coût moyen par séjour et la dépense totale de la prise en charge de l'antibiorésistance. On observe une augmentation concomitante du coût du séjour des témoins

avec le surcoût de l'antibiorésistance à l'exception des infections sur matériel. Avec un coût moyen du séjour de près de 9 000 € pour les témoins, le surcoût de l'antibiorésistance dans cette catégorie est de 1 100 €, soit moins que les séjours avec infections ostéo-articulaires pour qui les séjours témoins coûtaient 7 300 € et dont le coût additionnel de l'antibiorésistance était de 1 900 €. Concernant la dépense totale, celle attribuable à l'antibiorésistance s'élève à 58,3 millions € (cf. Tableau 3.5). Du fait de son effectif, les infections génito-urinaires y contribuent à hauteur de 20,3 millions €. Les infections des voies respiratoires basses, et les bactériémies seules, qui représentent à elles deux seulement 7 000 séjours, représentent 15,6 millions €, soit quasiment tout autant que les infections génito-urinaires avec un effectif 4 fois plus grand.

En termes de durée des séjours, l'antibiorésistance, correspondant à 81 018 journées d'hospitalisation supplémentaires et à 1,5 jour en moyenne en plus par séjour avec germe antibiorésistant par rapport aux témoins (cf. Tableau 3.6). Le nombre de journées supplémentaires le plus faible a été retrouvé pour les infections génito-urinaire avec 1 journée d'hospitalisation supplémentaire. À l'inverse, le résultat le plus élevé a été observé pour les infections des voies respiratoires basses avec 3 jours en moyenne en plus par séjour. Les séjours avec bactériémie seule à germe résistant, qui avait le surcoût le plus élevé, ont 2 jours en moyenne en plus.

Exprimé en moyenne du coût de la journée d'hospitalisation (cf. Tableau 3.7), le coût journalier est légèrement supérieur chez les cas. En effet, la journée de prise en charge des cas est financée par l'assurance maladie à hauteur de 696 € par jour, ce qui est très proche du financement de la journée chez les témoins qui s'élève en moyenne à 660 € par jour. Toutefois, nous observons trois exceptions. En effet, pour les infections des voies respiratoires basses, la moyenne du coût de la journée d'hospitalisation est de 793 € par jour chez les cas ce qui est inférieur aux 813 € par jour d'hospitalisation chez les témoins. De même, pour les infections « Autres » la moyenne du coût de la journée d'hospitalisation est inférieure chez les cas par rapport aux témoins avec respectivement 674 et 695 € par jour. Enfin, nous n'observons aucune différence sur la moyenne du coût de la journée entre cas et témoins pour les infections sur matériels, puisque nos résultats montrent un coût de la journée qui s'élève à 783 € par jour dans les deux groupes.

L'analyse de sensibilité conforte la robustesse des estimations. En effet, les résultats obtenus par les deux autres méthodes sont similaires (cf. Annexe 4).

Tableau 3.5 Coût additionnel moyen par séjour, en euro (résultats de l'appariement 1 : 1)

Catégorie d'infections	N	Coût du séjour, en € (moyenne ± écart-type)		Coût additionnel de l'antibiorésistance (moyenne [IC95%])	Dépense totale (en €)
		Cas	Témoins		
Infections génito-urinaires	29 414	5 092 ± 5 227	4 401 ± 4 472	691 [619 ; 762]	20 326 982
Infection sur matériels	6 853	10 055 ± 10 551	8 967 ± 10 087	1 088 [774 ; 1 401]	7 455 404
Infections de la peau et des parties molles	4 135	7 253 ± 7 831	6 171 ± 8 024	1 082 [764 ; 1 399]	4 474 034
Infections des voies respiratoires basses	3 866	12 395 ± 16 165	10 560 ± 13 830	1 835 [1 216 ; 2 452]	7 092 778
Bactériémie seule	3 057	13 045 ± 21 111	10 267 ± 11 568	2 778 [1 984 ; 3 572]	8 492 816
Infections digestives et abdominales	2 484	7 884 ± 9 944	6 576 ± 9 023	1 308 [856 ; 1 759]	3 249 079
Infections ostéo-articulaires	1 327	9 327 ± 5 502	7 390 ± 4 471	1 937 [1 592 ; 2 282]	2 568 590
Autres	1 785	18 233 ± 10 658	12 957 ± 8 030	2 626 [1 823 ; 3 429]	4 689 619
Tous les sites	52 921	7 321 ± 10 189	6 219 ± 8 142	1 103 [1 006–1 198]	58 349 305

Tableau 3.6 Nombre de journées supplémentaires moyen par séjour, en euro (résultats de l'appariement 1 : 1)

Catégorie d'infections	N	Durée moyenne de séjour (DMS), en jour (moyenne ± écart-type)		Journées supplémentaires (moyenne [IC95%])
		Cas	Témoins	
Infections génito-urinaires	29 414	11 ± 10	10 ± 9	1,0 [0,9 ; 1,1]
Infection sur matériels	6 853	16 ± 16	14 ± 14	2,0 [1,5 ; 2,5]
Infections de la peau et des parties molles	4 135	14 ± 15	12 ± 13	1,9 [1,4 ; 2,4]
Infections des voies respiratoires basses	3 866	18 ± 17	15 ± 15	3,0 [2,3 ; 3,7]
Bactériémie seule	3 057	18 ± 21	16 ± 14	2,3 [1,4 ; 3,2]
Infections digestives et abdominales	2 484	12 ± 12	10 ± 12	1,7 [1,1 ; 2,3]
Infections ostéo-articulaires	1 327	14 ± 12	12 ± 11	1,5 [0,7 ; 2,3]
Autres	1 785	16 ± 23	12 ± 17	3,9 [2,8 ; 5,0]
Tous les sites	52 921	13 ± 14	11 ± 12	1,5 [1,4 ; 1,6]

Tableau 3.7 Moyenne du coût de la journée d'hospitalisation pour la prise en charge des patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins), en euro par jour

Catégorie d'infections	N	Moyenne du coût journalier en € par jour (moyenne ± écart-type)	
		Cas	Témoins
Infections génito-urinaires	29 414	617,7 ± 401	569,1 ± 396
Infection sur matériels	6 853	783,0 ± 517	783,2 ± 660
Infections de la peau et des parties molles	4 135	731,5 ± 479	688,0 ± 526
Infections des voies respiratoires basses	3 866	793,7 ± 602	813,6 ± 680
Bactériémie seule	3 057	893,1 ± 654	825,9 ± 600
Infections digestives et abdominales	2 484	806,9 ± 544	744,6 ± 545
Infections ostéo-articulaires	1 327	939,5 ± 583	874,8 ± 639
Autres	1 785	673,7 ± 457	695,1 ± 753
Tous les sites	52 921	695,6 ± 482	659,0 ± 524

Parmi les trois couples germes/résistance analysés, les *Klebsiella pneumoniae* BLSE ont le plus grand coût additionnel moyen avec 1 700 €, suivi du SARM avec environ 1550 € et enfin les infections à *E. coli* BLSE avec le surcoût le plus faible à 963 € (cf. Tableau 3.8). La taille du coût additionnel moyen des infections à SARM est faible puisqu'elle est de 1 424 € pour les infections génito-urinaires et de 1 700 € pour les bactériémies seules. Pour les infections à bactéries BLSE, les infections génito-urinaires ont les coûts additionnels moyens les plus faibles et sont similaires entre *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli*, mais la catégorie d'infections avec le coût le plus élevé diffère entre ces deux germes. Pour *E. coli* BLSE, celle associée au coût additionnel moyen le plus élevé est les infections digestives et abdominales avec 1 439 €, tandis que pour *Klebsiella pneumoniae* BLSE, il s'agit des infections des voies respiratoires basses avec un coût additionnel de 5 448 €. Enfin, le couple germe-résistant avec le surcoût le plus élevé pour une bactériémie est observé pour *Klebsiella pneumoniae* BLSE avec 3 837 € en moyenne, alors que le coût additionnel le plus faible a été observé pour le SARM, avec un coût de 1 688 € en moyenne.

En termes de durée de séjour supplémentaire, les infections à *Klebsiella pneumoniae* BLSE et au SARM ont un nombre de journées supplémentaires les plus élevés avec respectivement avec 2,5 et 2 jours (cf. Tableau 3.9). Quant aux infections à *E. coli* BLSE, le nombre de journées

supplémentaires est plus faible avec seulement 1 jour en moyenne en plus par rapport à des infections à *E. coli* sensible.

Contrairement à la mesure par unité monétaire, le nombre de journées supplémentaires pour une bactériémie à bactérie résistante est plus élevé en cas d'infection à *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli* BLSE avec respectivement 6 et 2 jours. Notons que pour les infections à SARM, on ne retrouve pas de journée supplémentaire liée à la résistance. Pour les infections à *Klebsiella pneumoniae* BLSE, deux infections présentent un nombre élevé de journées supplémentaires avec 5 et 6 jours pour respectivement les infections des voies respiratoires basses et les bactériémies.

Tableau 3.8 Coût additionnel par les trois sites d'infection les plus fréquents ainsi que la bactériémie pour les trois principaux couples germe — résistance

	N	Coûts du séjour en € (Cas) (moyenne ± écart-type)	Coûts du séjour en € (Témoins) (moyenne ± écart-type)	Coût additionnel de l'antibiorésistance (moyenne [IC95%])
Bactéries avec antibiorésistance				
<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline (toutes infections)	7 879	9 166 ± 9 556	7 613 ± 8 386	1 553 [1301 ; 1805]
Infections de la peau et des parties molles	2 238	6 931 ± 7 915	5 444 ± 7 112	1 487 [1077 ; 1898]
Infection sur matériel	1 716	10 513 ± 9 175	8 965 ± 8 326	1 547 [1007 ; 2087]
Infections génito-urinaires	1 252	7 073 ± 7 374	5 649 ± 8 450	1 424 [956 ; 1892]
Bactériémie seule	695	11 368 ± 10 448	9 680 ± 9 932	1 688 [660 ; 2715]
Autres sites	1 978	11 077 ± 11 485	9 411 ± 9 904	1 666 [1069 ; 2262]
<i>E. coli</i> BLSE (toutes infections)	17 168	5 728 ± 7 025	4 773 ± 5 344	955 [840 ; 1070]
Infections génito-urinaires	13 200	4 803 ± 4 884	4 016 ± 3 853	788 [690 ; 885]
Infections digestives et abdominales	1 028	7 304 ± 10 112	5 865 ± 6 811	1 439 [821 ; 2058]
Infection sur matériel	1 013	9 001 ± 10 206	7 726 ± 8 929	1 274 [585 ; 1963]
Bactériémie seule	606	11 149 ± 10 143	8 590 ± 8 929	2 559 [1410 ; 3708]
Autres sites	1 321	8 739 ± 11 106	7 469 ± 9 407	1 270 [570 ; 1972]
<i>Klebsiella</i> BLSE (toutes infections)	3 759	8 239 ± 12 521	6 486 ± 8 840	1 754 [1329 ; 2180]
Infections génito-urinaires	2 570	5 661 ± 6 412	4 742 ± 5 343	919 [712 ; 1125]
Infection sur matériel	361	11 228 ± 13 809	8 360 ± 9 380	2 868 [1901 ; 3836]
Infections des voies respiratoires basses	288	19 291 ± 25 986	13 843 ± 18 155	5 448 [3351 ; 7545]
Bactériémie seule	202	15 563 ± 18 856	11 725 ± 11 991	3 837 [2184 ; 5481]
Autres sites	338	10 845 ± 15 505	8 316 ± 10 023	2 528 [1459 ; 3596]

Tableau 3.9 Journées supplémentaires par les trois sites d'infection les plus fréquents ainsi que la bactériémie pour les trois principaux couples germe/ résistance

	N	Coûts du séjour en € (Cas) (moyenne ± écart-type)	Coûts du séjour en € (Témoins) (moyenne ± écart-type)	Coût additionnel de l'antibiorésistance (moyenne [IC95%])
Bactéries avec antibiorésistance				
S. aureus résistant à la méthicilline (toutes infections)	7 879	15 ± 16	13 ± 13	2,0 [1,6 ; 2,4]
Infections de la peau et des parties molles	2 238	13 ± 14	11 ± 11	2,1 [1,4 ; 2,8]
Infection sur matériel	1 716	17 ± 15	14 ± 14	2,3 [1,4 ; 3,2]
Infections génito-urinaires	1 252	14 ± 15	13 ± 11	1,9 [0,9 ; 2,9]
Bactériémie seule	695	18 ± 16	16 ± 14	1,3 [-0,2 ; 2,9]
Autres sites	1 978	17 ± 16	15 ± 15	2,2 [1,3 ; 3,1]
E. coli BLSE (toutes infections)	17 168	11 ± 10	10 ± 9	1,2 [1,0 ; 1,4]
Infections génito-urinaires	13 200	10 ± 9	9 ± 8	0,9 [0,7 ; 1,1]
Infections digestives et abdominales	1 028	11 ± 11	9 ± 10	1,3 [0,5 ; 2,1]
Infection sur matériel	1 013	15 ± 15	13 ± 11	2,3 [1,3 ; 3,3]
Bactériémie seule	606	15 ± 13	13 ± 12	2,3 [0,9 ; 3,7]
Autres sites	1 321	15 ± 14	13 ± 13	2,1 [1,2 ; 3,0]
Klebsiella BLSE (toutes infections)	3 759	14 ± 16	12 ± 13	2,5 [1,9 ; 3,1]
Infections génito-urinaires	2 570	12 ± 12	10 ± 11	1,5 [0,9 ; 2,1]
Infection sur matériel	361	18 ± 18	14 ± 13	3,6 [1,3 ; 5,9]
Infections des voies respiratoires basses	288	22 ± 22	17 ± 17	5,1 [1,9 ; 8,3]
Bactériémie seule	202	21 ± 21	15 ± 12	5,9 [2,6 ; 9,2]
Autres sites	338	19 ± 22	14 ± 15	4,6 [2,1 ; 7,1]

3.3.5 Extrapolation des résultats issus de l'appariement à l'ensemble des patients avec infection

Nous avons effectué une extrapolation sur les 46 839 séjours exclus avec un codage d'antibiorésistance, mais plusieurs infections, ce qui ne permettait d'allouer la résistance à une infection. En additionnant la dépense totale issue de notre échantillon et la dépense issue de cette première extrapolation, nous estimons à un coût total de la résistance aux antibiotiques en 2015 pour l'assurance maladie à 109,3 millions € pour la grande majorité des séjours avec un codage d'antibiorésistance.

L'extrapolation de la résistance par âge, sexe et site d'infections aux séjours exclus en raison d'absence d'agent pathogène (N= 939 395) conduit à estimer à partir du PMSI un coût de 177,8 millions € associé à 132 549 séjours infectieux avec potentiellement une résistance.

Ainsi, le coût hospitalier de l'antibiorésistance pourrait atteindre 287,1 millions € en 2015 si toutes les infections avec résistance aux antibiotiques étaient identifiées dans le PMSI.

3.4 Discussion

Cette étude détermine pour la première fois le coût hospitalier de la résistance aux antibiotiques selon la perspective du payeur (L'Assurance Maladie) à partir d'une base médico-économique, le PMSI. Nos résultats suggèrent un coût additionnel attribuable à l'antibiorésistance de l'ordre de 1 100 € en moyenne par séjour correspondant toujours en moyenne, à 1,5 jour en plus d'hospitalisation en MCO. Nous avons aussi déterminé le surcoût par pathologies et par germes et mis en évidence une grande variabilité selon la pathologie et le germe considérés. En effet, la bactériémie seule à germes résistants était l'infection la plus coûteuse avec près de 2 800 € comparée à une bactériémie à germes sensibles, mais c'étaient les infections des voies respiratoires à germes résistants qui augmentaient le plus les durées de séjour avec 3 jours supplémentaires. Pour les germes, *Klebsiella pneumonia* BLSE était le germe qui majorait le plus le coût et la durée d'hospitalisation, avec près de 1 800 € et 2,5 jours supplémentaires en moyenne.

De plus, nous avons aussi estimé le poids économique de l'antibiorésistance au niveau national avec des extrapolations sur données individuelles. Nous avons estimé à près de 110 millions €

le coût total de l'antibiorésistance en France en 2015, et ce montant pourrait tripler si l'ensemble des cas d'infection à germes résistants étaient codés au sein du PMSI.

Les estimations des coûts monétaires de l'antibiorésistance selon la perspective du payeur retrouvées dans la littérature sont très contrastées. Nous avons estimé un coût de l'antibiorésistance similaire à Thorpes *et al.*, qui pour rappel avait estimé ce surcoût à 1070 € aux États-Unis[82]. Leurs résultats confortent d'autant plus les nôtres que leur échantillon était composé en grande majorité d'infections génito-urinaires (60 %), mais aussi de 8,4 % d'infections de la peau et des parties molles et 7,7 % de bactériémies, soit une composition d'infections semblable à celle de l'échantillon que nous avons sélectionné. À l'inverse, toujours aux USA, Branch-Elliman *et al.* n'ont pas mis en évidence de différence entre cas avec SARM et témoins avec SASM dans le cas des abcès mammaires. Les auteurs mettent en avant le manque de puissance statistique de leurs études puisqu'ils ont inclus 54 cas [26].

En Europe, Hübner *et al.* ont estimé un surcoût du SARM par rapport aux SASM de 1100 euros [58] selon la perspective du payeur, ce qui est similaire à nos résultats pour le SARM. Les cas ont été définis par leurs résultats microbiologiques, c'est-à-dire qu'ils étaient porteurs de SARM avec ou sans infection. L'allocation des coûts et du temps de prise en charge supplémentaire attribuables au SARM a été définie par la durée de séjour supplémentaire par rapport à la durée moyenne du DRG du patient. En prenant en compte le coût d'opportunité dû à l'immobilisation du lit, la charge de travail en plus, le coût de l'isolement et les mesures hygiéniques, ils évaluaient le coût du SARM à 8700 € avec la perspective hospitalière. Cet article montre l'importance du périmètre de l'étude pour évaluer le surcoût d'un germe résistant. Le coût peut différer grandement selon les postes de dépenses considérés, l'organisation du soin et le financement des hôpitaux. Enfin, cette étude compare ses cas avec la durée de séjour moyenne d'un DRG, qui comprend dans son calcul des patients potentiellement non-infectés. Autrement dit, les témoins de cette étude sont tout autant des patients sans SARM, avec une infection ou non, avec un *S. aureus* ou pas, ce qui détériore la qualité de comparaison avec notre étude.

Andreasson *et al.* ont étudié l'impact du SARM sur la durée de séjour et le coût hospitalier en Norvège en utilisant un registre de patients [80]. Leurs résultats ont montré que les cas avec une infection à bactérie antibiorésistante avaient une durée de séjour de 13 jours en moyenne, contre 6 jours pour les témoins avec des coûts respectifs de 13 000 € et 7 000 €. La grande différence observée dans cette étude peut être en partie expliquée par la sélection de témoins sans infections, augmentant ainsi la différence entre cas et témoins. De même, Macedo-Vinas *et al.* ont comparé des patients avec infections à SARM avec des patients sans SARM, et sans

infection, et ont estimé un surcoût de 30 866 francs suisses (CHF), soit 25 100 €⁷ en 2013. En outre, au-delà de la définition des cas et des témoins, la composition en infection de leur échantillon était différente que celle de notre échantillon puisqu'elle était composée majoritairement d'infections du site opératoires (22 %) ou de bactériémies (17 %).

Afin de valider nos résultats avec le plus d'étude possible en s'affranchissant des périmètres de pose de dépenses inclus dans les études, il est possible de comparer nos résultats à partir du nombre de journées supplémentaires hospitaliers attribuable à l'antibiorésistance.

Cosgrove *et al.* ont mené une étude cas-témoins entre 1997 et 2000 s'intéressant spécifiquement aux bactériémies à SARM. Leurs estimations du nombre de journées supplémentaire moyen attribuable à la résistance à la méthicilline par rapport à des *S. aureus* sensibles est de 2,2 jours supplémentaires [117], ce qui est supérieur à nos observations. Néanmoins, comme nous l'avons vu dans la partie 1.1, l'incidence du SARM a diminué depuis 2002, et il est possible que la prise en charge s'est modifiée depuis cette date. De même, nous avons cité l'article d'Hübner *et al.* qui estime aussi le nombre de journées supplémentaires d'hospitalisation à 2,5 jours en plus pour les infections à SARM [58], mais dont la population d'étude différait de notre étude. À l'inverse, d'autres études ont estimé un nombre de journées supplémentaires bien plus important atteignant jusqu'à 8,5 [62] et 5,9 [27] jours supplémentaires, mais les effectifs inclus dans ces études sont plus restreints avec respectivement 54 et 118 patients avec infections à SARM. Mais parmi une littérature contradictoire, d'autres études plus récentes n'ont pas démontré une durée d'hospitalisation plus longue après une infection par bactériémie à SARM par rapport à une bactériémie à germe sensible [24,118], conformément à nos résultats.

En ce qui concerne les entérobactéries, De Kraker *et al.* ont mené une étude de cohorte multicentrique au niveau européen en utilisant le réseau de surveillance de l'EARSS entre 2007 et 2008. La différence de séjour entre les patients avec une bactérie *E. coli* résistant avec ceux à *E. coli* sensible montre un nombre de journées supplémentaires de 5,0 jours, mais un intervalle de confiance de [0.4 – 10.2], ce qui est du même ordre de grandeur que nos résultats sur les bactériémies à *E. coli* BLSE. De même, plusieurs études sur les entérobactéries BLSE [19,65] n'ont pas réussi à démontrer une différence entre les cas et les témoins (entérobactéries sensibles), ce qui est compatible avec nos résultats de quelques jours supplémentaires.

⁷ Conversion effectuée à partir du taux de change du 31 décembre 2013 : 1 CHF = 0,81207 €

Cependant, nos estimations sont plus faibles que celles fournies par une étude utilisant une approche par modélisation de processus multiétats (6,8 jours en plus) [119].

En conclusion, nos résultats sont cohérents avec une partie de la littérature récente que ce soit au niveau de l'antibiorésistance dans son ensemble ou sur des sous-groupes spécifiques comme les bactériémies, et ce, malgré les différentes méthodes utilisées.

3.4.1 Justification de la méthodologie employée

Comme nous avons pu le voir, les études cas-témoins recourent plusieurs réalités différentes. Elles peuvent aussi bien définir comme cas des patients avec infections à bactérie résistante comme des patients porteurs de germes antibiorésistants sans pour autant avoir d'infections. Nous avons utilisé une définition stricte des cas en limitant la définition aux patients avec infections causées par un germe résistante. En effet, la cohorte PhiBRA ne comprend que les patients qui ont eu une infection au cours du suivi. Afin d'avoir une population représentative des patients porteurs de bactéries résistantes, il aurait fallu sélectionner les patients sans infections, mais avec portage, soit aléatoirement à partir de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB), qui est un échantillon au 1/97^{ième} du SNDS, soit directement à partir du SNDS. Or, l'identification des cas de portage au sein du PMSI peut poser quelques difficultés. Bien qu'en 2015, l'ATIH ait mis à disposition des codes CIM-10 de portage de germes résistants, la qualité de ces données et leur degré d'exhaustivité sont pour l'heure inconnus. Cela limite leur utilisation, et ce d'autant plus que contrairement aux codes de résistance, ils ne sont pas valorisés.

Outre l'identification des cas, la définition des témoins est un point crucial d'une étude cas-témoins. Certaines études ont choisi d'utiliser une définition non-restrictive du groupe comparateur comme étant des patients sans le germe résistante ce qui comprend aussi des témoins sans infections [58,60,81,120] alors que d'autres études ont préféré utiliser la même définition que la nôtre, c'est-à-dire des patients avec le même germe et la même infection que les cas, mais sans antibiorésistance [19,20,23,62,63,121]. Bien que ce choix influe les résultats, comme le montrent les travaux de de Kraker *et al.* [121] et de Macedo-Vinas *et al.* [122] où une définition plus restrictive du groupe comparateur amène à des estimations du surcoût plus faible [50,105], aucune de ces études ne le justifie explicitement. Pour certains auteurs, cette décision n'entraîne qu'une différence d'interprétation du surcoût [50,105]. Avec un groupe comparateur identique à l'exception du statut de résistance du germe, l'étude mesure l'impact sur la prise en

charge qui dépend uniquement de l'antibiorésistance. Au contraire, une étude qui comparerait les cas avec des témoins non-infectés mesure l'impact d'une infection résistante dans son ensemble : le surcoût de l'antibiorésistance est inclus dans le coût global d'une infection à germe résistant.

Pour d'autres auteurs au contraire, ce choix de témoin a des implications plus importantes, notamment dans les études à l'échelle nationale [123,124]. Si le choix du comparateur est l'ensemble des patients avec une infection par le même germe, mais sans antibiorésistance, alors l'hypothèse sous-jacente serait que les infections à germes résistantes remplaceraient les infections à germes sensibles. Dans ce cadre, les nouveaux cas d'infection à germe seraient peu à peu remplacés par des infections à germes résistants, et ce, sans avoir d'impact sur l'incidence globale de l'infection. Le surcoût sous cette hypothèse serait donc uniquement le surcoût dépendant de l'antibiorésistance et non celle de l'infection. Ce scénario est appelé le scénario du « remplacement ».

Dans l'hypothèse opposée, c'est-à-dire où le choix du comparateur est l'ensemble des patients avec ou non une infection, mais sans antibiorésistance, les nouveaux cas d'infection à germe résistant se surajoutent aux cas des infections à germe sensible. Le surcoût de l'antibiorésistance qui en découle est donc tant celui de l'infection que de la prise en charge spécifique de l'antibiorésistance. Ce scénario est appelé le scénario de « l'addition » ou de « non-remplacement ». Cela entraîne une évaluation plus élevée du coût de l'antibiorésistance.

Néanmoins, la validation d'une de ces hypothèses n'est pas encore établie. Le scénario de remplacement n'est que partiellement vérifié [125–127] et il serait plus probable que les deux effets se conjuguent selon la bactérie impliquée [126–128]. Nos travaux se placent directement dans le scénario du « remplacement », en choisissant un groupe comparateur avec une infection de même germe que les cas. Pour prendre en compte l'hypothèse alternative, il aurait fallu utiliser une autre base de données afin d'inclure des témoins représentatifs sans infection de la population générale. De ce fait, nous estimons uniquement l'impact minimum de l'antibiorésistance, et le poids économique à l'échelle nationale serait sous-estimé si cette hypothèse se révélait fausse ou partiellement vraie.

Un dernier aspect de la méthodologie est le choix de la perspective de l'étude. Comme expliqué dans la partie 2.1.3, l'utilisation du PMSI nous contraint à adopter une perspective du payeur, c'est-à-dire celle de l'assurance maladie, ce qui est aussi le cas dans d'autres études élaborées sur cette même base [129–131]. Le surcoût observé dans cette étude sur le PMSI provient de

l'augmentation de la sévérité des GHM induite par l'inclusion des codes de résistances aux antibiotiques dans la liste des Complications ou Morbidité Associés en 2014. Par exemple, le code U82.1 « Résistance à la méthicilline » augmente la sévérité du GHM au niveau 4, ce qui augmente aussi le tarif de financement du séjour. Ce coût est différent des coûts générés par la résistance aux antibiotiques pour l'hôpital, matérialisés par exemple par le coût d'opportunité induit par une immobilisation des lits par des durées d'hospitalisation plus longues, ou l'implémentation des programmes de contrôles de l'antibiorésistance qui sont à la charge de l'hôpital. L'étude de Hübner *et al.*, précédemment citée, illustre bien la différence entre ces deux perspectives [58].

Une autre approche possible aurait été d'utiliser l'étude nationale de coût (ENC) qui agrège les coûts par GHM et par postes de dépense à partir de la comptabilité analytique d'un échantillon d'hôpitaux français, ce qui aurait permis d'estimer un surcoût selon la perspective hospitalière. Néanmoins, en France, il n'existe pas de GHM spécifique aux infections à germes résistants. Dans chaque GHM de l'ENC, une proportion inconnue d'infection à germes résistants contribuerait aux dépenses moyennes agrégées. Les différences entre cas et témoins que nous aurions pu observer auraient toujours été l'augmentation de la gravité du GHM, sans pour autant que cette différence soit dépensée exactement par les hôpitaux dans la prise en charge de l'antibiorésistance. De plus, l'utilisation de l'ENC n'aurait pas non plus permis de prendre en compte l'implémentation de programmes de bon usage d'antibiotique et de contrôle de l'antibiorésistance. Dès lors, l'interprétation de résultats issus des données de l'ENC aurait été complexe, en ne correspondant pas exactement à la perspective hospitalière.

3.4.2 Limites de l'étude

Cette étude présente trois principales limites. Premièrement, les données dépendent de la qualité du codage des résumés de sorties du PMSI. La fonction essentielle du PMSI est la gestion des financements des soins hospitaliers et n'a pas vocation à être un outil de surveillance épidémiologique. Dès lors, certaines pratiques de codage pourraient biaiser les résultats pour un meilleur financement par séjour en faveur des hôpitaux. Cependant, l'assurance maladie vérifie aléatoirement l'adéquation du codage des résumés de sortie avec le dossier médical des patients, ce qui pourrait réduire les erreurs de codage. De plus, selon le guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale fourni par l'ATIH, les codes CIM-10 de résistances aux antibiotiques ne peuvent être utilisés, pour un séjour donné, que si la résistance a été mentionnée dans le compte rendu du laboratoire de bactériologie et si elle

entraîne une modification significative de la prise en charge (par exemple : traitement antibiotique particulier, isolation préventive, etc.). Ainsi, nous avons supposé que le PMSI permettait d'identifier les cas les plus sévères et que la résistance aux antibiotiques identifiée a un impact sur la prise en charge des patients.

La deuxième limite est qu'il n'est pas possible de relier le code de résistance aux antibiotiques et/ou le pathogène impliqué dans l'infection dans le cas où il existerait plusieurs infections et/ou plusieurs bactéries codées. Nous avons dû exclure ces séjours, ce qui pourrait minimiser le coût additionnel de la résistance aux antibiotiques et le résultat de l'extrapolation par âge et sexe. En effet, les séjours exclus semblent plus sévères que les sélectionnés. Cependant, notre étude montre bien une convergence des résultats en termes de durée d'hospitalisation supplémentaire avec la littérature. L'algorithme RéBA a permis de rapatrier des séjours qui auraient dû être exclus, en redéfinissant des infections, et en récupérant l'information sur certains germes. Il a ainsi permis de compenser la faiblesse structurelle de la base.

La dernière limite serait l'implémentation récente (2014) de certains des codes CIM-10 relatifs à l'antibiorésistance. Il pourrait exister une sous-utilisation de ces codes par les hôpitaux, comme cela a été observé dans une autre étude d'estimation du coût de la résistance aux antibiotiques sur une base médico-administrative [81]. Afin d'atténuer ce sous-codage lié à l'introduction récente de ces codes, la sélection des séjours s'est effectuée en 2015, avec une utilisation de la base 2015 et 2016 afin d'inclure tous les séjours commençant en 2015. Ce choix était contraint puisque nous n'avions pas accès à la base PMSI 2017 durant la période d'étude. Une amélioration de l'utilisation de ces codes relatifs à l'antibiorésistance pourrait être attendue dans les années à venir. Néanmoins, l'extrapolation par sexe, âge et site d'infection, a permis d'obtenir une incidence de la bactériémie à germe résistant comparable à celle des réseaux de surveillance [15], ce qui conduit à penser que la base PMSI permet une approximation adéquate du poids épidémiologique de l'antibiorésistance.

3.4.3 Atouts et implications

Cette étude présente des analyses nouvelles par rapport à la littérature existante. L'utilisation d'une base de données médico-administrative nationale et recouvrant l'intégralité des hospitalisations de France nous a permis d'esquisser un portrait de l'antibiorésistance à plusieurs facettes. La richesse de la base prévient les biais de sélection et d'information.

Malgré les limites soulignées précédemment, nous avons aussi démontré qu'il était possible de sélectionner des cas d'antibiorésistance dans une grande base de données médico-administrative telle que le PMSI. Nous avons ainsi fourni des estimations du surcoût de l'antibiorésistance pour une grande variété d'infections et pour trois bactéries importantes sur la base de données individuelles, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été effectué. Or, notre étude met en évidence l'importance de la catégorie d'infections sur l'impact de l'antibiorésistance en termes monétaires, mais aussi en termes de durée d'hospitalisation.

Outre la variété des résultats présentés dans cette thèse, leur robustesse a été permise grâce à un appariement cas-témoins sur les facteurs de confusion potentiels tels que les comorbidités, l'âge ou le sexe. Nos analyses de sensibilité ont démontré que le faible nombre de séjours non appariés (< 2 %) a limité l'impact des patients exclus de l'analyse sur nos résultats malgré leur coût de séjour plus élevé et leur état de santé détérioré. De plus notre analyse de sensibilité avec un appariement 1 à 5 ayant fourni des estimations similaires à l'appariement 1 : 1, l'appariement d'un témoin avec un cas semble suffisant pour déterminer le surcoût de l'antibiorésistance dans le PMSI.

Ainsi, la méthode utilisée dans cette étude pourrait être reproduite en routine comme indicateur économique de la résistance aux antibiotiques par les décideurs publics ayant accès au PMSI, ce qui permettrait de satisfaire les priorités économiques 7 et 9 du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques (rapport « Carlet »)[36].

De plus, les résultats pourront être utilisés pour des études comparatives internationales. Dans le cadre d'une coopération européenne, il peut être pertinent de comparer les investissements des différents systèmes d'assurance dans la prise en charge de l'antibiorésistance dans les hôpitaux de différents pays. Enfin, en l'absence de données spécifiques sur les coûts hospitaliers pour un large éventail d'infections, notre étude pourrait être utilisée dans le cadre d'étude du fardeau économique à l'échelle européenne [83] ou de modèle de projection des dépenses [89] puisque le nombre de journées supplémentaires induit par l'antibiorésistance devrait être comparable dans les autres pays européens.

Nos estimations de coûts ayant été évaluées selon la perspective du payeur, elles doivent participer aux discussions sur le rapport coût-bénéfice des politiques de prises en charge et les politiques de prévention. En effet, nos résultats permettraient aux hôpitaux d'évaluer si ce financement estimé dans cette thèse recouvre effectivement leur dépense liée à ces infections

et ainsi contribuer aux débats sur le mode de fonctionnement de la T2A dans le cadre de l'antibiorésistance.

Pour conclure, notre travail a estimé le montant des dépenses du système de santé publique consacré aux soins des patients atteints d'infection à bactérie résistante aux antibiotiques. Notre analyse confirme la nécessité de renforcer et d'étendre les programmes de prévention contre ces infections. De futures études basées sur des données microbiologiques sont nécessaires pour conforter nos résultats.

PARTIE 4. CONSOMMATION DE SOINS APRÈS HOSPITALISATION POUR INFECTION

4.1 Introduction

Dans la partie précédente, nous avons estimé le coût d'une pathologie avec une approche par prévalence, ce qui nous a permis d'identifier les catégories d'infection les plus coûteuses. Cependant, les études de coûts de pathologie peuvent être effectuées aussi par une approche par incidence dont l'intérêt est de prendre en compte les coûts sur une longue période de temps. Cette approche permet d'étudier la prise en charge sur le long cours d'une pathologie de manière dynamique, de son diagnostic jusqu'au décès ou la guérison [132].

Bien qu'une abondante littérature scientifique ait estimé le coût hospitalier de la première prise en charge d'un épisode infectieux, le devenir des patients après leur sortie d'hospitalisation demeure largement inconnu. En effet, peu d'études analysent la trajectoire de soins à la suite d'une infection et la plupart analysent le taux de réadmission entre 30 et 90 jours [20,27,80,133–141]. Le risque induit par l'antibiorésistance sur la réadmission semble contrasté puisque pour certaines études aucune association n'est identifiée pour les infections à SARM par rapport à une infection à *S. aureus* sensible [27,80,120,135,140,142,143] ou à bactérie productrice de BLSE [20,23,144] alors que pour d'autres il est observé un risque augmenté de réadmission à 30 jours pour les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes [141] et pour les bactéries productrices de BLSE [144], et à plus de 90 jours pour le SARM [61,134,139,143], *Klebsiella pneumoniae* résistant aux carbapénèmes [137] et plus globalement pour patients porteurs de bactéries multi-résistantes [138]. La réadmission étant un évènement binaire (est réadmis ou non), son analyse ne permet pas de décrire la trajectoire de soins empruntée par les patients à la sortie d'hôpital par une séquence dynamique et notamment ne permet pas d'identifier les multiples réadmissions, mais aussi les transferts d'une activité à une autre.

L'exemple emblématique est les infections ostéo-articulaires (à germes résistants ou non). La trajectoire de soins de ces patients est complexe et très variable. De par sa difficulté à être traité, les patients peuvent recourir suite à l'infection à plusieurs actes chirurgicaux de révision et de traitements antibiotiques [145] étalés sur plusieurs hospitalisations [146,147]. De plus, ils peuvent souffrir de douleur chronique, de dépression et une détérioration de la qualité de vie

qui peuvent durer plusieurs années [148]. Ainsi, les études qui analysent l'association entre antibiorésistance et réadmission ne peuvent capturer ces changements de trajectoire de soins possiblement induits par l'antibiorésistance avec un critère à une dimension.

Or, au-delà du milieu hospitalier, il pourrait exister une augmentation de la consommation de soin en ville. Cette possibilité a été analysée pour les infections urinaires causées par *E. coli*. Alam *et al.* ont observé une augmentation du nombre de consultations chez le médecin généraliste et une augmentation de la durée des douleurs urinaires dans les 30 jours après la première consultation pour infection urinaire chez les patients avec antibiorésistance par rapport à des patients avec infection génito-urinaire à *E. coli* sensible [149]. Cette surconsommation peut engendrer un surcoût modeste lié à l'antibiorésistance de 5 € par patient en moyenne, dont 3 € de reconsultation chez le médecin généraliste [150]. Néanmoins, pour l'ensemble des infections, ce surcoût peut être plus important. Par exemple, Thorpe *et al.* ont évalué un surcoût prévalent ambulatoire de l'antibiorésistance de 1 400 € [151].

Afin d'intégrer et de comparer l'ensemble des ressources consommées pour une pathologie, les évaluations économiques doivent adopter un horizon temporel suffisamment long et constant pour chacun des patients afin d'intégrer l'ensemble des coûts directs médicaux. Or, lorsque seule la première hospitalisation est prise en compte, l'horizon peut s'avérer court et variable entre les individus puisqu'ils sont censurés après l'évènement d'intérêt. Par exemple, Nelson *et al.* se sont intéressés au coût à 12 mois des infections nosocomiales à SARM post-hospitalisation chez des patients américains [61]. À partir de la base médico-administrative portant sur les vétérans de l'armée américaine, ils ont estimé le surcoût lié aux infections nosocomiales à SARM à 9 200 \$ pour la consommation hospitalière et à 1 100 \$ pour la consommation en ville entre 2007 et 2012. L'horizon temporel était supérieur aux travaux analysant la réadmission à 30 ou 90 jours, ce qui a permis d'intégrer un nombre plus important de coûts différentiels entre patients avec germe résistant et non résistant. Néanmoins, les résultats de l'étude de Nelson *et al.* sont globaux, spécifiques à un couple germe-résistance et ne détaillent par les postes de soins ni la trajectoire de soins empruntée par les patients.

Le SNDS comprend l'entièreté de la consommation de soins hospitaliers et de la consommation de service et de produits de santé remboursées par l'assurance maladie. C'est pourquoi il est possible de décrire la trajectoire de soin des patients depuis l'identification de leur infection à germe résistant jusqu'à un horizon temporel qui comprenne plusieurs évènements hospitaliers ou ambulatoires.

4.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'étudier la consommation de soins de patients à partir de leur sortie d'hospitalisation pour une infection incidente à germe résistant ou infection sensible pendant 12 mois.

Dans un premier temps, nous allons décrire la trajectoire de soins hospitaliers de patients avec infection à germe résistant et qui ont été réadmis au moins une fois lors du suivi. À l'aide d'une analyse de séquence, nous identifierons ainsi des typologies de parcours hospitaliers, qui seront comparées tout d'abord par la proportion estimée de patients empruntant chacune de ces trajectoires, puis par leur valorisation monétaire. Par la suite, nous décrirons mois par mois la surconsommation de soins ambulatoire induite par l'antibiorésistance de patients sans admission hospitalière lors du suivi.

Enfin, dans un second temps, nous estimerons le nombre de journées supplémentaires induit par l'antibiorésistance dans chaque secteur d'activité, mais aussi le surcoût lié à la résistance aux antibiotiques engendré par ces réadmissions par rapport à des patients avec infection sensible.

4.3 Méthode : Sélection de la population et des variables d'intérêt

4.3.1 Population d'étude

La population étudiée comprenait tous les patients hospitalisés pour une infection aiguë d'intérêt incidente causée par *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* et autres bactéries Gram négatif (cf. Annexe 2) en 2015. Le premier épisode infectieux menant à une hospitalisation, c'est-à-dire codé dans le PMSI-MCO en DP, a été considéré comme la première infection survenue dans une catégorie d'infections et sera appelé par la suite « hospitalisation de référence ». La sélection a été effectuée sur le PMSI MCO de 2015. L'incidence de l'infection a été définie par l'absence d'hospitalisation pour infection (en DP, DR, ou DAS) de même catégorie au cours de l'année précédant l'hospitalisation de référence. Par rapport à l'étude précédente, nous avons restreint le périmètre des infections étudiées, car en ne sélectionnant que les infections incidentes codées en DP notre population d'étude est réduite.

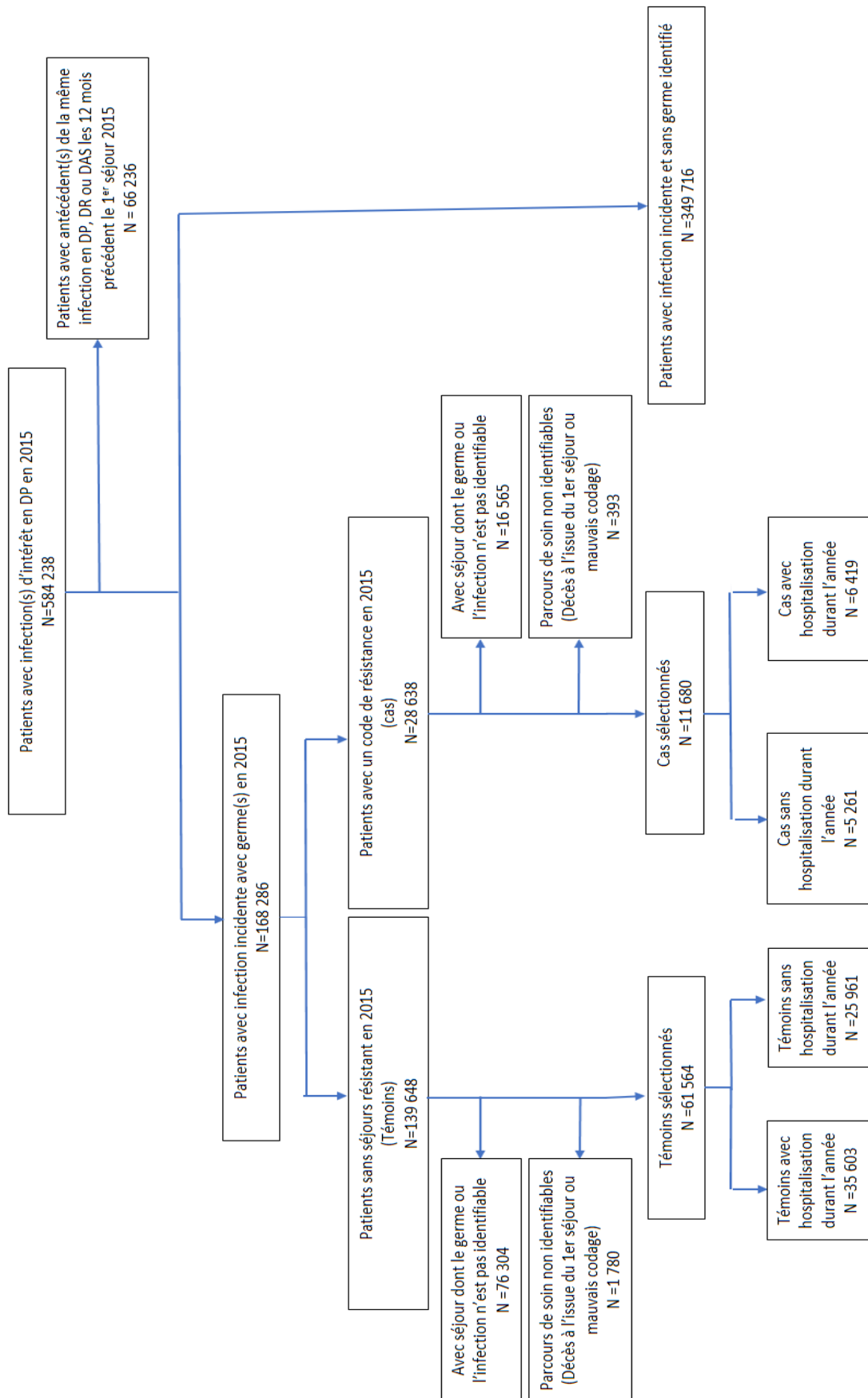
Ainsi six sites d'infection sur les 13 ont été pris en compte : (1) infection génito-urinaire, (2) peau & tissus mous, (3) voies respiratoires inférieures, (4) infection digestive et abdominale, (5) infection ostéo-articulaire et (6) infection du cœur & du médiastin. Les infections sur matériels classées comme telles dans la partie 2.2.1, ont été incluses dans l'analyse si leur localisation correspondait à l'un des sites anatomiques précédemment énumérés. Par exemple, T835 « Infection et réaction inflammatoire dues à une prothèse, un implant et une greffe de l'appareil urinaire » a été classé en infection génito-urinaire.

Au total, tous les patients de plus de 18 ans admis à l'hôpital en 2015 avec un code d'intérêt en DP (N = 584 238) (cf. Figure 4.1) ont été extraits de la base PMSI-MCO. Seuls les patients hospitalisés (> 1 jour) ont été retenus.

Afin de sélectionner les patients atteints d'une infection incidente, nous avons exclu les patients ayant eu une infection de la même catégorie au cours de l'année précédente (N = 66 236) (11,3 %) et défini deux groupes de patients, l'un avec une bactérie codée lors de l'hospitalisation de référence (N = 168 286) et un autre avec des données sur la bactérie manquantes (N = 349 716) (60 % des séjours incidents).

Parmi les séjours avec au moins une bactérie codée, les cas ont été définis par la présence d'un code de résistance (N = 28 638) (17 %) et les témoins par l'absence d'un code de résistance dans (N = 139 648) (83 %). Les patients avec un code de résistance ont été considérés comme des cas et ceux sans code de résistance comme témoins. Si plusieurs codes de résistance existaient pendant l'hospitalisation de référence, la catégorie de résistance était considérée comme « inconnue », mais ces patients n'étaient pas exclus. Par la suite, nous avons classé les séjours grâce à l'algorithme RéBA (cf. partie 2.2.4) et exclu 16 565 cas et 76 304 témoins, car le germe ou l'infection n'était pas identifiable. Enfin, l'échantillon a été limité aux patients vivants à la sortie de l'hospitalisation de référence, ce qui a donné un échantillon global de 61 594 témoins et 11 680 cas.

Figure 4.1 Sélection des cas et des témoins avec une infection incidente



4.3.2 Variables de suivis des patients

À partir de l'hospitalisation de référence, nous avons identifié les hospitalisations subséquentes au cours d'une année glissante et nous les avons classées comme suit : établissements de soins de courte durée sans infection codée en DP (MCO), établissements de soins de courte durée avec une des infections d'intérêt citées dans la partie 4.2.1 codés en DP (IMCO), soin de suite et réadaptation (SSR) et hospitalisation à domicile (HAD). Si le patient ne se trouvait dans aucun de ces établissements, le SNDS ne contenant pas d'information sur une fréquentation en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), le patient était considéré à domicile (HOM). Enfin, la date du décès a également été prise en compte (DC) et a été identifiée par le mode de sortie documenté dans le PMSI et par la date de décès présente dans le DCIR.

Pour chacun de ces séjours, la durée et le coût du séjour ont été obtenus du PMSI, excepté pour les hospitalisations SSR, où seule la durée de séjour a été documentée. Afin d'obtenir un suivi des patients strictement égal à un an, les durées du séjour ont été tronquées à un an à partir de la sortie de l'hospitalisation de référence. Les séjours ainsi tronqués ont été valorisés par un coût journalier estimé par le coût total du séjour sur la durée de séjour tronquée.

Pour la consommation de ville, nous avons recueilli tous les coûts des services et des produits médicaux remboursés dans le DCIR et classés par poste de dépense comme suit : médecins généralistes, spécialistes, infirmières, kinésithérapeute, consultations externes, transports, tests biologiques, médicaments et dispositifs médicaux remboursés. Les dates de soins ont été utilisées pour sélectionner uniquement les prestations dans l'année qui suit l'hospitalisation de référence.

4.3.3 Les sous-groupes de population d'analyses

Nous avons défini plusieurs sous-groupes de population selon les objectifs d'analyses (*cf.* Figure 4.2).

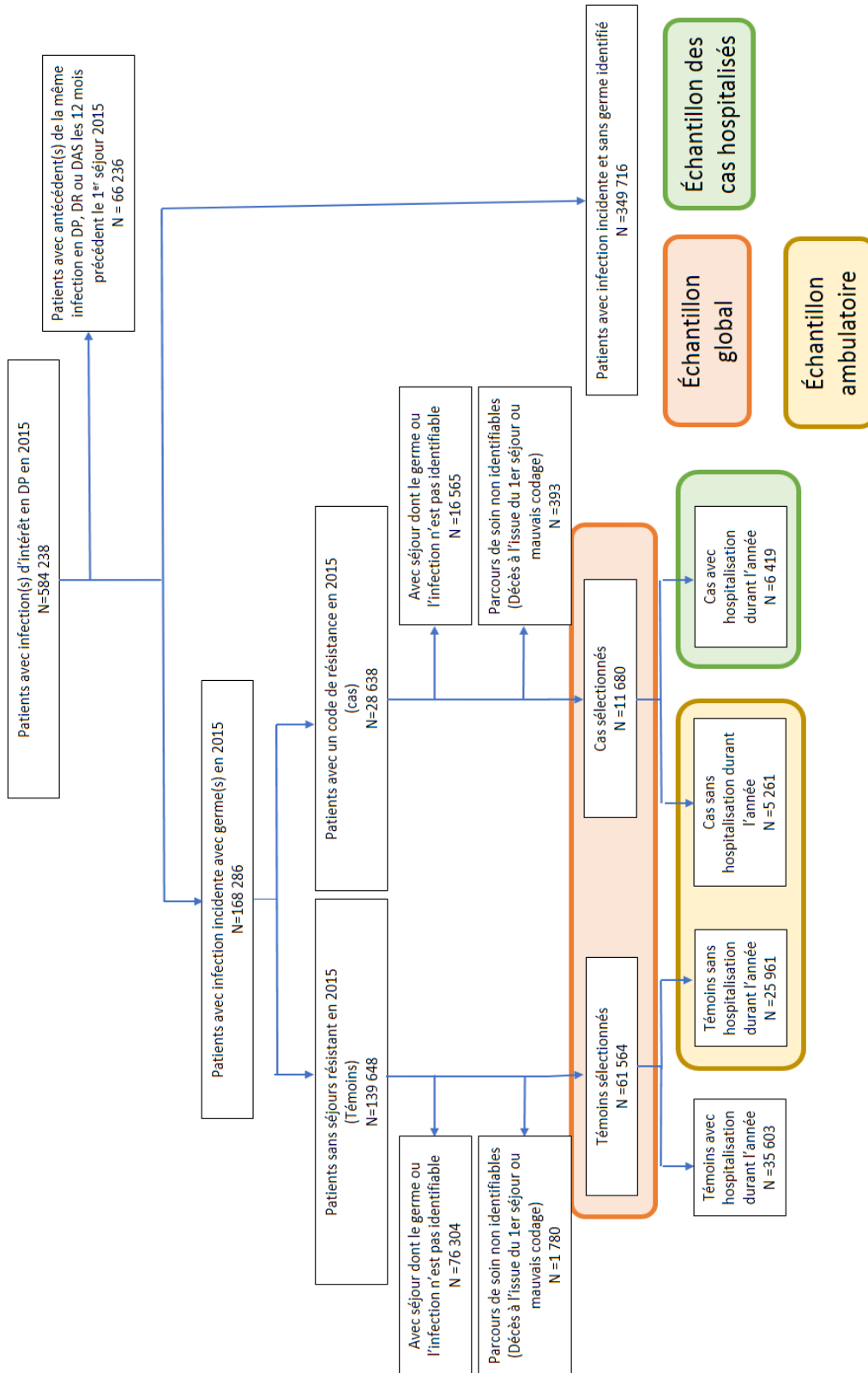
D'une part, pour décrire la trajectoire hospitalière des patients avec infection à germes résistants, les cas avec un code de résistance ayant été hospitalisés au moins une fois en MCO, IMCO, HAD ou SSR avec un séjour supérieur à 1 jour au cours de leur suivi, ont été

sélectionnés pour former un sous-échantillon de 6 419 cas. Par la suite, nous nous référons à cet échantillon comme l'échantillon des cas hospitalisés.

D'autre part, afin d'effectuer la description de la trajectoire hospitalière, nous avons créé un sous-échantillon d'analyse regroupant les patients avec un code de résistance (cas) et ceux sans code de résistance (témoins) de l'échantillon global. Ces patients ne devaient pas être hospitalisés au cours du suivi, même en hospitalisation de jour. Cet échantillon, appelé par la suite « échantillon ambulatoire » est composé de 25 961 témoins et 4 346 cas.

Au total, il existe donc 3 échantillons. Tout d'abord l'échantillon global qui inclut l'échantillon des cas hospitalisés, l'échantillon ambulatoire et les témoins avec au moins une hospitalisation. Puis 2 sous-groupes de population composés d'une part des cas hospitalisés et d'autre part de l'échantillon ambulatoire.

Figure 4.2 Constitution des 3 sous-groupes de population d'analyses : échantillon global, échantillon des cas hospitalisés et échantillon ambulatoire



4.4 Description des 3 échantillons d'intérêt

4.4.1 Échantillon global

L'échantillon global est composé 11 680 cas et 61 564 témoins pour un total de 73 244 patients. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 4.1. Dans l'ensemble, les caractéristiques individuelles étaient similaires chez les cas et les témoins. En effet, l'âge moyen est d'environ 65 ans chez les cas et chez les témoins, avec un sexe-ratio proche de 48 % et 46 % d'homme respectivement. Les catégories d'âge les plus nombreuses dans les deux groupes étaient les 76-85 ans avec approximativement 25 % dans les deux groupes, et les 66-75 ans avec environ 18 %. En outre, bien que le taux de mortalité à 1 an soit supérieur chez les cas (12 %) par rapport aux témoins (9 %), le score de Charlson est approximativement égal dans les deux groupes. De même, le taux de transfert était similaire entre les deux groupes avec 3 % dans chaque groupe. Néanmoins, le taux d'absence d'antécédents d'hospitalisations (toutes causes) durant l'année précédente était supérieur chez les témoins (63 %) alors que chez les cas, ce taux était inférieur (54 %).

La répartition des catégories d'infection est semblable entre les deux groupes avec quelques exceptions notables. En effet, bien que les infections génito-urinaires soient majoritaires entre les deux groupes puisqu'elles représentent 59 % chez les cas et 56 % chez les témoins, les infections ostéo-articulaires sont la seconde catégorie la plus nombreuse chez les cas avec 12 %, contre seulement 8 % chez les témoins. Chez ces derniers, ce sont les infections des voies respiratoires qui sont les secondes infections proportionnellement les plus nombreuses avec 13,7 % des patients sans antibiorésistance (7 % chez les cas). Les autres catégories d'infections sont en proportion similaires entre les deux groupes, puisque les infections digestives et abdominales représentent 10 % et 11 % respectivement chez les cas et les témoins, et les proportions d'infections de peau et des parties molles sont aussi semblables dans les deux groupes (9 % chez les cas et 8 % chez les témoins). Enfin, les infections du cœur et du médiastin représentent une faible proportion dans les deux groupes (3 %).

La répartition des germes n'est pas identique entre cas et témoins à l'exception des *E. coli* qui composaient un peu plus de la moitié des infections chez les cas (54 %) et les témoins (51 %). Pour les infections à *S. aureus*, une proportion deux fois plus élevée a été observée dans le groupe des cas (18 %) que chez les témoins (9 %). De même, le taux d'infections à *Klebsielle*

est plus élevé dans le groupe avec antibiorésistance avec 7 % contre 4 % chez les témoins et les infections à germes « autres » sont proportionnellement plus importantes chez les témoins (35 %) que les cas (20 %).

En termes de durée d'hospitalisation et de coût, les cas ont une hospitalisation de référence en moyenne plus longue (9 jours) et plus coûteuse (4 500 €) que les témoins dont la durée de séjour est en moyenne de 8 jours pour 3500 €.

Tableau 4.1 Caractéristiques des patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins) de l'échantillon global

Caractéristiques	Cas (N=11 680)	Témoins (N=61 564)
Sexe, No. (%) d'homme	5 575 (47,7)	28 410 (46,1)
Age, moyenne ± écart-type	66,1 ± 20	64,3 ± 21
18-35 ans — No. (%)	1 190 (10,2)	7 606 (12,4)
36-55	1 801 (15,4)	10 764 (17,5)
56-65	1 631 (14,0)	8 273 (13,4)
66-75	2 154 (18,4)	10 458 (17,0)
76-85	3 005 (25,7)	14 917 (24,2)
86 ans ou plus	1 899 (16,3)	9 546 (15,5)
Nombre de décès à 12 mois de suivi, No. (%)	1 366 (11,7)	5 784 (9,4)
Score de Charlson, moyenne ± écart-type	1,0 ± 1,6	0,9 ± 1,5
0 — No. (%)	6 698 (57,3)	36 741 (59,7)
1-2	3 481 (29,8)	18 188 (29,5)
3-4	977 (8,4)	4 239 (6,9)
≥5	524 (4,5)	2 396 (3,9)
Nombre d'antécédents d'hospitalisation		
0 — No. (%)	6 305 (54,0)	38 959 (63,3)
1	2 246 (19,2)	10 905 (17,7)
2 ou 3	2 009 (17,2)	8 172 (13,3)
≥4	1 120 (9,6)	3 528 (5,7)
Transfert en Unité de Soins Intensif (USI), No. (%)	314 (2,7)	1872 (3,0)
Catégorie d'infections, No. (%)		
Génito-urinaire	6877 (58,9)	34225 (55,6)
Ostéo-articulaire	1353 (11,6)	4675 (7,6)
Digestive et abdominale	1182 (10,1)	7261 (11,8)
Peau et partie molle	1030 (8,8)	4981 (8,1)
Voies respiratoires inférieures	846 (7,2)	8456 (13,7)
Cœur et du médiastin	392 (3,4)	1966 (3,2)
Germes, No. (%)		
<i>E. coli</i>	6358 (54,4)	31757 (51,6)
<i>S. aureus</i>	2086 (17,9)	5454 (8,9)
<i>K. pneumoniae</i>	864 (7,4)	2585 (4,2)
Autres	2372 (20,3)	21768 (35,4)
Coût du séjour (hospitalisation de référence), moyenne ± écart-type	4461 (3936)	3473 (3320)
Durée de séjour (hospitalisation de référence), moyenne ± écart-type	8,7 (8,5)	7,5 (6,8)

4.4.2 Échantillon des cas hospitalisés

L'échantillon des cas hospitalisés comprenait tous les cas avec au moins une hospitalisation de plus d'un jour au cours du suivi, pour un total de 6 419 patients, soit 55 % des cas de l'échantillon global.

En termes de sexe-ratio, ces cas sont composés d'autant de femmes que d'homme et ces patients sont âgés en moyenne de 71 ans avec près de 50 % de l'échantillon dans la catégorie 66-75 et 76-85 ans.

Les cas ont un taux de décès dans cet échantillon atteignant 18 % et un score de Charlson s'élevant en moyenne à 1,3. Le pourcentage de cas sans antécédent d'hospitalisation toute cause est de 40 %. Cependant, la proportion de cas avec un à deux antécédents d'hospitalisation est de 20 %. De même la proportion de cas avec 3 à 4 antécédents hospitalisation s'élève également à 20 % environ. Enfin, le taux de transfert en USI est relativement faible puisqu'il atteint 4 %. En comparaison avec l'échantillon global, la mortalité à 1 an est plus élevée dans cet échantillon. De même, le score de Charlson est légèrement plus élevé que dans l'échantillon global. De plus, la proportion de cas sans antécédent est plus faible au sein de l'échantillon des cas hospitalisés que dans l'échantillon global. À l'inverse, le taux de transfert en USI est comparable dans les deux échantillons.

En termes de répartition des infections, les infections génito-urinaires et les infections ostéo-articulaires étaient les plus nombreuses, avec respectivement 57 % et 14 %. Les infections digestives et abdominales, de la peau et partie molle et celles des voies respiratoires basses représentent approximativement la même proportion de cas, avec respectivement 8 %, 7 % et 9 %. Enfin, les infections du cœur et du médiastin composent 5 % de l'échantillon. Cette répartition des infections est sensiblement comparable à la répartition des infections dans l'échantillon global.

Enfin, comme la répartition des infections, la composition en germe des infections est similaire à celle des cas de l'échantillon global. Les infections à *E. coli* sont les plus nombreuses (49 % des cas), suivies des infections à germes autres et des infections à *S. aureus* avec respectivement 22 % et 20 % des cas. Les infections à *Klebsiella* sont deux fois moins nombreuses que les infections à *S. aureus* avec 9 % des cas.

Enfin, la durée de séjour de l'hospitalisation de référence atteint 10 jours en moyenne pour un coût total du séjour d'un peu plus de 5 000 € en moyenne, légèrement plus élevé que dans l'échantillon global.

Tableau 4.2 Caractéristiques des patients avec antibiorésistance (cas) réhospitalisés au cours de l'année de suivi

Caractéristiques	Cas hospitalisés (N = 6 419)
Sexe, No. (%) d'homme	3 223 (50,2)
Age, moyenne ± écart-type	70,7 ± 17
18-35 ans — No. (%)	344 (5,4)
36-55 ans	781 (12,2)
56-65 ans	909 (14,2)
66-75 ans	1 315 (20,5)
76-85 ans	1 803 (28,2)
86+ ans	1 267 (19,7)
Nombre de décès à 12 mois de suivi, No. (%)	1 147 (17,9)
Score de Charlson, moyenne ± écart-type	1,3 ± 1,8
0 — No. (%)	3 012 (46,9)
1-2	2 246 (35,0)
3-4	729 (11,4)
≥5	432 (6,7)
Nombre d'antécédents d'hospitalisation	
0 — No. (%)	2 661 (41,5)
1	1 317 (20,5)
2 ou 3	1 486 (23,2)
≥4	955 (14,9)
Transfert en Unité de Soins Intensifs (USI), No. (%)	236 (3,7)
Catégorie d'infections, No. (%)	
Génito-urinaire	3 667 (57,1)
Ostéo-articulaire	905 (14,1)
Digestive et abdominale	508 (7,9)
Peau et partie molle	453 (7,1)
Voies respiratoires inférieures	553 (8,6)
Cœur et du médiastin	334 (5,2)
Germes, No. (%)	
<i>E. coli</i>	3 157 (49,2)
<i>S. aureus</i>	1 253 (19,5)
<i>K. pneumoniae</i>	569 (8,9)
Autres	1 440 (22,4)
Coût du séjour (hospitalisation de référence), moyenne ± écart-type	5 147 ± 4 512
Durée de séjour (hospitalisation de référence), moyenne ± écart-type	10,4 ± 10

4.4.3 Échantillon ambulatoire

L'échantillon ambulatoire est composé de 4 346 cas et de 25 961 témoins, soit 37 % des cas et 42 % des témoins de l'échantillon global.

En termes des caractéristiques individuelles, les deux groupes ne diffèrent pas en termes d'âge moyen (60 ans) ni de sexe (44 % d'hommes). Par rapport à l'échantillon global, le sexe-ratio est similaire dans les deux échantillons, par contre l'échantillon ambulatoire est plus jeune.

Le taux de mortalité était deux fois moindre que dans l'échantillon global : 4 % et 3 % respectivement chez les cas et les témoins. Le taux de morbidité y est également inférieur : les deux tiers des cas et des témoins ont un score de Charlson nul. De même, plus de 70 % des cas et témoins n'ont pas d'antécédent d'hospitalisation l'année précédant leur infection, une valeur supérieure à celle de l'échantillon global (54 % pour les cas et 60 % pour les témoins). Enfin, le taux de transfert en USI est inférieur à 2 % dans les deux groupes.

Les infections génito-urinaires représentent environ 60 % des infections incidentes chez les cas et les témoins. Chez les cas, seules les infections digestives et abdominales et les infections de la peau et des parties molles atteignent en proportion plus de 10 %. Chez les témoins, les infections dominantes (>10 %) incluent ces mêmes infections, mais aussi les infections des voies respiratoires basses alors que ces dernières ne représentent que 5 % des infections chez les cas. Près de 60 % des infections sont à *E. coli* dans les deux groupes. On trouve une proportion plus importante d'infections à *S. aureus* chez les cas (16 %) que chez les témoins (9 %). De même, pour la proportion d'infections à *K. pneumoniae* qui est deux fois plus importante chez les cas (6 %) que chez les témoins (3 %). Une plus grande proportion d'infections à germes codés « Autres » est rapportée chez les témoins (32 %) que chez les cas (17 %).

La durée de séjour de l'hospitalisation de référence est d'une semaine chez les patients avec antibiorésistance et 6 jours chez les témoins. Néanmoins, le séjour de référence des cas était plus coûteux avec 3 600 € contre 2 700 € chez les témoins.

Tableau 4.3 Caractéristiques des patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins) de l'échantillon ambulatoire

Caractéristiques	Cas (N=4 346)	Témoins (N=25 961)
Sexe, No. (%) d'homme	1 901 (43,7)	11273 (43,4)
Age, moyenne ± écart-type	60,6 ± 22	58,6 ± 22
18-35 ans — No. (%)	775 (17,8)	5 255 (20,2)
36-55 ans	901 (20,7)	5 872 (22,6)
56-65 ans	644 (14,8)	3 543 (13,6)
66-75 ans	648 (14,9)	3 731 (14,4)
76-85 ans	805 (18,5)	4 427 (17,1)
86+ ans	573 (13,2)	3 133 (12,1)
Nombre de décès à 12 mois de suivi, No. (%)	183 (4,2)	820 (3,2)
Score de Charlson, moyenne ± écart-type	0,5 ± 1,1	0,5 ± 1,0
0 — No. (%)	3 106 (71,5)	18 583 (71,6)
1-2	984 (22,6)	6 011 (23,2)
3-4	191 (4,4)	1 038 (4,0)
≥5	65 (1,5)	329 (1,3)
Nombre d'antécédent d'hospitalisation		
0 — No. (%)	3 094 (71,2)	19 953 (76,9)
1	745 (17,1)	3 808 (14,7)
2 ou 3	391 (9,0)	1 839 (7,1)
≥4	116 (2,7)	361 (1,4)
Transfert en Unité de Soins Intensifs (USI), No. (%)	55 (1,3)	448 (1,7)
Catégorie d'infections, No. (%)		
Génito-urinaire	2 669 (61,4)	15 068 (58,0)
Ostéo-articulaire	363 (8,4)	1 410 (5,4)
Digestive et abdominale	554 (12,7)	3 575 (13,8)
Peau et partie molle	487 (11,2)	2 661 (10,2)
Voies respiratoires inférieures	233 (5,4)	3 016 (11,6)
Cœur et du médiastin	40 (0,9)	231 (0,9)
Germes, No. (%)		
<i>E. coli</i>	2 680 (61,7)	14 716 (56,7)
<i>S. aureus</i>	693 (15,9)	2 206 (8,5)
<i>K. pneumoniae</i>	244 (5,6)	863 (3,3)
Autres	729 (16,8)	8 176 (31,5)
Coût du séjour (hospitalisation de référence) — moyenne ± écart-type	6,7 ± 6	5,9 ± 5
Durée de séjour (hospitalisation de référence) — moyenne ± écart-type	3 569 ± 2 840	2 714 ± 2 372

4.5 Description des trajectoires de soins hospitaliers et ambulatoires

4.5.1 Méthode : Description des trajectoires de soins hospitaliers et visualisation des données

Pour chaque patient de l'échantillon des cas hospitalisés (N= 6 419), chaque jour de suivi durant 1 an (360 jours) a été assigné à l'une des activités hospitalières à partir des dates d'admission et de sortie de l'établissement de santé, ce qui nous a permis de créer une séquence de soins avec une granularité quotidienne. Nous avons ainsi défini six états quotidiens : MCO, IMCO, SSR, HAD, HOM et DC. Pour rappel, l'état quotidien « IMCO » correspond à un séjour en MCO avec un diagnostic principal (DP) infectieux alors que l'état « MCO » correspond à un séjour en MCO sans DP infectieux. Les journées assignées au domicile (HOM) étaient les journées qui n'étaient pas comprises entre une date d'admission et de sortie ni entre une date de décès et la fin du suivi. Ainsi, la trajectoire de soins des 6 419 cas a été recrée, où chacun des 360 jours correspond à un état.

La description des trajectoires de soins s'est faite en trois temps. Tout d'abord, l'ensemble des trajectoires de soins a été représenté graphiquement, puis les dissimilarités entre les différentes trajectoires ont été calculées, et enfin les trajectoires ont été réparties en groupes homogènes afin d'identifier des typologies de trajectoires de soins.

Afin de visualiser les trajectoires de patients, plusieurs méthodes graphiques peuvent être utilisées. La représentation par tapis (*sequence index plots*) permet une représentation graphique de chacune des trajectoires des patients. Chaque trajectoire est montrée par la succession des différents états « connus » par le patient [152,153]. Au vu de la granularité journalière de la trajectoire et du nombre de patients dans notre échantillon, la représentation par un tapis aurait été difficilement lisible (*cf.* Annexe 5). Une autre représentation graphique est le chronogramme (*state distribution plot*). Cette méthode graphique représente la répartition des patients dans les différents états au cours du temps. À chaque jour de suivi, les proportions cumulées de patients dans chaque état sont représentées, ce qui permet d'appréhender l'évolution de la fréquentation de chaque activité hospitalière au cours du temps. Au vu de nos effectifs, le chronogramme est plus lisible et il est plus aisé de décrire synthétiquement la trajectoire de soins hospitaliers des

6 419 cas, c'est pourquoi j'ai choisi cette représentation graphique pour visualiser les trajectoires de soins.

Dans un premier temps, j'ai décrit l'ensemble des trajectoires de soins hospitaliers à travers un chronogramme comprenant l'ensemble de l'échantillon des cas hospitalisés. Afin d'identifier les typologies de trajectoires de soins hospitaliers, j'ai utilisé la méthode d'appariement optimal (*Optimal matching*). Issue de la génomique, cette méthode est utilisée en santé des populations [154] et plus précisément pour décrire des parcours de soins à travers le SNDS [155]. Elle permet d'estimer la fréquentation hospitalière au cours du temps pour un même patient, et d'effectuer des regroupements de parcours de soins selon leur similarité. Ainsi, il est possible de regrouper les patients selon leur trajectoire de soins afin d'identifier les trajectoires les plus coûteuses ou les plus complexes.

La méthode s'appuie sur la distance entre chaque paire de trajectoires possibles au sein de l'échantillon et permet d'estimer la dissimilarité entre chacune des paires. Par exemple, pour les trajectoires de soins de deux patients A et B, la dissimilarité est définie comme le coût total minimal pour modifier la trajectoire du patient A en trajectoire du patient B. Ces modifications sont classées en trois types d'opérations [156,157] :

- Insertion d'un état dans la trajectoire du patient A,
- Suppression d'un état de la trajectoire du patient A,
- Substitution d'un état quotidien du patient A par un autre.

Chacune de ces opérations est associée à un « coût », c'est-à-dire une pondération, ce qui permet de décompter le nombre minimal d'opérations nécessaire pour passer d'une trajectoire à une autre. Le coût de chaque opération peut être similaire dans les trois opérations, elles seront alors d'égales importances. Les opérations pour passer d'une trajectoire du patient A à la trajectoire du patient B (*cf.* Tableau 4.4) peuvent être schématisées sous forme matricielle (*cf.* Figure 4.1 à 4.3) [157,158]. Cet exemple est inspiré des travaux de Lesnard L. et de Saint Pol [157] et de l'article de Sankar *et al.* [158].

Tableau 4.4 Trajectoire de soins sur 3 jours des patients A et B.

	Jour de suivi		
	1	2	3
A	HOM	MCO	SSR
B	MCO	SSR	HAD

Dans cette matrice, un mouvement horizontal correspond à une insertion, un mouvement vertical serait une délétion et un mouvement diagonal équivaldrait à une substitution ou une absence d'opération. Les figures 4.3 à 4.6 représentent 3 solutions différentes d'une même matrice pour passer de la trajectoire du patient A à celle du patient B, dans le cas où toutes les opérations seraient pondérées à 1. Le début des opérations commence à l'intersection de la ligne « A » et de la colonne « B », et puisqu'aucune opération n'a été effectuée, le coût des opérations est égal à 0.

Les figures 4.3 et 4.4 montrent une première solution, la solution 1 (en orange) comme suit :

- 1) Délétion de l'état « HOM » pour un coût de 1,
- 2) Conservation de l'état « MCO ». Aucun coût supplémentaire n'est ajouté, le coût total reste donc égal à 1.
- 3) Conservation l'état « SSR »,
- 4) Insertion de l'état « HAD » pour un coût de 1. Le coût total est donc égal à 2.

Figure 4.3 Solution 1 : Schématisation du nombre minimal d'opérations à effectuer pour transformer la trajectoire du patient A en patient B

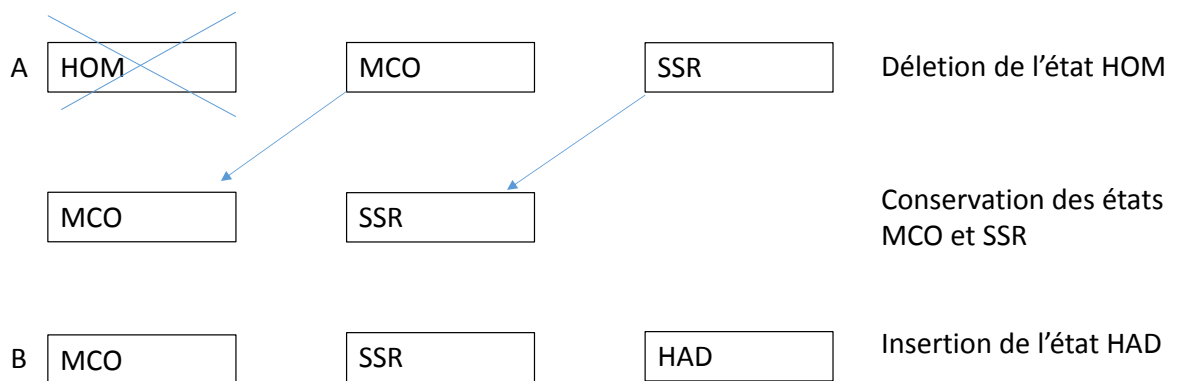


Figure 4.4 Solution 1 : Matrice représentant le calcul de distance entre les deux trajectoires des patients A et B

	B	MCO	SSR	HAD
A	0			
HOM	1			
MCO		1		
SSR			1	2

Au total, la solution 1 a un coût de 2, et correspond au coût minimal pour passer de la trajectoire du patient A vers celle du patient B. Toute autre succession d'opérations aurait un coût supérieur à 2. Par exemple, la figure 4.5 montre la solution 2 (en bleu) dont le détail est :

- 1) Substitution de l'état « HOM » par « MCO » pour un coût de 1,
- 2) Substitution de l'état « MCO » par « SSR » pour un coût de 1,
- 3) Substitution de l'état « SSR » par « HAD » pour un coût de 1.

Figure 4.5 Solution 2 : Matrice représentant le calcul de distance entre les deux trajectoires des patients A et B

	B	MCO	SSR	HAD
A	0			
HOM		1		
MCO			2	
SSR				3

Au total, la solution 2 a un coût de 3, supérieur à la première solution. De même, la solution 3, montrée en vert dans la figure 4.6 a un coût de 3 puisqu'elle est décrite comme suit :

- 1) Substitution de l'état « HOM » par « MCO » pour un coût de 1
- 2) Délétion de l'état « MCO » pour un coût de 1
- 3) Conservation de l'état « SSR »
- 4) Insertion de l'état « HAD » à la fin de séquence pour un coût de 1

Figure 4.6 Solution 3 : Matrice représentant le calcul de distance entre les deux trajectoires des patients A et B

	B	MCO	SSR	HAD
A	0			
HOM		1		
MCO		2		
SSR			2	3

Ainsi, grâce à cette matrice d'opérations, il est possible de définir la succession d'opérations pour transformer une trajectoire vers une autre au coût minimal. Par ailleurs, il est possible de privilégier une substitution plutôt qu'une autre en attribuant des pondérations différentes à

chaque substitution (« MCO » vers « HOM » par exemple). De la même façon, il est possible de privilégier les opérations de substitution par rapport aux opérations d'insertion et de suppression. Ces deux dernières opérations sont symétriques et ont donc toujours une pondération égale.

Pour nos travaux, j'ai choisi de donner un coût différent à la substitution MCO par SSR, par rapport à la substitution MCO par HOM ou DC. En effet, les états que nous avons définis sont différents qualitativement. Certains (MCO, IMCO, SSR, et HAD) sont des états hospitaliers et signes de morbidité, alors que le fait d'être à domicile (HOM) est une absence d'information sur les morbidités, mais est une indication que le patient est toujours vivant. Enfin, la mortalité (DC) est un état absorbant.

Pour définir les pondérations de substitutions, différentes stratégies existent. La première est de quantifier *a priori* les différentes substitutions possibles. Par exemple, il serait possible de poser l'hypothèse qu'un jour en MCO est plus proche d'une journée en SSR qu'à domicile puisque ce sont tous deux une présence dans un établissement de santé. Néanmoins, quantifier de manière absolue les coûts de substitutions semble difficile et arbitraire sans un cadre théorique préalable.

C'est pourquoi j'ai défini les pondérations de substitutions par les taux de transition entre chaque état retrouvé dans l'échantillon [159] par la différence ci-dessous [153,155] :

Équation 4.1

$$\text{pondération} = 2 - p(X_t = i / X_{t-1} = j) - p(X_t = j / X_{t-1} = i)$$

Avec :

- t , indice temporel (ici le jour), $t=1$ à 360
- X_t , état du patient à l'instant t
- i, j état du patient {MCO, IMCO, SSR, HAD, HOM, DC}
- $p(X_t = i / X_{t-1} = j)$, probabilité d'observer l'état i à l'instant t sachant que l'état j a été observé à l'instant $t-1$

Sous l'hypothèse d'une probabilité de transition indépendante du temps, plus une transition entre deux états différents est rare, plus la pondération de l'opération de substitution est élevée.

Enfin, pour définir les pondérations de suppression et d'insertion, j'ai fixé les coûts d'insertion et de suppression à la moitié du coût de substitution le plus élevé, car nous nous intéressons à

une description de la fréquentation hospitalière d'un groupe de patients avec des infections hétérogènes [153]. Ce choix est important, car une pondération trop élevée réduit l'utilisation de ces opérations et pénalise les décalages dans le temps [157]. En effet, même si deux patients ont une même sous-séquence de plusieurs semaines, si ces deux séquences sont observées sur des périodes opposées (une à la fin, et l'autre au début du suivi), une pondération élevée des opérations d'insertion et de suppression rendra ces deux patients dissimilaires. À l'inverse, lorsqu'elle est faible, ces décalages ne sont pas pénalisés et les similarités d'enchaînement d'états sont privilégiées. Dans cette étude, la pondération faible des coûts d'insertion et de suppression a été préférée.

Une fois la distance entre chaque paire de trajectoires calculée, il est possible de former des regroupements de trajectoires. Le regroupement des trajectoires de soins est effectué à partir de la matrice de dissimilarité, qui regroupe les dissimilarités entre chaque paire de trajectoires, c'est-à-dire les coûts minimaux de transformation d'une trajectoire en une autre. Ce regroupement permet de mettre en évidence des typologies de trajectoires semblables parmi les patients et former ainsi des classes (ou des groupes) de patients dont les trajectoires sont homogènes. Le but est de former des groupes dont la distance entre les trajectoires qui composent ce groupe soit la plus basse possible, tout en maximisant la distance avec les trajectoires des autres groupes. Ce regroupement a été réalisé par la méthode la plus couramment utilisée en sciences sociales : la classification ascendante hiérarchique selon le critère de Ward [156,157].

Le principe essentiel de cette classification hiérarchique est d'élaborer des classes en agrégeant itérativement deux à deux les individus avec une dissimilarité minimale. Au début de ce processus, chaque individu correspond à un groupe ou à une classe. La méthode de Ward permet d'agréger les classes proches dont le regroupement conduit à une maximisation de la variance entre les groupes [160], tout en minimisant la variance au sein du groupe. Le choix du nombre de regroupements est défini, en général, par la partition qui minimise la perte de la variance intraclasse lors d'une partition de N classes à une partition en $N + 1$ classes. Une autre méthode est d'utiliser le critère de la largeur moyenne de la silhouette (*Average Silhouette width, ASW*), qui permet d'évaluer l'homogénéité intraclasse optimale [161,162]. La silhouette est un coefficient, estimé pour chaque individu et il est calculé par la distance moyenne entre l'individu et les individus du même groupe, comparée avec la distance moyenne entre l'individu et les individus du groupe le plus proche [162,163]. Quand un groupe ne contient qu'un seul individu, la silhouette est égale à 0. Ainsi, la silhouette permet de mesurer si un individu a été

classé dans le bon groupe. Un score, le score d'ASW est calculé par la moyenne des silhouettes de tous les individus. Plus ce critère est proche de 1 en moyenne et plus l'homogénéité des groupes est importante. À l'inverse, plus il est proche de -1, et plus l'homogénéité du groupe est faible. M. Studer propose des catégories d'interprétations au score d'ASW [161]. Entre 0,71 et 1,0, la structure de la partition choisie est « forte », entre 0,51 et 0,70 la structure est dite « raisonnablement identifiée » et entre 0,26 et 0,50, la structure pourrait être considérée comme un artifice statistique. À moins de 0,25, il est possible de juger qu'aucune structure n'a été identifiée.

Nous avons mené l'analyse de séquence sous Rstudio 1.1.456 avec les packages *TramineR* pour la méthode d'Optimal Matching, et *WeightedCluster* pour évaluer la qualité de nos classes.

4.5.2 Méthode : Estimation du surcoût ambulatoire induit par l'antibiorésistance

À partir de l'échantillon ambulatoire, nous avons estimé l'impact de l'hospitalisation pour infection résistante (hospitalisation de référence) sur les dépenses ambulatoires le mois, le trimestre puis l'année suivant la sortie. La méthode de double différence (*difference-in-difference*) a été utilisée. Cette approche permet de supprimer les effets individuels inobservables et indépendants du temps en comparant les différences des dépenses moyennes avant et après l'évènement d'intérêt [164–166]. Dans notre étude, l'évènement d'intérêt est l'hospitalisation de référence. Dans le cas simple d'une double différence sur deux périodes de temps entre cas et témoins, l'estimation de la double différence (*DiD*) peut s'écrire ainsi :

Équation 4.2

$$DiD = E(Y_{post}^c - Y_{pre}^c) - E(Y_{post}^t - Y_{pre}^t) \quad [167]$$

Avec :

- $E(Y_{post}^i - Y_{pre}^i)$: i ; indice du groupe. $i=c$ pour les cas et $i=t$ pour les témoins.

La dépense ambulatoire Y_{it} d'un individu i à un temps donné t peut être estimée par le modèle suivant [165]:

Équation 4.3

$$E(Y_{it}) = \beta_0 + \beta_1 R_i + \beta_2 t + \delta_{DiD} (R_i \times t) + \sum_{j=1}^k \gamma_j X_{ji}$$

Avec

i , l'indice de l'individu (1, ..., n)

j , l'indice de la covariable (1, ..., k)

t , indicatrice de la période considérée. $t=0$ pour la période pré-hospitalisation de référence et $t=1$ pour la première période post-hospitalisation

R_i , l'indicateur du groupe de patients. $R_i = 1$ quand le patient est un cas (avec antibiorésistance) et $R_i = 0$ quand le patient est un témoin (sans antibiorésistance)

X_{ji} , la co-variable j de l'individu i

β_0 , l'intercept du modèle (constante)

β_1 , le paramètre associé à R_i , il correspond à l'effet de l'antibiorésistance

β_2 , le paramètre associé à t , il correspond à l'effet de la période

δ_{DiD} , le paramètre d'interaction entre l'indicatrice de la période et l'indicateur du groupe de patients, qui correspond à l'estimation de la double différence

γ_j , le paramètre associé à X_{ji} , il correspond à l'effet de la co-variable

Dans cette approche, si :

$$E(Y_{post}^c - Y_{pre}^c) = E(Y_{post}^t - Y_{pre}^t)$$

alors δ_{DiD} serait égale à 0. Pour utiliser ce modèle, les tendances de la dépense ambulatoire des cas et des témoins durant la période pré-hospitalisation doivent être parallèles au cours du temps, c'est-à-dire que la différence de dépenses entre cas et témoins soit constante tout le long de la période précédant l'hospitalisation de référence.

Ici, les mesures de dépenses ambulatoires pour chaque individu sont répétées au cours du temps. Afin de prendre en compte les mesures corrélées des individus, nous avons utilisé des *generalized estimating equations* (GEE) [168] avec une structure de corrélation non structurée.

Plusieurs variables dépendantes Y_{it} ont été étudiées : la dépense ambulatoire totale, ainsi que les dépenses spécifiques de chaque poste de dépenses ambulatoires (par exemple : consultation

chez le médecin généraliste, consommation de médicaments, etc. liste exhaustive dans la partie

4.3.2). Concernant les co-variables X_{ij} , nous avons pris en compte :

- L'âge, 6 classes sont considérées : [18-35] ans; [36-55]; [56-65]; [66-75]; [76-85]; ≥ 86),
- Le sexe,
- Le score de Charlson, 4 classes sont considérées : 0; [1-2]; [3-4]; ≥ 5 ,
- Le nombre d'hospitalisations (en MCO, SSR ou HAD) durant l'année avant l'hospitalisation de référence, 4 classes sont considérées : 0 hospitalisation ; 1 ; [2-3]; ≥ 4 ,
- Les catégories d'infection, 6 classes, *cf.* partie 4.3.1,
- Le germe identifié classé en famille de germes, 4 classes, *cf.* partie 4.3.1,
- Le statut juridique de l'établissement de l'hospitalisation de référence, 2 classes considérées : public ou privé.

L'analyse a été effectuée sous SAS 9.1 avec la procédure « GENMOD ».

4.6 Résultats : Trajectoires de soins

Comme dans la partie 3, l'échantillon des cas hospitalisés n'est pas représentatif de l'ensemble de la population de cas avec au moins une réhospitalisation puisque nous avons exclu les patients dont le germe n'était pas identifiable. C'est pourquoi la répartition des micro-organismes ainsi que la proportion de cas dans chacune des trajectoires a été extrapolée selon l'âge, le sexe et le site anatomique. Dès lors, pour la suite de l'étude, la description des trajectoires de soins sera basée sur l'échantillon des 6 419 patients (échantillon des cas hospitalisés). En revanche, la description des patients empruntant les trajectoires sera effectuée sur la population totale extrapolée qui comprend l'échantillon des cas hospitalisés, ainsi que la population extrapolée à partir de cet échantillon. Cette extrapolation a été effectuée afin d'estimer le poids réel de ces trajectoires dans l'ensemble de la population de cas avec réhospitalisation.

Dès lors, dans un premier temps, nous allons décrire les caractéristiques des cas (*cf.* Tableau 4.4), puis détailler les trajectoires de soins de l'échantillon des cas hospitalisés (*cf.* Figure 4.4

& 4.5). En troisième partie, nous allons détailler les caractéristiques des patients empruntant chacune des trajectoires que nous avons identifiées, à partir de la population estimée par extrapolation (cf. Tableau 4.5).

4.6.1 Description des caractéristiques des cas extrapolés

Nous avons estimé que 46 606 patients avec un germe manquant seraient résistants soit un taux de 13,3 %. Il en résulte une population finale de 58 286 cas (cf. Tableau 4.5 & Figure 4.7). Cette population est constituée de notre échantillon global et du résultat de l'extrapolation. Ces cas sont constitués de 48,3 % d'homme et les classes d'âge estimées comme les plus nombreuses étaient celles de 35-55 ans et 76-85 ans avec 20 % dans la première classe et 19 % dans la seconde.

En termes d'infection, nous avons estimé que les trois catégories d'infections les plus nombreuses dans cette population étaient les infections digestives et abdominales, les infections génito-urinaires et les infections des voies respiratoires basses avec respectivement 33, 22 et 21 %. Pour les germes, les infections à *E. coli* sont les plus nombreuses (45 %) suivies des infections à germes « Autres » (27 %) et à *S. aureus* (22 %). Quant aux infections à *K. pneumoniae*, nous avons estimé qu'elles représentaient 7 % de la population.

Parmi les cas, nous avons aussi choisi de décrire les caractéristiques des cas hospitalisés au moins une fois au cours du suivi. À travers l'extrapolation des cas hospitalisés de notre échantillon, nous avons estimé qu'ils représentent un peu plus de la moitié des cas totaux (51,1 %). Bien que le sexe-ratio dans cette population soit identique à celui des cas totaux (49 %), les cas hospitalisés avaient une structure d'âge plus avancée avec une classe d'âge 18-35 ans bien inférieure à celui des cas totaux (8 % contre 17 % chez les cas totaux). La proportion des autres classes d'âge était plus importante avec jusqu'à 22 % des effectifs des cas hospitalisés pour la classe d'âge des plus de 85 ans, contre seulement 16 % pour l'ensemble des cas.

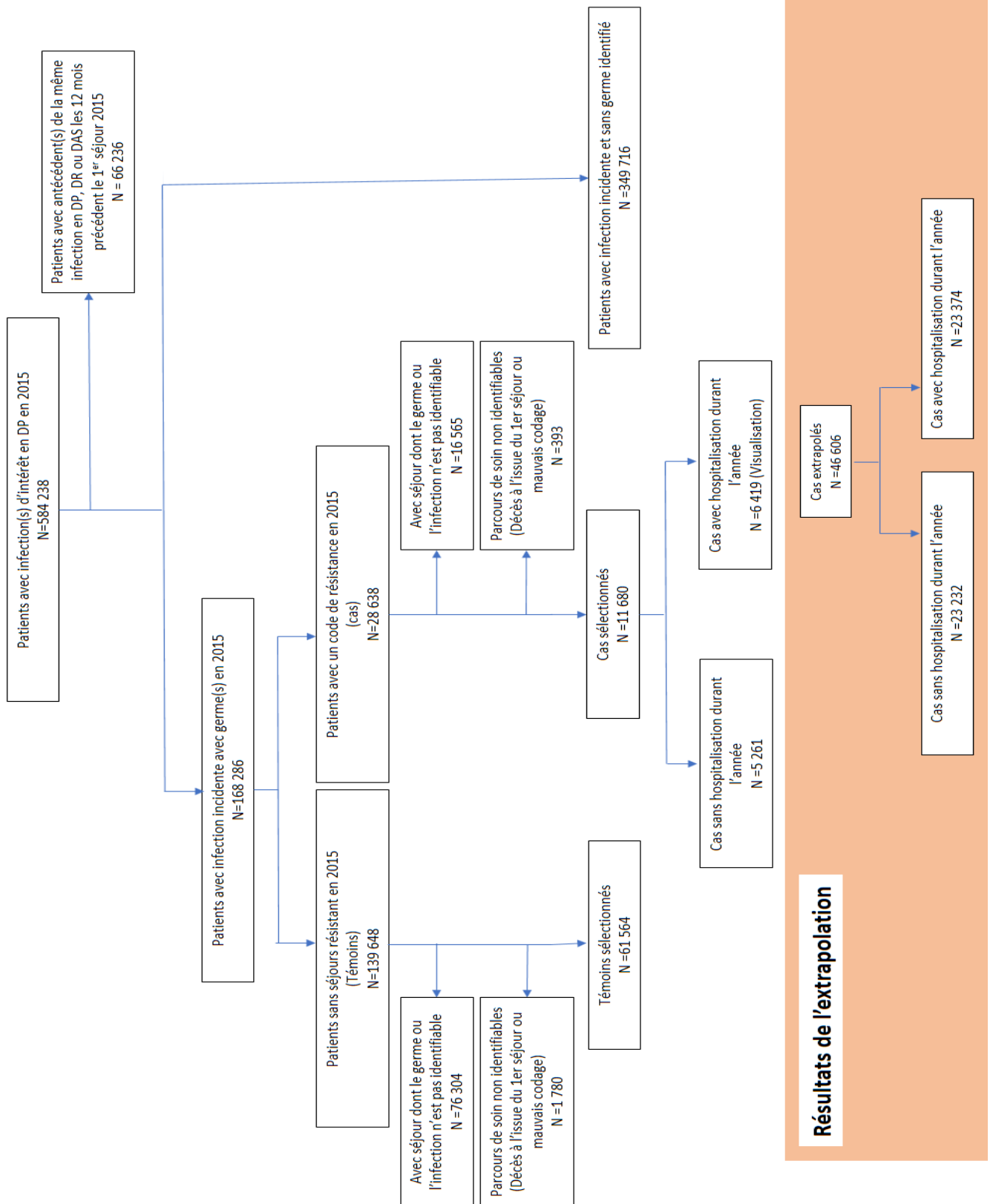
De même, la structure des catégories d'infection était différente. La proportion d'infection ostéo-articulaire (6 %), des voies respiratoires basses (27 %) et les infections du cœur et du médiastin (6 %) étaient supérieures comparées à l'ensemble des cas. En lien avec ces différences,

la proportion d'infection *E. coli* était plus basse (39 %) dans cette population que chez les cas totaux.

Tableau 4.5 Caractéristiques des patients avec une infection incidente à germes antibiorésistants, estimés à partir de l'extrapolation et de l'échantillon d'analyse

	Cas (N=58286)	Cas hospitalisés (N = 29 793)
Sexe (Homme), No. (%)	28 143 (48,3)	14 574 (48,9)
Age, No. (%)		
18-35 ans	9 604 (16,5)	2 374 (8,0)
36-55	11 402 (19,6)	4 370 (14,7)
56-65	7 710 (13,2)	4 062 (14,6)
66-75	8 951 (15,4)	5 250 (17,6)
76-85	11 216 (19,2)	7 302 (24,5)
86 ans ou plus	9 403 (16,1)	6 433 (21,6)
Catégories d'infections, No (%)		
Génito-urinaire	13 031 (22,4)	6 710 (22,5)
Ostéo-articulaire	2 582 (4,4)	1 731 (5,8)
Digestive et abdominale	19 077 (32,7)	7 488 (25,1)
Peau et partie molle	9 587 (16,4)	4 246 (14,3)
Voies respiratoires basses	12 029 (20,6)	7 949 (26,7)
Infections du cœur et du médiastin	1 980 (3,4)	1 669 (5,6)
Germes, No. (%)		
<i>E. coli</i>	26 014 (44,6)	11 637 (39,1)
<i>S. aureus</i>	13 059 (22,4)	7 170 (24,1)
<i>K. pneumoniae</i>	3 772 (6,5)	2 291 (7,7)
Autres	15 439 (26,5)	8 693 (29,2)

Figure 4.7 Résultats de l'extrapolation de la proportion des cas dans la population avec infections incidentes, mais sans germe identifié



4.6.2 Analyse de séquence

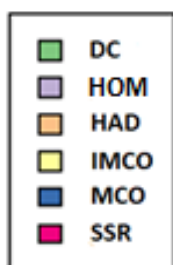
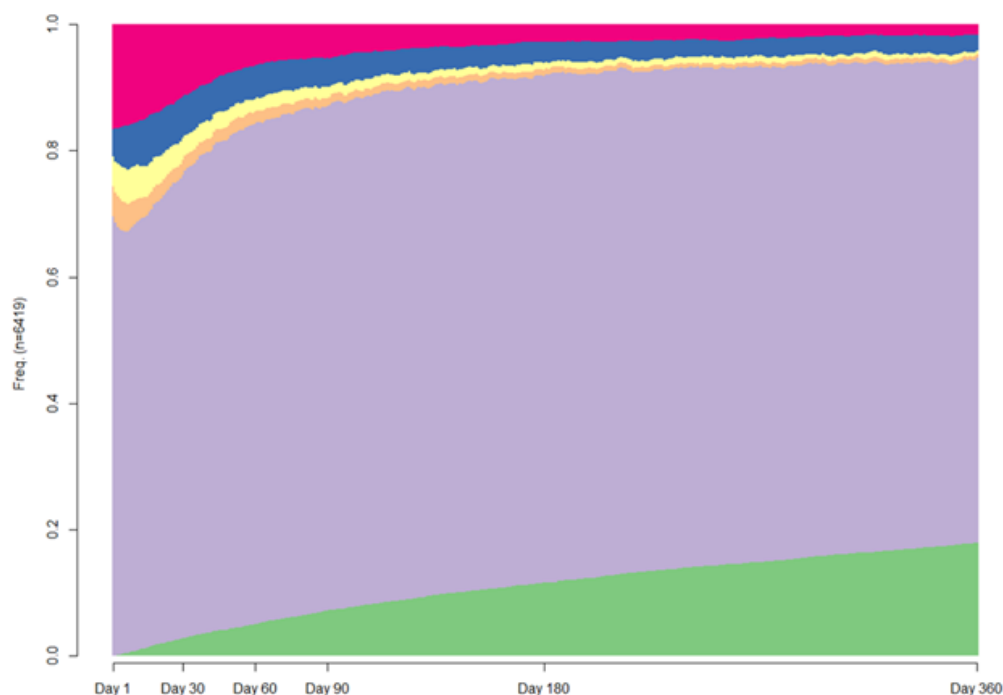
Description de l'ensemble des trajectoires de soins

D'après le chronogramme, la mortalité atteint 11,6 % au milieu du suivi (jour 180) et 17,9 % à la fin du suivi (jour 360) (cf. Figure 4.8). Durant l'année de suivi, la majorité des patients sont en dehors du circuit hospitalier.

Nous observons que dès le premier jour, 30,4 % de ces cas sont directement hospitalisés toutes activités confondues. Cette proportion atteint son maximum au 7^{ième} jour avec 32,8 % des cas. Durant cette première semaine, l'activité la plus sollicitée est le SSR avec 16,1 % des cas le premier jour et 15,9 % des cas le 7^{ième} jour. Néanmoins, la fréquentation du SSR diminue tout au long du suivi, puisque seulement 5,1 % de ces cas y sont hospitalisés au 90^{ième} jour et cette diminution persiste au 180^{ième} jour avec 2,8 % de fréquentation jusqu'au 360^{ième} jour avec 1,7 %. Cette diminution sans interruption au cours du suivi a été retrouvée pour l'HAD bien que 3 fois moins de patients ont été hospitalisés le premier jour (4,8 %) pour décroître à 0,6 % à la fin du suivi.

Pour l'activité en MCO sans infection, la fréquentation augmente durant la première semaine puisqu'elle était de 4,4 % le premier jour et 7,0 % le 7^{ième} jour. Par la suite, la proportion de patients hospitalisés en MCO diminue jusqu'à la fin du suivi, avec 4,6 % au jour 90, 3,3 % au 180^{ième} jour et finalement 2,5 % au dernier jour de suivi. De même, l'hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal d'infection (IMCO) suit une tendance similaire, avec 4,7 % le premier jour, un maximum de fréquentation au 7^{ième} jour avec 5,5 % et une diminution constante jusqu'à 0,6 % au jour 360.

Figure 4.8 Chronogramme des patients avec antibiorésistance avec au moins une hospitalisation lors du suivi



Note : DC : décès ; HOM : à domicile ; HAD : Hospitalisation à domicile ; MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique ; IMCO : hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal infectieux ; SSR : Soin de suite et réhabilitation

Catégorisation des trajectoires de soins

Avec le critère de la largeur moyenne de la silhouette l'homogénéité moyenne, la partition des trajectoires en 3 groupes était optimale (critère ASW = 0,71). Néanmoins la partition produisait des groupes de trajectoires peu informatives puisque ces classes ne différenciaient que les patients vivants à l'issue du suivi et 2 groupes de patients dont la caractéristique principale était un décès à court ou à long terme au cours du suivi. C'est pourquoi j'ai préféré choisir une partition en 5 classes de moindre qualité puisque le critère d'ASW moyen est de 0,53. Néanmoins, cette partition est plus informative en termes de description.

Nous avons intitulé les 5 classes de trajectoires de soins (*cf.* Figure 4.9) comme suit : (1) Post-hospitalisation principalement à domicile, (2) Décès précoce, (3) Décès tardif, (4) Transition

en SSR vers le domicile, (5) Long séjour en SSR. Les statistiques descriptives que nous présentons dans cette partie n'ont pas été extrapolées et sont issues des trajectoires de soins de l'échantillon des cas hospitalisés.

De ces cinq classes, la trajectoire « Post-hospitalisation principalement à domicile » était caractérisée par des hospitalisations concentrées en début de suivi, avec épisodiquement des hospitalisations tout au long de l'année. Sur la période de 360 jours, les patients étaient principalement à leur domicile, avec un temps moyen de 340 jours. La mortalité était faible avec 1,7 % de patients décédés à l'issue du suivi.

Dans le groupe « Décès précoce », la moitié de ces patients décédaient avant le 43^{ème} jour de suivi. 58,4 % des patients de ce groupe décédaient en outre en sortie d'une hospitalisation en MCO. Le groupe de patients « Décès tardif » se distingue par un taux de mortalité cumulé atteignant 50 % au jour 160, c'est-à-dire 4 fois plus tard que le deuxième groupe. Ce groupe se distingue du groupe 2 par un taux de mortalité post-MCO plus faible (50,5 %) et une plus forte proportion de mortalité ambulatoire, c'est-à-dire sans hospitalisation le jour avant le décès, avec 32,2 % des patients contre 19,0 % dans le groupe 2.

Les patients du groupe « Transition en SSR vers le domicile » vont principalement en SSR après l'hospitalisation de référence durant les premiers mois puis leur trajectoire de soins s'achève pour la majorité à domicile aux alentours du 3^{ème} mois. Ce groupe se distingue du dernier groupe « Long séjour en SSR » par une durée passée en SSR trois fois plus importante. En effet, la moyenne passée en SSR dans le groupe « transition en SSR vers le domicile » était de 49 jours, alors que le groupe « Long séjour en SSR » transite en SSR pendant la moitié du suivi avec une durée moyenne de 151 jours et n'est à domicile en moyenne que 85 jours par an.

Figure 4.9 Chronogramme des 5 trajectoires de soins des patients avec antibiorésistance issues de l'analyse de séquence

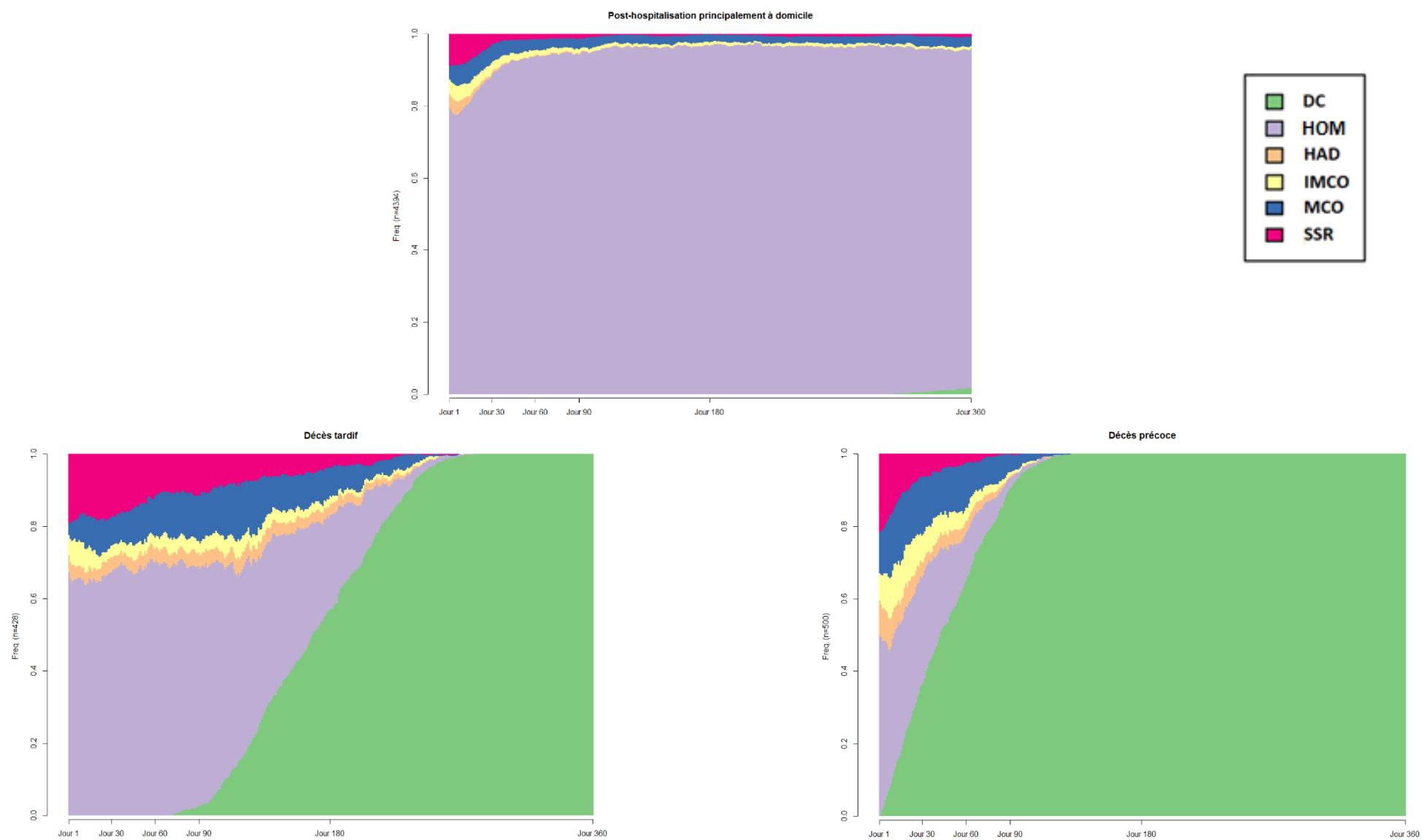
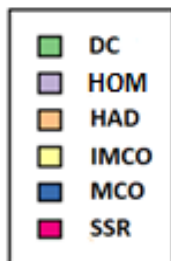
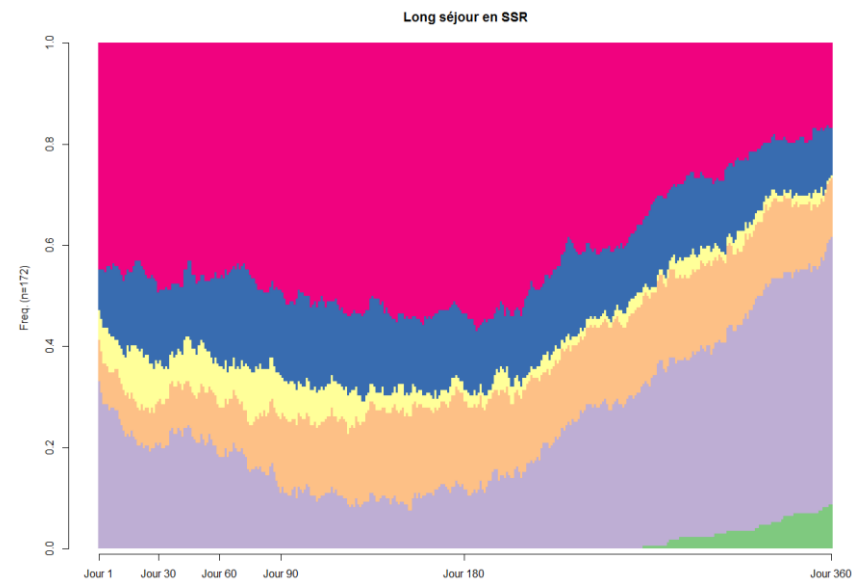
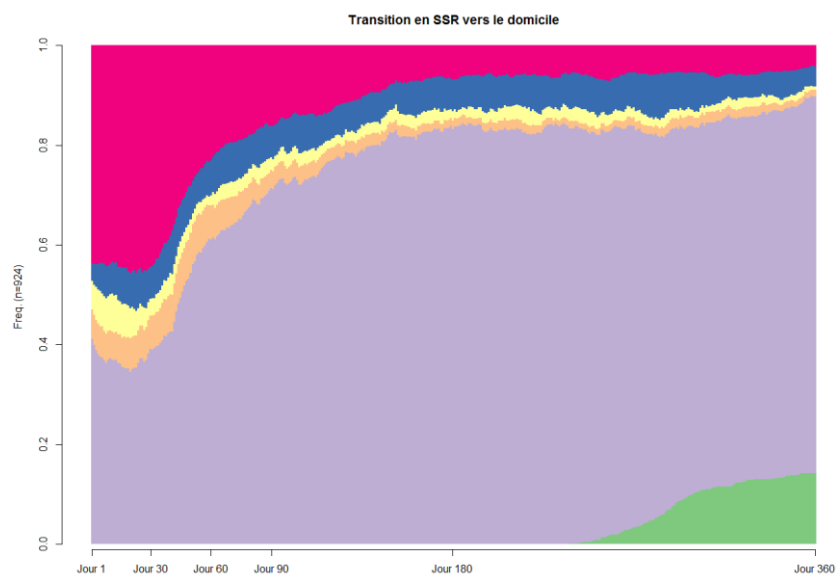


Figure 4.9 (Suite) Chronogramme des 5 trajectoires de soins des patients avec antibiorésistance issues de l'analyse de séquence



Note : DC : décès ; HOM : à domicile ; HAD : Hospitalisation à domicile ; MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique ; IMCO : hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal infectieux ; SSR : Soin de suite et réhabilitation

Ces cinq trajectoires de soins étant basées sur un échantillon non-représentatif de patients, une extrapolation a été effectuée afin d'identifier à l'échelle nationale la proportion de patients et le poids économique pour chacune des trajectoires (cf. tableau 4.6). Les dépenses hospitalières (MCO, IMCO et HAD) et ambulatoires ont été documentées. Nous rappelons que les séjours en SSR ne sont pas financés par la T2A, et par conséquent, les coûts par séjour renseignés dans le PMSI ne sont pas le coût réel financé par l'assurance maladie pour un séjour particulier.

La trajectoire « Post-hospitalisation principalement à domicile » est majoritaire puisqu'il a été estimé que 68 % des cas hospitalisés de la population empruntent cette trajectoire. La seconde trajectoire la plus importante est « Transition en SSR vers le domicile » suivie des deux trajectoires de décès « Décès précoce » et « Décès tardif » avec respectivement 12 %, 10 % et 7 %. Enfin, le groupe « Long séjour en SSR » est le plus minoritaire avec 2 %.

La proportion d'hommes est de 47 % pour les trajectoires « Post-hospitalisation principalement à domicile » et « Décès tardif », mais atteint un maximum d'environ 60 % pour les trajectoires « Décès précoce » et « Long séjour en SSR ». Quant au groupe « Transition en SSR vers le domicile », la proportion d'hommes est entre ces deux extrêmes puisqu'elle atteint 53 %.

Le groupe « Post-hospitalisation principalement à domicile » est plus jeune puisqu'une proportion décroissante des patients en fonction de la catégorie d'âge emprunte cette trajectoire de soins. En effet, 93 % des patients ont moins de 35 ans, contre seulement 50 % de patients âgés de plus de 85 ans. Ce gradient est inversé pour les groupes « Décès précoce », « Décès tardif », « Transition en SSR vers le domicile ».

Tableau 4.6 Caractéristiques individuelles et de l'infection des cas dans chacune des 5 classes de trajectoire.

	Post-hospitalisation principalement à domicile	Décès précoce	Décès tardif	Transition du SSR vers le domicile	Long séjour en SSR	Total
N (%)	20 391 (68,4)	2 879 (9,7)	2 208 (7,4)	3 671 (12,3)	644 (2,2)	29 793 (100)
Caractéristiques du patient						
Homme, No. (%)	9 533 (46,8)	1 693 (58,8)	1 033 (46,8)	1 929 (52,5)	384 (59,6)	14 572 (48,9)
Age, No. (%)						
18-35 ans	2 208 (93,0)	12 (0,5)	3 (0,1)	129 (5,4)	22 (0,9)	2 374 (8,0)
36-55	3 693 (84,5)	159 (3,6)	86 (2,0)	328 (7,5)	105 (2,4)	4 370 (14,7)
56-65	3 050 (75,1)	265 (6,5)	259 (6,4)	394 (9,7)	95 (2,3)	4 062 (13,6)
66-75	3 608 (68,7)	528 (10,1)	322 (6,1)	645 (12,3)	148 (2,8)	5 250 (17,6)
76-85	4 564 (62,5)	764 (10,5)	668 (9,1)	1 115 (15,3)	191 (2,6)	7 302 (24,5)
86 ans ou plus	3 268 (50,8)	1 150 (17,9)	871 (13,5)	1 060 (16,5)	83 (1,3)	6 433 (21,6)
Caractéristique de l'infection de l'hospitalisation de référence						
Catégorie d'infections, No. (%)						
Génito-urinaire	5 005 (74,6)	435 (6,5)	417 (6,2)	735 (11,0)	117 (1,7)	6 710 (22,5)
Ostéo-articulaire	953 (55,0)	71 (4,1)	74 (4,3)	516 (29,8)	118 (6,8)	1 731 (5,8)
Digestive et abdominale	6 111 (81,6)	390 (5,2)	334 (4,5)	583 (7,8)	69 (0,9)	7 488 (25,1)
Peau et partie molle	2 973 (70,0)	297 (7,0)	311 (7,3)	535 (12,6)	131 (3,1)	4 246 (14,3)
Voie respiratoire basse	4 497 (56,6)	1 386 (17,4)	910 (11,5)	1 002 (12,6)	153 (1,9)	7 949 (26,7)
Cœur et médiastin	850 (51,0)	300 (18,0)	162 (9,7)	300 (18,0)	57 (3,4)	1 669 (5,6)
Germes, No. (%)						
<i>E. coli</i>	8 747 (75,2)	772 (6,6)	726 (6,2)	1 208 (10,4)	184 (1,6)	11 637 (39,1)
<i>S. aureus</i>	4 324 (60,3)	816 (11,4)	581 (8,1)	1 188 (16,6)	262 (3,7)	7 170 (24,1)
<i>K. pneumoniae</i>	1 448 (63,2)	331 (14,4)	262 (11,4)	216 (9,4)	35 (1,5)	2 291 (7,7)
Autres	5 872 (67,5)	960 (11,0)	639 (7,3)	1 059 (12,2)	164 (1,9)	8 693 (29,2)

Lecture : De la colonne « Post-hospitalisation principalement à domicile » jusqu'à « Long séjour en SSR », les pourcentages se lisent horizontalement. Par exemple, pour les 6 710 patients avec une d'infection « génito-urinaire », 74,6 % de ces patients empruntent la trajectoire « Post-hospitalisation principalement à domicile », alors que 1,7 % emprunte la trajectoire « Long séjour en SSR ». Par contre, pour la dernière colonne « Total », les pourcentages se lisent verticalement. Par exemple, la catégorie d'infections « génito-urinaires » correspond à 22,5 % du total des infections.

En termes de catégorie d'infections, il existe aussi un déséquilibre de répartition entre les différentes classes de trajectoire. Dans le groupe « Post-hospitalisation principalement à domicile », les patients avec infections digestives et abdominales, génito-urinaires, et les infections de la peau et des parties molles empruntent plus cette trajectoire que les patients avec infections des voies respiratoires basses, les infections ostéo-articulaires, et les infections du cœur et du médiastin avec respectivement, 82, 75, et 70 % contre 57, 55, et 51 %.

En effet, les patients avec ces trois dernières catégories d'infection empruntent plus souvent les 4 autres classes de trajectoires. Les patients avec une infection des voies respiratoires basse ou du cœur et du médiastin, empruntent plus souvent les trajectoires dont l'issue au bout d'un 1 an est le plus souvent un décès (le groupe « Décès précoce » et « Décès tardif ») avec plus de 15 % de ces patients pour le groupe « Décès précoce » et aux alentours de 10 % pour le groupe « Décès tardif ». Au sein du groupe « Transition en SSR vers le domicile », une plus grande proportion de patients avec infections ostéo-articulaires et infections du cœur et du médiastin emprunte cette trajectoire avec respectivement 30 % et 18 % contre par exemple, 13 % pour les infections de la peau et des parties molles et celles des voies respiratoires basses. Enfin, ici encore, les patients avec infections ostéo-articulaires et infections du cœur et du médiastin empruntent de manière plus importante la trajectoire « Long séjour en SSR » avec respectivement 7 % et 3 % que les patients avec d'autres infections. Pour ce dernier groupe, nous observons également que 3 % des patients avec infections de la peau et des parties molles y contribuent, soit une proportion similaire que le pourcentage de patients avec infection du cœur et du médiastin.

Enfin, la composition en germes des infections en début de suivi semble être aussi contrastée selon le type de trajectoire suivi. Si nous analysons les trois germes qui composent le plus les infections de chaque trajectoire, nous observons que dans le groupe « Post-hospitalisation principalement à domicile », les patients avec infection à *E. coli*, aux germes « Autres » ainsi qu'à *Klebsiella pneumoniae* empruntent majoritairement cette trajectoire, avec respectivement 75 %, 68 % et 63 %. Dans les deux trajectoires avec décès (« Décès précoce » et « Décès tardif »), ce sont les patients avec *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* et les germes « Autres » qui empruntent le plus les infections de ces deux groupes. Enfin, dans les groupes « Transition en SSR vers le domicile » et « Long séjour en SSR » ce sont les patients avec infections à *Klebsiella pneumoniae* qui l'empruntent le plus ces trajectoires.

Le tableau 4.7 montre le poids économique (hospitalier, ambulatoire et total) de chacune de ces trajectoires. Au total, l'ensemble des 29 793 trajectoires de soins représentent 712 millions

d'euros de dépenses selon la perspective de l'assurance maladie. Les dépenses hospitalières moyennes les plus élevées ont été retrouvées pour les « Transition en SSR vers le domicile » et « Long séjour en SSR » avec environ 30 000 € et 70 000 € de dépenses moyennes par patient, alors même que les dépenses en SSR n'ont pas été prises en compte. Ces deux groupes ont une durée d'hospitalisation moyenne de 3 mois et de 9 mois respectivement. Néanmoins le groupe « Décès tardif » représentait 20 000 € en moyenne par patient, sensiblement 2 fois plus que les trajectoires « Post-hospitalisation principalement à domicile » et « Décès précoces ». Comme pour les dépenses hospitalières, les dépenses ambulatoires étaient en moyenne plus élevées dans les groupes « Transition du SSR vers le domicile » et « Long séjour en SSR » (12 000 € et 23 000 € respectivement). Le groupe « Décès tardif » avait des dépenses ambulatoires similaires à la trajectoire « Post-hospitalisation principalement à domicile » (environ 9000 €), mais ce montant restait supérieur au groupe « Décès précoce » (4 000 euros).

Ce qui résulte que les groupes « Décès tardif », « Transition du SSR vers le domicile » et « Long séjour en SSR » représentant respectivement proportionnellement 7 %, 12 % et 2 % des cas avec une hospitalisation au cours de l'année, comptaient pour respectivement 10 %, 22 % et 8 % de la dépense totale. Dès lors, le groupe « Transition du SSR vers le domicile » représente à lui seul 160 millions € pour 3 700 patients et est la deuxième trajectoire la dépense totale la plus importante après le groupe « Post-hospitalisation principalement à domicile » dont la dépense a été évaluée à 380 millions € pour environ 20 000 patients.

Tableau 4.7 Ressources consommées en termes de journées d'hospitalisation et de dépenses hospitalières des patients avec infection à germe résistant dans chacune des 5 classes de trajectoire

	Post-hospitalisation principalement à domicile	Décès précoce	Décès tardif	Transition du SSR vers le domicile	Long séjour en SSR
Durée d'hospitalisation cumulée — moyenne ± écart-type	17,8 ± 19	26,5 ± 24	57,7 ± 53	90,9 ± 46	269,7 ± 66
Dépenses cumulées d'hospitalisation, en euro — moyenne ± écart-type	9 721 ± 12 338	12 224 ± 12 933	21 289 ± 18 866	31 214 ± 25391	68 922 ± 47 987
Dépense ambulatoire — moyenne ± écart-type	8 909 ± 11 478	3 941 ± 7 539	8 988 ± 10 690	12 256 ± 13 611	22 780 ± 27 809
Coût total, en € (%)	379 884 330 (53,4)	46 539 035 (6,5)	66 851 616 (9,5)	159 578 370 (22,4)	59 056 088 (8,3)

4.6.3 Surcoût ambulatoire post-hospitalisation après épisode infectieux

Dans cette partie, nous comparons le niveau de dépenses ambulatoires post-hospitalisation pour épisode infectieux entre cas et témoins à partir de l'échantillon ambulatoire.

La figure 4.10 montre les dépenses ambulatoires totales, par mois à partir de l'hospitalisation de référence pour chaque groupe (cas et témoins) de l'échantillon ambulatoire. Durant la période pré-hospitalisation (du mois « -12 » au mois « -1 »), le coût moyen augmente de 146 € à 214 € chez les témoins et de 164 € à 270 € chez les cas. Nous observons une augmentation de la différence de dépenses entre cas et témoins à partir du 4^{ème} mois avant l'hospitalisation de référence puisqu'elle est de 31 € en valeur absolue, alors même que cette différence était aux entre 21 € et 27 € entre le 12^{ème} mois et le 5^{ème} mois avant l'hospitalisation de référence. Le mois précédent l'hospitalisation de référence, la différence de dépense entre cas et témoins augmente pour atteindre en valeur absolue 57 € en moyenne.

Après l'hospitalisation de référence, la dépense moyenne chez les cas est de 471 € au premier mois du suivi, contre 345 € chez les témoins. Les dépenses des deux groupes décroissent fortement après l'hospitalisation de référence chez les cas et témoins avec au 5^{ème} mois respectivement 170 € et 157 €. La différence de dépense entre cas et témoins est de 126 € au premier mois de suivi et atteint 13 € au 5^{ème} mois et reste relativement constante jusqu'à la fin du suivi. De façon intéressante, la différence de dépenses observée durant la période après le 5^{ème} mois post-hospitalisation (environ 11 € en moyenne) est deux fois inférieure à la différence observée 5 mois avant l'hospitalisation de référence (23 € en moyenne).

La différence de pourcentage de non-consommant entre cas et témoins est constante durant la période pré-hospitalisation puisqu'elle est de 3 % en faveur des cas du 12^{ème} jusqu'au 1^{er} mois avant l'hospitalisation de référence (*cf.* Figure 4.11). Après l'hospitalisation, cette différence décroît jusqu'à 1 %, mais reste constante tout au long de la période post-hospitalisation.

Figure 4.10 Dépense ambulatoire totale moyenne par mois dans les groupes cas et témoins

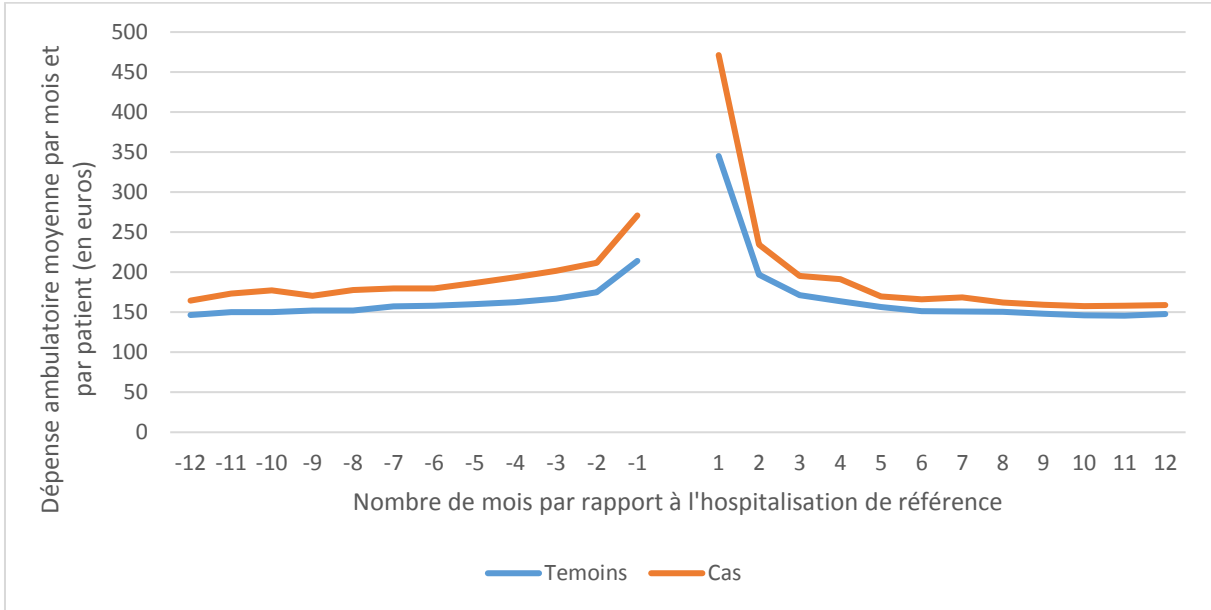
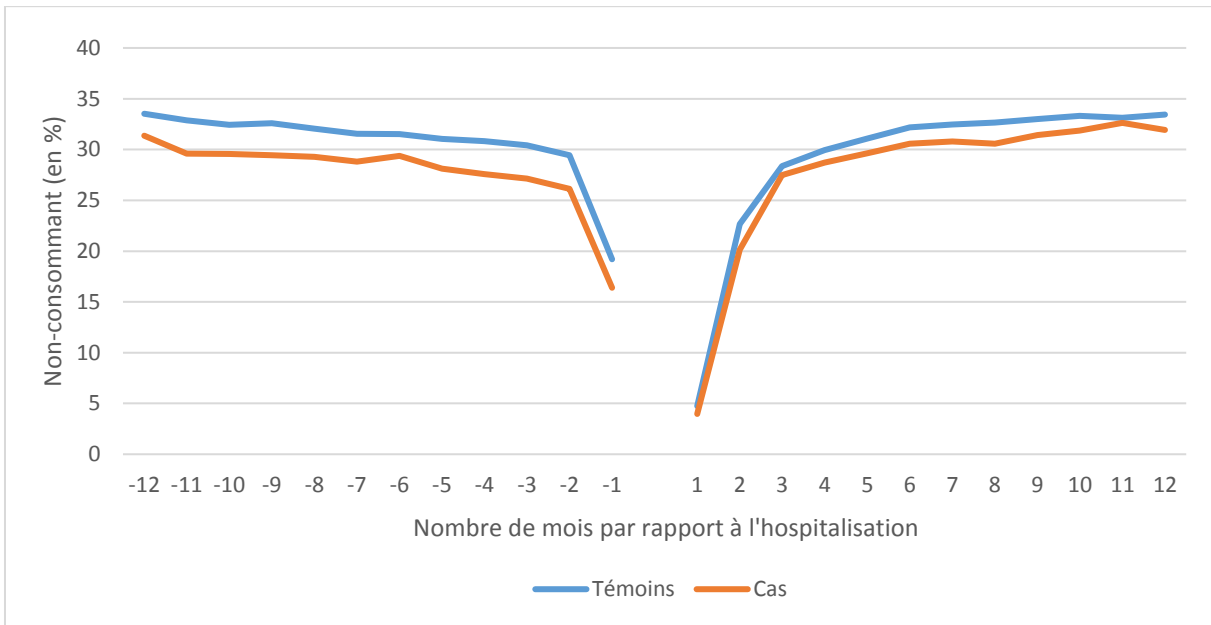


Figure 4.11 Pourcentage de patients non-consommant au cours de la période de suivi chez les cas et les témoins



Analyses univariées : Dépense ambulatoire totale

Les résultats des analyses univariées dont la variable dépendante était la dépense ambulatoire agrégée en mois sont présentés dans le tableau 4.8.

Pour les variables individuelles, la dépense ambulatoire totale est inférieure chez les femmes de 45 € par rapport aux hommes. La dépense ambulatoire augmente avec l'âge. En effet, par rapport à la classe d'âge des « 36-45 ans », la classe d'âge des « 18-35 ans » est associée à une diminution de 85 € alors que la classe d'âge des « 86 ans ou plus » augmente le coût de 219 €. De même, une augmentation du score de Charlson et des antécédents d'hospitalisation sont associés à une dépense ambulatoire plus importante. L'hospitalisation dans un établissement public est associée à une dépense ambulatoire de 42 € par rapport à une hospitalisation dans un établissement privé.

En ce qui concerne les variables relatives à l'infection, les infections causées par streptocoques augmentent la dépense ambulatoire de 21 € seulement, alors que les staphylocoques et les BGN augmentent cette dépense de respectivement 119 € et 152 € par rapport aux entérobactéries. Pour l'analyse univariée concernant les catégories d'infections, les résultats sont contrastés. En effet, par rapport à la catégorie d'infections génito-urinaire, les infections digestives sont associées à une diminution de la dépense totale de 95 €. À l'inverse, les autres catégories d'infections sont associées à une augmentation de la dépense totale, à l'exception des infections de la peau et des parties molles. Les associations les plus importantes sont observées pour les infections du cœur et du médiastin (augmentation de 740 €) et les infections ostéo-articulaires (296 €). Enfin, la présence d'une résistance est associée à une augmentation de la dépense de 91 €.

Pour finir, le premier mois qui suit l'hospitalisation de référence est associé à une augmentation de 141 € par rapport au mois précédent.

Analyses multivariées : Dépense ambulatoire totale

Les résultats de l'analyse multivariée sont dans l'ensemble cohérents avec les analyses univariées. Toutefois, quelques résultats notables sont à observer.

L'analyse multivariée suggère que les infections à staphylocoques et streptocoques sont associées à une diminution de la dépense totale par rapport aux infections à entérobactérie avec respectivement -31 et -41 € alors que ces deux classes étaient initialement associées à une augmentation dans le modèle univarié. L'intégration dans le modèle des catégories d'infection semble être la raison de ces modifications. Pour les catégories d'infection, nous observons que les infections de la peau et des parties molles sont associées avec une augmentation de 103 € alors qu'aucune association n'avait été observée dans le modèle univarié. La prise en compte dans le modèle de la variable d'âge semble expliquer cette évolution.

Résultats d'intérêt : Dépense ambulatoire totale

Le modèle de double différence suggère que la dépense agrégée par mois induite par l'antibiorésistance atteint 70 € le premier mois qui suit l'hospitalisation de référence (*cf.* Tableau 4.9). Cette dépense n'est pas significativement différente de 0 si les dépenses sont agrégées par trimestre et par semestre.

Par poste de dépenses, nous observons que les soins d'un infirmier à domicile et la consommation de dispositifs médicaux de la liste des produits et prestations de titre 1 sont les plus contributifs à ce surcoût avec respectivement 31 € et 32 €, et ce, uniquement le premier mois post-hospitalisation.

Comme nous l'avons vu, la différence de dépenses entre cas et témoin n'est pas constante au cours du temps durant la période pré-hospitalisation avec notamment une augmentation de cette différence le mois précédent l'hospitalisation de référence. Une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'évaluer la double différence entre le troisième mois avant et le premier mois après l'hospitalisation (au lieu de l'analyser entre le premier mois avant et le premier mois après l'hospitalisation de référence). Dès lors, nous observons un surcoût ambulatoire positif attribuable à l'antibiorésistance uniquement le 1^{er} mois post-hospitalisation, estimé à 91 € (*cf.*

Tableau 4.10). De même, une analyse de sensibilité pour évaluer l'effet de l'antibiorésistance sur les dépenses agrégées en trimestre a été réalisée. Le trimestre précédant l'hospitalisation de référence est composé des dépenses agrégées des mois « -2 », « -3 » et « -4 » alors que le trimestre suivant cette hospitalisation était le premier trimestre composé des dépenses agrégées des mois « +1 », « +2 » et « +3 » qui suivent l'hospitalisation de référence. Dès lors, le surcoût ambulatoire agrégé en trimestre est de 95 € et contrairement à l'analyse principale, est significativement différent de 0. Cependant, ce résultat est similaire aux résultats de l'analyse de sensibilité avec agrégation des dépenses en mois.

Tableau 4.8 Effet des caractéristiques individuelles et de l'infection sur la dépense ambulatoire sur les deux périodes mensuelles avant et après l'hospitalisation de référence

	Analyse Univariée	Analyse multivariée
	Homme Femme	Ref -44,7 [-54,7 ; -34,7]
		Ref -7,6 [-17,4 ; 2,2]
Age		
	18-35 ans	-85,0 [-95,5 ; -74,6]
	36-55	Ref
	56-65	104,6 [88,4 ; 120,7]
	66-75	159,7 [143,1 ; 176,3]
	76-85	201,3 [184,6 ; 217,9]
	86 ans ou plus	219,1 [202,4 ; 235,9]
		-55,2 [-65,3 ; -45,1]
		Ref
		50,6 [35,5 ; 65,7]
		78,8 [63,0 ; 94,6]
		99,1 [82,6 ; 115,6]
		98,1 [80,4 ; 115,8]
Score de Charlson		
	0	Ref
	1-2	251,1 [237,6 ; 264,6]
	3- 4	388,8 [356,1 ; 421,5]
	Supérieur ou égal à 5	749,1 [649,8 ; 848,4]
		Ref
		166,0 [151,8 ; 180,1]
		264,4 [231,1 ; 297,7]
		615,7 [520,0 ; 711,3]
Nombre d'hospitalisations		
	0	Ref
	1	195,0 [179,2 ; 210,9]
	2-3	352,4 [325,9 ; 378,9]
	4 ou plus	592,2 [512,2 ; 672,1]
		Ref
		121,4 [105,9 ; 136,8]
		226,9 [201,2 ; 252,6]
		399,6 [323,2 ; 252,6]
Statut juridique de l'établissement		
	Privé	Ref
	Public	42,5 [53,2 ; 31,8]
		Ref
		6,8 [-3,7 ; 17,3]
Famille de germes		
	Entérobactérie	Ref
	Staphylocoques	119,0 [103,9 ; 134,0]
	Streptocoques	20,8 [7,6 ; 34,0]
	BGN	151,8 [122,9 ; 180,6]
		Ref
		-30,6 [-56,9 ; -4,3]
		-40,7 [-61,3 ; -20,1]
		124,4 [95,4 ; 153,5]
Catégories d'infections		
	Génito-urinaire	Ref
	Ostéo-articulaire	295,6 [266,1 ; 325,1]
	Digestive et abdominale	-94,9 [-104,0 ; -85,8]
	Peau et partie molle	0,8 [-11,1 ; 12,7]
	Voies respiratoires basses	115,0 [96,4 ; 133,6]
	Cœur et médiastin	739,5 [551,9 ; 927,2]
		Ref
		295,6 [255,3 ; 335,8]
		-47,1 [-58,6 ; -35,7]
		103,1 [80,8 ; 125,5]
		50,3 [-58,6 ; -35,7]
		579,8 [393,3 ; 766,4]
Période par rapport à l'hospitalisation de référence		
	Mois avant	Ref
	Mois après	141,0 [131,5 ; 150,5]
		Ref
		131,0 [122,2 ; 139,9]
Résistance		
	Absence	Ref
	Présence	91,4 [73,7 ; 109,1]
		Ref
		33,8 [122,2 ; 139,9]

Tableau 4.9 Résultats des doubles différences : effet de l'antibiorésistance sur la dépense ambulatoire agrégée en mois, trimestre et année

	Mois avant vs après	Trimestre avant vs après	Année avant vs après
Surcoût de la dépense totale, en €	69,4 [35,4 ; 103,5]	59.8 [-5.7 ;125.3]	-23.2 [-216.6 ;170.2]

Tableau 4.10 Résultats des analyses de sensibilité : effet de l'antibiorésistance sur la dépense ambulatoire agrégée en mois et en trimestre

	3^{ème} Mois avant vs 1^{er} mois après	Trimestre décalé d'un mois vs trimestre après *
Surcoût de la dépense totale, en €	91,4 [58.2; 124.6]	95.5 [30.8 ; 160.2]

*Note : Les deux périodes de temps comparées sont le trimestre précédent l'hospitalisation de référence comprenant les mois « -2 », « -3 » et « -4 » et le trimestre suivant l'hospitalisation de référence comprenant les mois « 1 », « 2 » et « 3 ».

4.7 Discussion des descriptions des trajectoires de soins et de la consommation ambulatoire

Ce travail avait pour objectif de décrire la trajectoire de soins hospitalière des patients avec infection à germe antibiorésistant durant une année et d'estimer le surcoût des soins ambulatoires le premier mois, le premier trimestre et la première année après une hospitalisation. Une analyse de séquence utilisant la méthode d'appariement optimal suivi d'une classification hiérarchique a conduit à la constitution de 5 classes de trajectoires de soins qui ont été décrits à travers une extrapolation de leur effectif sur la population avec infection incidente, mais avec leur germe identifié. Il a été estimé que près de 30 000 patients ont au moins une hospitalisation après une infection à germe résistant aux antibiotiques. 17 % d'entre eux ont une trajectoire se terminant par un décès et pour 12 % de ces patients, la trajectoire est caractérisée par des hospitalisations longues notamment en SSR. Par ailleurs, nous avons estimé qu'un surcoût de moins de 100 € était dévolu à la consommation de ville le premier mois post-hospitalisation pour les patients sans hospitalisation durant l'année suite à leur infection. Les

principaux postes de dépenses étaient les soins d’infirmier, la consommation de dispositifs médicaux de la liste des produits et prestations de titre 1, défini comme les « dispositifs médicaux pour traitements, aides à la vie, aliments, pansements et prestations associées ».

La description des caractéristiques des patients de chaque parcours de soins a permis l’observation de faits déjà connus. Nous avons estimé que les patients avec infection ostéo-articulaire seraient classés dans deux groupes de trajectoires de soins caractérisés par une hospitalisation en SSR importante. Ces patients représentent 24,6 % des cas extrapolés totaux avec infection ostéo-articulaire incidente. Cette proportion importante de patients avec hospitalisation en SSR a été observée dans une autre étude [169] chez les patients avec infection ostéo-articulaires (à germes résistants ou non), puisque Grammatico *et al.* ont observé que 14 % des patients étaient transférés directement en SSR suite à une infection ostéo-articulaire. De même, nous avons observé qu’une importante proportion de patients avec une infection du cœur et du médiastin se retrouvait dans les classes de trajectoires se terminant par un décès. Ce taux élevé de mortalité toute cause est retrouvé dans la littérature dans le cas des endocardites [170,171] avec un taux de mortalité de 32 % à un an entre 1998 et 2014 [171], sans pour autant être spécifique à l’antibiorésistance. Ces deux résultats confortent le bien fondé de notre extrapolation.

Par ailleurs, nous retrouvons des résultats compatibles avec l’étude d’Alam *et al.* puisque nous avons observé un surcoût quasi nul pour la consultation de médecin généraliste [150]. Toutefois, en termes de dépense ambulatoire totale, notre résultat est dix fois inférieur à ceux retrouvés par Nelson *et al.* [61]. Deux raisons peuvent expliquer cette grande différence. Les témoins de leur étude étaient composés des témoins non porteurs de SARM, ce qui comprenait des patients sans infections nosocomiales, ce qui pourrait augmenter la différence de coût observée. De plus, nous avons sélectionné des patients sans hospitalisation post-infection sélectionnant ainsi des patients peu morbides et peu consommant et majoritairement des infections incidentes génito-urinaires. Cette méthodologie a été choisie, car la dépense ambulatoire est dépendante du temps passé à l’hôpital. En effet, un patient hospitalisé ne peut consommer en ville. Par conséquent, en excluant les patients avec une hospitalisation au cours du suivi, le surcoût estimé par notre analyse de double différence n’est pas représentatif de la totalité des patients avec antibiorésistant.

Certaines informations apportées par l’analyse de séquences sont toutefois nouvelles. La caractérisation des trajectoires de soins en termes d’infections prises en charge et en termes économiques, ainsi que la temporalité de la fréquentation hospitalière des patients avec

infection à germes antibiorésistants sont, à notre connaissance, inédites. Ces informations pourraient servir dans le cadre de la recherche de nouveaux financements du système de soin initié par le décret n° 2018-125 du 21 février 2018 [172]. Par exemple, le « *Bundled Payment* » ou « paiement forfaitaire à l'épisode de soin » est une rémunération forfaitaire appliquée pour un épisode de soin et/ou sur une période donnée pour tous les acteurs (hospitaliers ou de ville) qui interviennent dans la prise en charge du patient [173]. Dès lors, le financement d'un épisode de soins ne serait plus lié à la durée de séjour hospitalier, mais au coût moyen de la prise en charge par les différents établissements de santé et par l'activité ambulatoire. Ce type de paiement forfaitaire a été mis en place aux USA pour les chirurgies d'arthroplastie [174]. L'avantage théorique étant d'améliorer la qualité des soins en réduisant les soins redondants et/ou inefficaces et en améliorant la coordination des professionnels de santé. Ce type de rémunération demande une réflexion sur les services et ressources à incorporer à partir d'un descriptif du parcours de soin.

Ce travail comporte quelques limites. Tout d'abord, la qualité de notre classification en 5 trajectoires de soins peut être interprétée comme ayant une « structure raisonnable identifiée » [161]. Nous avons dû utiliser une partition moins optimale afin de pouvoir discriminer les trajectoires particulières qu'étaient les groupes « Transition du SSR vers le domicile » et « Longs séjours en SSR », sans pour autant réussir à identifier des enchaînements d'hospitalisations spécifiques. Ce résultat peut être expliqué par la grande disparité en termes d'infection que nous avons étudiée, mais aussi la prise en compte du temps passé à domicile. Or, le domicile étant l'état majoritaire pour la grande majorité des patients, cet état était également l'état le plus long et le plus homogène expliquant en grande partie la cohérence de la première trajectoire « Post-hospitalisation principalement à domicile ». Le Roux *et al.* ont étudié la trajectoire de soins des patients atteints de sclérose en plaques [155]. Ils ont choisi de ne pas tenir compte des séquences de soins *strico sensu*, mais du niveau de consommation de soins par an, catégorisé en quartile. De même, Le Meur *et al.* ont étudié les séquences successives de traitement sur quatre ans des patients atteints d'insuffisance rénale terminale [154]. Ces deux études n'ont pas donc pas pris en compte directement le temps passé en dehors du système de soin. Néanmoins, dans notre étude, la prise en compte du domicile était nécessaire afin de décrire en termes de temporalité la fréquentation hospitalière pour chaque secteur d'activité, mais aussi pour chaque infection. Nous croyons que ce travail permettra à d'autres études se focalisant sur une infection à germe résistant spécifique d'élaborer un périmètre d'étude plus adéquat, que ce soit en termes d'horizon temporel, mais aussi de secteur

d'activité à prendre en compte. Par exemple, à l'avenir, il pourrait être intéressant de détailler au mieux la spécialisation des structures hospitalières et les actes qui ont été effectués pour des infections dont la prise en charge hospitalière est conséquente (par exemple : les infections ostéo-articulaires ou les infections du cœur et du médiastin).

Pour l'analyse par double différence, nous avons constaté une rupture de tendance de dépense ambulatoire entre cas et témoins le mois précédent l'hospitalisation de référence. Les analyses de sensibilité ont montré que cette rupture de tendance ne modifie pas les résultats. La rupture de tendance pourrait être expliquée par une consommation de soins différente entre les cas et les témoins dès le mois précédent l'hospitalisation. En effet il est probable que l'infection ne commencerait pas le premier jour d'hospitalisation, mais plus tôt, avec une première prise en charge en ville. Des analyses complémentaires sont nécessaires afin de valider cette hypothèse, en analysant par exemple, la consommation d'antibiotique.

4.8 Méthode : Consommation hospitalière post-hospitalisation

4.8.1 Durée d'hospitalisation post-hospitalisation

Afin d'estimer l'excès de jours d'hospitalisation induit par l'antibiorésistance, la durée d'hospitalisation cumulée (MCO, IMCO, SSR et HAD) a été comparée chez les cas et les témoins pour toutes activités hospitalières confondues et chaque activité hospitalière. À la différence de la partie 4.5.1, les hospitalisations de jour ont été décomptées comme une journée entière d'hospitalisation. La population d'analyse était l'échantillon global c'est-à-dire tous les patients, cas et témoins, avec ou sans hospitalisation au cours du suivi.

Au regard de la distribution des variables dépendantes étudiées (durées d'hospitalisation), le modèle linéaire n'est pas adapté [175]. En effet, elle présente une large proportion d'observations nulles (*cf.* Annexe 6) et une asymétrie avec un décalage vers la droite (un faible nombre de patients avec des durées d'hospitalisation très longues). Dans ce cadre, les modèles linéaires généralisés (MLG) sont bien adaptés et en particulier le modèle de Poisson. Les estimations des paramètres ont été réalisées par une méthode basée sur la quasi-vraisemblance [175,176].

Dans le cadre d'une approche incrémentale, une comparaison de moyennes prédites par un modèle multivarié a été effectuée. Les variables d'ajustement étaient :

- L'âge, 6 classes sont considérées, [18-35] ans; [36-55]; [56-65]; [66-75]; [76-85]; ≥ 86),
- Le sexe,
- Le score de Charlson, 4 classes sont considérées : 0; [1-2]; [3-4]; ≥ 5 ,
- Le nombre d'hospitalisations (en MCO, SSR ou HAD) durant l'année avant l'hospitalisation de référence, 4 classes sont considérées : 0 hospitalisation ; 1 ; [2-3]; ≥ 4 ,
- Les catégories d'infection, 6 classes, *cf.* partie 4.3.1,
- Le germe identifié classé en famille de germes, 4 classes, *cf.* partie 4.3.1,
- Le statut juridique de l'établissement de l'hospitalisation de référence, 2 classes considérées : public ou privé.

Pour estimer le nombre de journées supplémentaires induit par l'antibiorésistance par catégorie d'infections, une interaction entre la résistance et la catégorie d'infections a été introduite dans le modèle. Enfin, l'hospitalisation dans les activités en MCO, SSR ou HAD étant exclusive, les analyses par activités ont pris en compte la durée cumulée d'hospitalisation dans les autres activités que celle d'intérêt. Par exemple, dans le modèle qui s'intéresse à la durée d'hospitalisation en MCO, nous avons ajusté sur la durée d'hospitalisation sur l'année de suivi en IMCO, SSR et HAD. Cette variable n'était pas incluse dans le modèle quand la variable à expliquer était la durée d'hospitalisation cumulée tous secteurs confondus.

À partir des estimations des paramètres du modèle, les différences associées à chaque variable par rapport à la catégorie de référence sont présentées. Elles sont obtenues en calculant les valeurs exponentielles des estimations des paramètres moins 1 et exprimées en pourcentage, et leur intervalle de confiance à 95 % ont aussi été présentés.

Le nombre de jours supplémentaires lié à la résistance pour chaque catégorie d'infections a été obtenu en calculant les valeurs exponentielles de l'estimation de la constante (intercept) additionnée à l'estimation du paramètre associé au terme d'interaction. La variance associée a été approchée par la Delta méthode [177,178] et a permis de calculer les intervalles de confiance à 95 %.

Une analyse de sensibilité a été effectuée où un modèle de Poisson zéro-inflaté a été réalisé afin de tenir de l'inflation de durée d'hospitalisation nulle. Ce modèle correspond à un modèle en deux parties, avec deux modèles distincts : un modèle logistique estimant la probabilité d'être réhospitalisé, et un modèle de Poisson pour estimer la durée d'hospitalisation sachant qu'elle est non nulle.

4.8.2 Dépense hospitalière post-hospitalisation

La dépense hospitalière attribuable à l'antibiorésistance après l'hospitalisation pour infection incidente a été estimée à partir de l'échantillon global. Les dépenses prises en compte étaient les dépenses cumulées en MCO, IMCO, HAD et leur total cumulé durant l'année de suivi. Les hospitalisations de jour ont été décomptées dans les postes de dépense. Le SSR n'étant pas valorisé par la T2A, cette activité n'a pas pu être prise en compte dans cette étude.

Dans notre échantillon, une majorité des patients n'ont pas été hospitalisés au cours de l'année de suivi, présentant donc une dépense hospitalière de 0 €. La distribution de la dépense hospitalière était donc une variable non nulle, avec une inflation en 0. C'est pourquoi nous avons utilisé un modèle en deux parties.

Le modèle en deux parties permet de traiter les observations à 0 € et les observations strictement supérieures à 0 € avec deux processus différents [179]. Le modèle global est composé d'un modèle qui permet l'analyse de la probabilité d'avoir une dépense hospitalière non nulle puis un autre modèle permet d'analyser les dépenses sachant qu'elles sont non nulles.

Dans notre étude, la première partie du modèle estime la probabilité d'être hospitalisé par un modèle de régression logistique, et la seconde partie qui estime le niveau de dépense estimé par un MLG avec fonction log-normal [175,176]. L'estimation de la dépense hospitalière moyenne correspond au produit des estimations de la probabilité d'être hospitalisé et du niveau de dépense comme montré dans l'équation 4.4 :

Équation 4.4 Estimation de la dépense hospitalière cumulée moyenne par un modèle en deux parties

$$(1) E(y_i | R_i, X_{ji}) = \Pr(y_i > 0 | R_i, X_{ji}) E(y_i | R_i, X_{ji}, y_i > 0)$$

Où :

$$(2) \Pr(y_i > 0 | R_i, X_{ji}) = \frac{1}{1 + \exp\{-(\alpha + \beta R_i + \sum_{j=1}^k \gamma_j X_{ji})\}}$$

$$(3) E(y_i | R_i, X_{ji}, y_i > 0) = \exp(\alpha^* + \beta^* R_i + \sum_{j=1}^k \gamma_j^* X_{ji})$$

Avec :

i , l'indice de l'individu (1, ..., n)

j , indice de la covariable (1, ..., k)

y_i , la dépense hospitalière cumulée de l'individu i

R_i , l'indicateur du groupe de patients. $R_i = 1$ quand le patient est un cas (avec antibiorésistance) et $R_i = 0$ quand le patient est un témoin (sans antibiorésistance)

X_{ji} , la co-variable j de l'individu i

$Pr(y_i > 0 | R_i, X_{ji})$, la probabilité conditionnelle d'être hospitalisé

α , l'intercept du modèle logistique (constante)

β , le paramètre associé à l'effet de l'antibiorésistance R_i dans le modèle logistique

γ_j , le paramètre associé à l'effet de la covariable $X_{j,i}$ dans le modèle logistique

$E(y_i | R_i, X_{ji}, y_i > 0)$, l'espérance de la dépense de l'individu i sachant qu'elle est non-nul et connaissant R_i et X_{ji}

α^* , l'intercept du modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal (constante)

β^* , le paramètre associé à l'effet de l'antibiorésistance R_i dans le modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal

γ_j^* , le paramètre associé à l'effet de la covariable X_{ji} dans le modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal

Les variables dépendantes y_i étaient les dépenses, tronqués à 1 an, en MCO, IMCO, HAD et leur total cumulé. Nous avons ajusté chaque modèle par les mêmes co-variables X_{ji} que dans la partie précédente (cf. 4.8.1), c'est-à-dire en prenant en compte l'âge, le sexe, le score de Charlson, le nombre d'hospitalisation en MCO, SSR ou HAD durant l'année précédant l'hospitalisation de référence, les catégories d'infections (6 classes, cf. partie 4.3.1), le germe identifié classé en famille de germes (4 classes, cf. partie 4.3.1), le statut juridique de l'établissement de l'hospitalisation de référence. Comme précédemment, nous avons introduit une variable relative à la durée cumulée d'hospitalisation dans les autres activités (4 classes : 1^{er} quartile, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}) dans les modèles spécifiques à un secteur d'activité (MCO, IMCO, HAD) en prenant en compte la durée d'hospitalisation en SSR. L'interaction de la résistance et des catégories d'infection n'étant pas significative dans des analyses préliminaires, elle n'a pas été incluse dans le modèle.

Les analyses ont été effectuées sous STATA/SE 15.0 avec la commande « twopm ».

4.9 Résultats de la consommation hospitalière post-hospitalisation

4.9.1 Nombre de journées supplémentaires induit par la résistance, par activité hospitalière

Dans un premier temps, nous allons décrire le nombre de journées hospitalières moyen en MCO, IMCO, SSR et HAD pour chaque catégorie d'infections anatomique. Puis nous décrirons les résultats des modèles univariés avec comme variable dépendante la durée d'hospitalisation, toutes activités confondues. Par la suite, nous décrirons les résultats des modèles multivariés pour toutes les variables dépendantes d'intérêt, c'est-à-dire les durées d'hospitalisation en MCO, IMCO, SSR et HAD.

Description du nombre de journées d'hospitalisation

Le tableau 4.11 montre la durée moyenne d'hospitalisation cumulée chez les cas et les témoins. Les résultats pour chaque secteur d'activité hospitalière indiquent que les cas sont hospitalisés en moyenne plus longtemps que les témoins, avec respectivement 21 jours et 16 jours toutes activités confondues. Les patients avec infections du cœur et du médiastin sont hospitalisés plus longtemps en moyenne que les patients avec d'autres infections dans tous les secteurs d'activité, excepté en SSR où les patients avec infection du cœur et médiastin à germes antibiorésistant ont une durée d'hospitalisation de 17 jours contre 25 jours pour les patients avec infection ostéo-articulaire.

Dans l'ensemble, les patients sont hospitalisés en moyenne plus longtemps en MCO et en SSR avec respectivement 7 jours et 8 jours pour les cas. À l'inverse, les durées de séjour en MCO pour un diagnostic infectieux (IMCO) et en HAD sont plus courtes avec respectivement 3 jours et 2 jours pour les cas.

Tableau 4.11 Nombre de journées d'hospitalisation cumulées moyen \pm écart-type chez les patients avec antibiorésistance (cas) et sans antibiorésistance (témoins) par secteur hospitalier et catégories d'infections

	Toutes hospitalisations (moyenne \pm écart-type)		MCO (moyenne \pm écart-type)		IMCO (moyenne \pm écart-type)		SSR (moyenne \pm écart-type)		HAD (moyenne \pm écart-type)	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Toutes infections	21,2 \pm 45	16,4 \pm 37	7,1 \pm 20	6,1 \pm 18	2,9 \pm 9	1,8 \pm 7	8,8 \pm 29	7,5 \pm 26	2,4 \pm 18	1,2 \pm 11,9
Génito-urinaire	16,9 \pm 39	13,7 \pm 33	6,7 \pm 19	5,5 \pm 15	2,2 \pm 7	1,2 \pm 5	6,6 \pm 24	6,3 \pm 23	1,5 \pm 15	0,7 \pm 10
Ostéo-articulaire	42,0 \pm 66	33,9 \pm 57	7,3 \pm 19	5,9 \pm 18	4,8 \pm 13	3,8 \pm 10	24,5 \pm 49	21,7 \pm 46	5,3 \pm 25	2,6 \pm 16
Digestive et abdominale	12,3 \pm 31	10,1 \pm 28	4,9 \pm 15	4,4 \pm 16	2,4 \pm 7	1,5 \pm 6	3,5 \pm 14	3,5 \pm 17	1,6 \pm 15	0,6 \pm 8
Peau et partie molle	17,3 \pm 44	13,4 \pm 36	6,3 \pm 23	4,6 \pm 18	2,6 \pm 9,1	1,8 \pm 8	5,3 \pm 23	4,9 \pm 21	3,0 \pm 19	2,0 \pm 15
Voies respiratoires basses	25,8 \pm 45	19,4 \pm 38	10,0 \pm 22	8,4 \pm 20	3,9 \pm 12	2,3 \pm 8	9,2 \pm 27	7,5 \pm 23	2,8 \pm 20	1,2 \pm 13
Cœur et médiastin	50,9 \pm 63	43,8 \pm 58	16,8 \pm 29	16,1 \pm 36	8,6 \pm 18	7,5 \pm 16	17,2 \pm 43	15,5 \pm 34	8,3 \pm 27	4,9 \pm 21

Analyses univariées

Les résultats des analyses univariées sont présentés dans les tableaux 4.12 et 4.13. Les pourcentages d'augmentation par rapport aux catégories de référence et leurs intervalles de confiance ont été indiqués pour chaque variable.

En ce qui concerne l'analyse de la durée d'hospitalisation toutes activités confondues, le fait d'être une femme est associé avec une diminution de la durée cumulée d'hospitalisation de - 14 % par rapport aux hommes (*cf.* Tableau 4.12). Pour les variables score de Charlson et nombre d'hospitalisations dans les 12 mois précédents l'hospitalisation d'inclusion, la durée cumulée augmente avec les classes. Pour le score de Charlson, l'augmentation est de 92 %, 166 % et 227 % pour les scores « 1-2 », « 3-4 » et « plus de 5 ». En ce qui concerne l'historique d'hospitalisation, les augmentations sont de 72 %, 178 % et 356 % pour les antécédents d'hospitalisation égaux à « 1 », « 2-3 », « 4 et plus ». Par rapport à classe d'âge de référence (36-55 ans), la classe des « 18-35 ans » est associée à une diminution de 57 % de la durée d'hospitalisation cumulée, alors que pour les classes des « 56-65 ans », « 66-75 ans », « 76-85 ans » et « 86 ans ou plus », nous observons une augmentation de la durée de 61 %, 99 %, 130 % et 134 % respectivement. De façon intéressante, nous remarquons que les modalités « 76-85 ans » et « 86 ans ou plus » ont un effet similaire sur la durée d'hospitalisation. Enfin, les résultats montrent une augmentation de la durée cumulée toutes activités confondues pour les établissements publics de 33 % par rapport au statut juridique privé.

Par rapport aux infections génito-urinaires, les catégories d'infections sont toutes associées à une augmentation de la durée cumulée, à l'exception des infections digestives et abdominales et dans une moindre mesure des infections de la peau et des parties molles (*cf.* Tableau 4.13). En effet, pour ces deux dernières catégories, nous observons une diminution de 27 % et de 1,6 %. L'allongement de la durée cumulée la plus forte a été estimé pour les infections du cœur et du médiastin et pour les infections ostéo-articulaires avec une augmentation de 215 % et 150 % respectivement. Pour les germes, comparés aux entérobactéries, les BGN et les streptocoques sont associés avec un allongement de la durée cumulée avec respectivement 42 % et 28 %. Pour les staphylocoques, l'augmentation est beaucoup plus importante avec 84 %.

En changeant la variable dépendante, c'est-à-dire en analysant les durées d'hospitalisation pour chaque secteur (MCO, IMCO, SSR et HAD), l'effet des variables explicatives dans les modèles univariés est dans l'ensemble similaire, avec quelques exceptions notables.

Tout d'abord, le fait d'être une femme est aussi associé à une diminution en MCO, IMCO et HAD avec respectivement -22 %, -31 % et -37 %, mais augmente la durée d'hospitalisation en SSR par rapport aux hommes de 5 %. Pour l'âge, la dernière catégorie « 85 ans ou plus » est associée avec une augmentation moins forte que la catégorie « 76-85 ans » si la variable dépendante est la durée d'hospitalisation en MCO et IMCO avec respectivement: 81 %, 80 % contre 105 %, 97 % pour la catégorie « 76-85 ans » dans les mêmes activités. De plus, la catégorie « 86 ans ou plus » est même associé avec une faible diminution de la durée dans le cas de l'HAD avec -2,5 % alors qu'une augmentation est observée pour la catégorie 76-85 ans avec 39 %. De même pour le Charlson, dans le cas où l'analyse porte sur la durée d'hospitalisation en SSR, la dernière catégorie (score supérieur ou égal à 5) est associée avec une augmentation moins forte que la catégorie 3-4 avec respectivement 93 et 106 %.

Pour les modèles dont la variable dépendante était un secteur en particulier (MCO, IMCO SSR, HAD), nous avons effectué des modèles univariés qui prennent en compte les durées d'hospitalisation dans les autres secteurs catégorisés en quartile. Pour le MCO, plus de la moitié des patients n'étaient pas hospitalisés dans un autre secteur, ainsi, la variable ne prenait que 3 modalités. De façon intéressante, nous observons que plus le quartile de la durée d'hospitalisation dans un autre secteur d'activité augmente et plus la durée d'hospitalisation s'allonge.

En analysant les variables de l'infection, nous observons que les infections à staphylocoques n'entraînent pas toujours la plus forte augmentation de durée d'hospitalisation par rapport aux infections à entérobactérie. En effet, pour le MCO, l'augmentation de la durée pour les staphylocoques est de 37 % alors qu'elle est de 50 % pour les infections à BGN.

En termes d'infections, les infections du cœur et du médiastin ne sont pas associées avec la plus forte augmentation pour le SSR avec 149 %, puisque l'augmentation la plus importante est observée pour les infections ostéo-articulaires avec 252 % par rapport aux infections génito-urinaires. Nous observons également que les infections digestives sont associées avec une augmentation dans le seul secteur d'IMCO avec une augmentation de 18 % alors que nous constatons une diminution de la durée en MCO, SSR et HAD de -21 %, -45 % et -15 %. De

même, les infections de la peau et des parties molles augmentent par rapport à la référence la durée en IMCO de 43 %, mais aussi en HAD avec une forte augmentation de 151 %.

La présence de la résistance est, dans nos analyses univariées, toujours associée avec une augmentation de la durée d'hospitalisation. L'allongement le plus important est observé pour la HAD avec 104 %.

Tableau 4.12 Analyses univariées des modèles linéaires avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association des caractéristiques des individus et des séjours avec la durée d'hospitalisation par secteur d'activité, estimée en pourcentage d'augmentation

	Toutes hospitalisations % [IC95%]	MCO % [IC95%]	IMCO % [IC95%]	SSR % [IC95%]	HAD % [IC95%]
Sexe					
Homme	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Femme	-13,5 [-13,8 ; -13,2]	-21,7 [-22,2 ; -21,1]	-31,0 [-31,7 ; -30,3]	5,0 [4,4 ; 5,5]	-37,4 [-38,2 ; -36,6]
Age					
18-35 ans	-56,8 [-57,2 ; -56,3]	-54,1 [-54,9 ; -53,3]	-54,8 [-56,1 ; -53,4]	-59,9 [-60,6 ; -59,1]	-59,2 [-60,6 ; -57,8]
36-55	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
56-65	60,6 [59,6 ; 61,7]	71,2 [69,3 ; 73,2]	54,1 [51,0 ; 57,2]	53,4 [51,6 ; 55,3]	53,6 [50,3 ; 57,1]
66-75	98,6 [97,3 ; 100,0]	102,9 [100,8 ; 105,1]	85,1 [81,7 ; 88,6]	102,0 [99,8 ; 104,2]	85,5 [81,8 ; 89,3]
76-85	130,0 [128,6 ; 131,5]	105,4 [103,3 ; 107,5]	96,9 [93,5 ; 100,4]	190,8 [187,9 ; 193,7]	38,6 [35,8 ; 41,5]
86 ans ou plus	134,3 [132,8 ; 135,8]	81,4 [79,4 ; 83,4]	80,2 [76,8 ; 83,7]	244,5 [241,0 ; 248,0]	-2,4 [-4,7 ; -0,1]
Score de Charlson					
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1-2	91,5 [90,8 ; 92,3]	124,6 [123,1 ; 126,2]	84,8 [82,7 ; 86,9]	71,6 [70,6 ; 72,6]	97,0 [94,1 ; 99,9]
3-4	166,2 [164,7 ; 167,7]	254,9 [251,7 ; 258,1]	161,6 [157,4 ; 165,9]	106,1 [104,3 ; 108,0]	215,4 [209,2 ; 221,8]
Supérieur ou égal à 5	226,9 [224,7 ; 229,0]	382,9 [378,1 ; 387,7]	164,4 [159,1 ; 169,9]	93,1 [90,9 ; 95,4]	636,4 [623,1 ; 649,9]
Nombre d'hospitalisations					
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1	71,6 [70,8 ; 72,5]	77,2 [75,8 ; 78,7]	67,7 [65,4 ; 70,0]	59,0 [57,8 ; 60,1]	152,5 [147,8 ; 157,2]
2-3	177,6 [176,4 ; 178,9]	156,6 [154,6 ; 158,6]	132,5 [129,4 ; 135,6]	181,4 [179,5 ; 183,2]	391,2 [383,1 ; 399,5]
4 ou plus	356,3 [354,1 ; 358,6]	429,0 [424,8 ; 433,2]	235,7 [230,5 ; 240,9]	283,7 [280,8 ; 286,7]	857,9 [841,6 ; 874,4]
Durée d'hospitalisation dans un autre secteur d'activité					
1 ^{er} quartile	–	Ref	Ref	Ref	Ref
2 ^{ème} quartile	–	–	42,3 [39,1 ; 45,5]	12,8 [11,4 ; 14,2]	111,3 [104,7 ; 118,0]
3 ^{ème} quartile	–	96,5 [93,9 ; 99,1]	129,5 [125,6 ; 133,5]	113,6 [111,8 ; 115,5]	259,0 [250,7 ; 267,6]
4 ^{ème} quartile	–	246,0 [244,0 ; 248,1]	465,2 [458 ; 473]	483,3 [479,3 ; 487,4]	916,1 [895,5 ; 937,2]
Statut juridique de l'établissement					
Privé	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Public	32,7 [32,0 ; 33,3]	17,6 [16,7 ; 18,5]	29,1 [27,5 ; 31,1]	42,4 [41,3 ; 43,5]	68,5 [65,4 ; 71,7]

Tableau 4.13 Analyses univariées des modèles linéaires généralisés avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association des caractéristiques de l'infection avec la durée d'hospitalisation par secteur d'activité, estimée en pourcentage d'augmentation

	Toutes activités % [IC95%]	MCO % [IC95%]	IMCO % [IC95%]	SSR % [IC95%]	HAD % [IC95%]
Famille de germes					
Entérobactérie	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Staphylocoques	84,1 [83,3 ; 84,8]	37,0 [35,9 ; 38,0]	128,0 [125,2 ; 130,8]	100,1[98,9 ; 101,4]	198,0 [193,8 ; 202,4]
Streptocoques	28,2 [27,5 ; 28,8]	19,5 [18,5 ; 20,5]	75,8 [73,3 ; 78,3]	21,9 [21,0 ; 22,9]	46,9 [44,1 ; 49,8]
BGN	42,2 [41,3 ; 43,1]	50,4 [49,0 ; 51,9]	67,2 [64,2 ; 70,3]	17,8 [16,6 ; 19,0]	124,7 [120,2 ; 129,3]
Catégories d'infections					
Génito-urinaire	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Ostéo-articulaire	150,0 [148,8 ; 151,3]	9,9 [8,7;11,1]	195,9 [191,5 ; 200,4]	252,3[250,0;254,7]	269,2 [262,8 ; 275,7]
Digestive et abdominale	-27,2 [-27,7 ; -26,7]	-20,8 [-21,6 ; -19,9]	18,4 [16,2 ; 20,6]	-44,6 [-45,2 ; -43,9]	-15,0 [-17,3 ; -12,8]
Peau et partie molle	-1,6 [-2,3 ; -0,9]	-13,4 [-14,4 ; -12,4]	43,1 [40,3 ; 45,9]	-21,8 [-22,7 ; -20,8]	151,6 [146,6 ; 156,6]
Voies respiratoires basses	40,0 [39,3 ; 40,7]	49,4 [48,2 ; 50,6]	78,8 [76,0 ; 81,5]	20,9 [19,9 ; 21,9]	56,3 [53,2 ; 59,5]
Cœur et médiastin	215,2 [213,1 ; 217,2]	185,9 [181,9 ; 188,1]	462,7 [453,3 ; 472,2]	149,0 [146,3 ; 151,7]	524,2 [511,8 ; 536,9]
Résistance					
Absence	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Présence	28,1 [27,5 ; 28,6]	17,8 [16,9 ; 18,7]	55,9 [54,1 ; 57,9]	17,1 [16,3 ; 17,9]	106,4 [103,5 ; 109,3]

Analyses multivariées

Les résultats du modèle multivarié analysant la durée d'hospitalisation en global et par activité sont présentés dans les tableaux 4.14, 4.15 et 4.16.

Pour l'analyse multivariée de la durée d'hospitalisation toutes activités confondues, nous constatons que la durée augmente avec l'âge, le score de Charlson et le nombre d'hospitalisation après ajustement. De même, pour les variables de contextes nous constatons que les résultats de l'analyse multivariée sont similaires avec ceux de l'analyse univariée, puisque le statut juridique « publique » est associé avec une augmentation de 22 % par rapport au privé. Cependant, nous observons quelques différences avec les analyses univariées que nous allons détailler ci-dessous.

Dans l'analyse multivariée, le fait d'être une femme augmente faiblement la durée cumulée d'hospitalisation par rapport aux hommes de 4,0 %, alors que cette association diminuait la durée dans l'analyse univariée. De même, l'effet de la famille de germe sur la durée d'hospitalisation toutes activités confondues est diminué pour les infections à staphylocoques, streptocoques et BGN par rapport aux entérobactéries avec respectivement 6 %, 3 % et 17 %. Notons que l'augmentation la plus importante de la durée d'hospitalisation est observée pour les BGN et non pas les infections à staphylocoques comme on l'a pu constater dans l'analyse univariée. Pour les catégories d'infections, nous observons que l'augmentation la plus importante de la durée est observée pour les infections ostéo-articulaires avec 150 % par rapport aux infections génito-urinaires alors que pour les infections du cœur et du médiastin, l'augmentation est de 104 %. De plus, les infections de la peau et des parties molles sont associées avec une augmentation de la durée d'hospitalisation de 24 % alors qu'elles étaient associées à une faible diminution dans l'analyse univariée.

Nous allons à présent comparer les modèles multivariés analysant les durées d'hospitalisation dans les secteurs d'activité spécifiques (MCO, IMCO, SSR et HAD), avec les résultats du modèle multivariés tous secteurs confondus.

Pour les caractéristiques individuelles, nous constatons dans un premier temps que contrairement à l'analyse sur la durée tous secteurs confondus, le fait d'être une femme diminue faiblement la durée par rapport aux hommes en MCO, IMCO et HAD de -4 %, -13 % et -11 %.

À l'inverse, être une femme augmente plus fortement la durée d'hospitalisation en SSR de 20 % dans l'analyse multivariée.

De plus, l'augmentation de la durée d'hospitalisation avec l'augmentation de la classe d'âge n'est observée qu'en SSR. Par rapport à la catégorie des « 36-55 ans », une diminution de la durée en SSR est constatée pour la classe des « 18-35 ans », mais l'augmentation pour les classes de « 56-65 », « 66-75 », « 76-85 ans » est de 21 %, 45 %, 110 % et 171 % respectivement. Pour les autres activités de MCO et en IMCO, la classe des « 86 ans et plus » est associée avec une augmentation moins importante (respectivement : 5 % et 27 %) que la classe des « 76-85 ans » (respectivement : 24 % et 35 %). Tout comme l'analyse multivariée sur la durée tous secteurs confondus, plus la classe du score de Charlson augmente et plus la durée en MCO et en HAD augmente. Néanmoins, cette relation n'est pas observée en IMCO, en SSR. Le score de Charlson supérieur ou égal à 5 est associé à une augmentation de la durée en IMCO et en SSR de 10 % et de 1 % respectivement, alors que la catégorie « 3 ou 4 » augmente plus fortement la durée en IMCO et SSR de 37 % et 8 %. Pour les variables relatives au nombre d'antécédents d'hospitalisations et à la durée d'hospitalisation dans les autres secteurs que celui analysé, la durée dans chacun des secteurs augmente avec les classes. Enfin, pour la variable relative au statut d'établissement, les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse multivariée sur les durées cumulées d'hospitalisation tous secteurs confondus. Quel que soit le secteur d'activité considéré, un statut juridique « public » augmente la durée d'hospitalisation par rapport à un statut « privé ».

Dans le tableau 4.15, la prise en compte des variables relatives aux infections permet de constater les spécificités de chaque secteur d'activité hospitalière. Par rapport aux entérobactéries, les BGN augmentent le plus fortement la durée d'hospitalisation que les autres familles de germes ; en MCO, IMCO et HAD avec respectivement 20, 15 et 54 %. Par contre, en SSR, toutes les modalités de la variable « germes » diminuent faiblement la durée d'hospitalisation. De même, en HAD, nous observons que les streptocoques diminuent faiblement la durée d'hospitalisation de 6 % alors que les staphylocoques ne sont pas associés avec une variation de la durée.

Enfin, nous allons nous intéresser aux effets des catégories d'infections sur la durée d'hospitalisation. Nous avons déjà montré que seules les infections digestives et abdominales sont associées avec une faible diminution de la durée d'hospitalisation, tout secteur d'activité confondu. Cela reste vrai en SSR et en HAD puisque cette catégorie d'infections diminue leur

durée respective de -23 % et -12 % par rapport aux infections génito-urinaires. En MCO, les infections digestives sont associées à une diminution de -10 %, mais les infections ostéo-articulaires, et les infections de la peau et des parties molles diminuent aussi la durée d'hospitalisation avec respectivement -28 % et -11 %. En IMCO, toutes les catégories augmentent la durée d'hospitalisation, les infections digestives et abdominales comprises, et l'effet le plus important est observé pour les infections du cœur et du médiastin avec 223 %. Notons aussi que les infections des voies respiratoires basses augmentent la durée dans tous les secteurs d'activité, excepté en HAD où aucune association n'a été trouvée.

Tableau 4.14 Analyse multivariée des modèles linéaires généralisés avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association, exprimée en pourcentage d'augmentation et IC à 95 %, entre les caractéristiques des individus et des séjours et la durée d'hospitalisation en global et par secteur d'activité

	Toutes hospitalisations % [IC95%]	MCO % [IC95%]	IMCO % [IC95%]	SSR % [IC95%]	HAD % [IC95%]
Sexe					
Homme	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Femme	4,0 [3,6; 4,4]	-3,8 [-4,4 ; -3,2]	-12,5 [-13,3 ; -11,5]	19,8 [19,2 ; 20,5]	-10,5 [-11,7 ; -9,4]
Âge					
18-35 ans	-46,0 [-46,6 ; -45,4]	-37,5 [-38,6 ; -36,4]	-35,5 [-37,4 ; -33,5]	-45,0 [-46,0 ; -44,0]	-28,2 [-30,6 ; -25,6]
36-55	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
56-65	29,6 [28,6 ; 30,5]	25,1 [23,7 ; 26,6]	14,2 [11,9 ; 16,5]	21,0 [19,5 ; 22,4]	2,1 [-0,2 ; 4,4]
66-75	51,4 [50,3 ; 52,4]	32,5 [31,0 ; 33,9]	27,3 [24,9 ; 29,7]	45,4 [43,8 ; 47,0]	9,5 [7,3 ; 11,8]
76-85	80,2 [79,2 ; 81,4]	23,8 [22,5 ; 25,1]	34,7 [32,3 ; 37,2]	110,0 [107,9 ; 112,1]	-16,0 [-17,8 ; -14,2]
86 ans ou plus	89,2 [87,9; 90,5]	5,2 [4,0 ; 6,5]	27,4 [24,9 ; 30,0]	171,1 [168,3 ; 174,0]	-37,5 [-39,0 ; -35,9]
Score de Charlson					
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1-2	33,4 [32,8 ; 33,9]	48,5 [47,4 ; 49,6]	21,7 [20,3 ; 23,2]	8,2 [7,6 ; 8,9]	24,6 [22,7 ; 26,6]
3-4	55,4 [54,5 ; 56,4]	91,4 [89,5 ; 93,2]	36,9 [34,6 ; 39,3]	7,5 [6,5 ; 8,5]	48,6 [45,5 ; 51,8]
Supérieur ou égal à 5	68,0 [66,8 ; 69,2]	98,6 [96,5 ; 100,8]	9,5 [7,1 ; 11,9]	1,1 [-0,1 ; 2,3]	132,7 [128,0 ; 137,6]
Nombre d'hospitalisations					
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1	37,1 [36,4 ; 37,7]	39,5 [38,4 ; 40,7]	18,9 [17,3 ; 20,6]	12,3 [11,5 ; 12,2]	68,3 [65,2 ; 71,5]
2-3	88,9 [88,0 ; 89,8]	62,5 [61,1 ; 63,8]	21,5 [19,8 ; 23,2]	55,5 [54,4 ; 56,5]	134,1 [130,0 ; 138,3]
4 ou plus	168,2 [166,7; 169,6]	157,7 [155,4 ; 160,0]	28,4 [26,2 ; 30,5]	83,1 [81,6 ; 84,7]	186,6 [181,1 ; 192,1]
Durée d'hospitalisation dans un autre secteur d'activité					
1 ^{er} quartile	-	Ref	Ref	Ref	Ref
2 ^{ème} quartile	-	-	31,1 [28,1 ; 34,0]	10,9 [9,5 ; 12,3]	71,9 [66,5 ; 77,4]
3 ^{ème} quartile	-	63,6 [61,6 ; 65,8]	86,6 [83,4 ; 89,9]	81,0 [79,4 ; 82,3]	143,1 [137,3 ; 149,1]
4 ^{ème} quartile	-	129,5 [128,0 ; 131,0]	250,1 [244,9 ; 255,4]	288,0 [285,1 ; 290,8]	370,6 [360,2 ; 381,2]
Statut juridique de l'établissement					
Privé	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Public	21,8 [21,2 ; 22,4]	-8,6 [-9,3 ; -7,8]	19,3 [17,5 ; 21,0]	30,3 [29,4 ; 31,4]	57,2 [54,2 ; 60,3]

Tableau 4.15 Analyse univariée des modèles linéaires généralisés avec fonction de Poisson (MLG-Poisson) : Association, exprimée en pourcentage d'augmentation et IC à 95 % entre les caractéristiques de l'infection et la durée d'hospitalisation par secteur d'activité, estimée en pourcentage d'augmentation

	Toutes activités % [IC95%]	MCO % [IC95%]	IMCO % [IC95%]	SSR % [IC95%]	HAD % [IC95%]
Famille de germes					
Entérobactérie	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Staphylocoques	5,5 [4,8 ; 6,1]	12,7 [11,5 ; 13,9]	8,6 [6,6 ; 10,6]	-3,0 [-4,0 ; -2,0]	-1,9 [-4,0 ; 0,1]
Streptocoques	2,9 [2,3 ; 3,6]	4,2 [3,1 ; 5,3]	14,9 [12,8 ; 17,0]	-5,6 [-6,5 ; -4,7]	-6,4 [-8,6 ; -4,2]
BGN	16,6 [15,8 ; 17,5]	19,6 [18,3 ; 21,0]	14,8 [12,4 ; 17,2]	-3,8 [-4,9 ; -2,6]	53,9 [50,2 ; 57,6]
Catégories d'infections					
Génito-urinaire	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Ostéo-articulaire	130,2 [128,4 ; 131,9]	-28,4 [-29,4 ; -27,3]	135,6 [130,4 ; 141,0]	227,1 [223,6 ; 230,6]	145,0 [138,5 ; 151,7]
Digestive et abdominale	-9,1 [-9,8 ; -8,4]	-9,9 [-10,9 ; -8,7]	46,5 [43,3 ; 49,8]	-23,3 [-24,3 ; -22,2]	-11,8 [-14,6 ; -8,9]
Peau et partie molle	23,5 [22,3 ; 24,6]	-11,9 [-13,2 ; -10,5]	73,6 [69,2 ; 78,2]	12,7 [11,1 ; 14,4]	214,6 [206,3 ; 223,2]
Voies respiratoires basses	14,4 [13,6 ; 15,2]	5,8 [4,7 ; 7,0]	38,6 [35,7 ; 41,5]	8,6 [7,4 ; 9,8]	-0,4 [-3,0 ; 2,3]
Cœur et médiastin	104,2 [102,5 ; 106,0]	19,9 [18,2 ; 21,6]	223,4 [215,9 ; 230,9]	67,0 [64,7 ; 69,4]	136,2 [129,7 ; 142,9]

Résultats d'intérêt

Les résultats de l'effet de la résistance par catégories d'infections sont présentés dans le tableau 4.16. Pour faciliter la lecture, ils sont exprimés en jours supplémentaires par rapport aux témoins de la même catégorie d'infections.

Dans le cas où toutes les activités sont considérées, l'antibiorésistance augmente la durée d'hospitalisation dans toutes les catégories d'infection, à l'exception des infections du cœur et du médiastin. L'augmentation la plus forte a été observée pour les infections de la peau et des parties molles avec 2,8 jours soit 16 % alors que la plus faible a été observée pour les infections génito-urinaires avec 1,3 jour en moyenne soit 9 %. Les infections ostéo-articulaires, digestives et abdominales et les infections des voies respiratoires basses augmentent la durée d'hospitalisation de 2 jours environ chacun, soit respectivement de 6 %, 13 % et 12 % par rapport aux témoins de même catégorie d'infections. Quant à la catégorie du cœur et du médiastin, la durée d'hospitalisation recule en moyenne de 2,5 jours, soit une diminution de 8 % en moyenne.

En MCO, l'effet de la résistance est faible, quelle que soit la catégorie d'infections considérée, à l'exception des infections du cœur et du médiastin et des infections de la peau et des parties molles. En effet, nous observons que pour les infections génito-urinaires, digestives et abdominales et les infections des voies respiratoires basses, la résistance est associée à un effet proche de 0 sur la durée en MCO. Quant aux infections ostéo-articulaires, aucune association n'est observée. À l'inverse, pour les infections du cœur et médiastin, une diminution de -1,9 jour est observée en MCO par rapport une infection du cœur et médiastin à germe sensible, ce qui équivaut à une diminution de 24 %. Pour les infections de la peau et des parties molles, une augmentation de 1,2 jour a été observée, ce qui se traduit par une hausse de 20 %.

En IMCO en SSR et en HAD, l'antibiorésistance a un effet homogène dans les différentes catégories d'infections. En effet, en IMCO et en HAD, l'antibiorésistance augmente la durée d'hospitalisation, quelle que soit la catégorie considérée.

En MCO avec infection en diagnostic principal (IMCO), l'augmentation induite en valeur absolue ne dépasse pas, en moyenne, la journée supplémentaire. De fait, les infections des voies respiratoires basses et les infections digestives et abdominales augmentent l'hospitalisation dans cette activité d'un même nombre de jours (0,9 jour) soit une hausse relative semblable de

46 % et 50 %. De plus, avec 0,8 jour en plus pour les infections génito-urinaires avec germes résistants, cette catégorie est associée avec l'augmentation relative la plus importante en IMCO avec 61 %. Nous observons également que l'antibiorésistance avec les infections ostéo-articulaires et les infections du cœur et du médiastin est associée avec les durées cumulées les plus faibles avec respectivement 0,5 et 0,2 jour en plus.

Dans le cadre des durées cumulées en HAD, l'augmentation la plus conséquente est retrouvée pour les infections ostéo-articulaires avec 1,6 jour, soit une augmentation relative de 71 %. Néanmoins, l'augmentation relative la plus importante a été observée pour les infections digestives et abdominales avec une journée en plus, mais une augmentation relative de 131 % par rapport aux témoins de même catégorie d'infections. Quant aux autres catégories, la résistance induit une augmentation de moins d'un jour en plus d'hospitalisation. Elle est de 0,8 jour pour les infections de peau et des parties molles et pour les infections des voies respiratoires et elle atteint 0,6 jour et 0,5 jour en plus pour les infections génito-urinaires et pour les infections du cœur et du médiastin respectivement.

Enfin, contrairement en IMCO et l'HAD, la durée cumulée d'hospitalisation en SSR est uniformément diminuée en présence de germe antibiorésistant, et ce pour toutes les catégories d'infection à l'exception des infections des voies respiratoires et des infections de la peau et des parties molles où aucune association n'est constatée. Cette diminution est plus marquée pour les infections génito-urinaires et les infections du cœur et du médiastin avec une diminution identique de -0,7 jour soit une diminution respective de -11 % et de -6 %, ce qui reste néanmoins une diminution modeste. Dans l'ensemble, la baisse en valeur absolue est assez proche d'une catégorie d'infections à une autre puisqu'elle est comprise entre -0,5 jour pour les infections ostéo-articulaires (soit — 2 %) et -0,7 jour les infections génito-urinaires (soit -11 %).

Les analyses de sensibilité (cf. Annexe 7) avec un modèle de poisson zéro-inflaté montrent des résultats similaires qui ne remettent pas en cause les conclusions du modèle principal.

Tableau 4.16 Résultats des 5 analyses multivariées (régression de Poisson) pour l'interaction antibiorésistance et catégorie d'infection, exprimés en nombre de journées supplémentaires

Catégorie d'infections	Toutes activités	MCO	IMCO	SSR	HAD
Génito-urinaire	1.3 [1.2 ; 1.4]	0.1 [0.1 ; 0.2]	0.8 [0.8 ; 0.9]	-0.7 [-0.7 ; -0.6]	0.6 [0.6 ; 0.6]
Ostéo-articulaire	2.0 [1.7 ; 2.4]	0.1 [-0.0;0.2]	0.5 [0.4 ; 0.6]	-0.5 [-0.7 ; -0.2]	1.6 [1.5 ; 1.7]
Digestive et abdominale	1.8 [1.5 ; 2.0]	-0.2 [-0.3;-0.0]	0.9 [0.8;1.0]	-0.6 [-0.7;-0.4]	1.0 [0.9 ; 1.1]
Peau et partie molle	2.8 [2.5 ; 3.1]	1.2 [1.0;1.3]	0.7 [0.6 ; 0.8]	-0.6 [-0.8;0.4]	0.8 [0.7;0.9]
Voies respiratoires basses	1.9 [1.7; 2.2]	-0.4 [-0.5;-0.3]	0.9 [0.8;1.0]	0.1 [-0.1;0.2]	0.8 [0.7;0.9]
Cœur et médiastin	-2.5 [-2.9 ; -2.1]	-1.9 [-2.0;-1.7]	0.2 [0.1;0.3]	-0.7 [-1.0;-0.4]	0.5 [0.4;0.6]

4.9.2 Surcoût hospitalier après sortie d'hôpital pour infection, par activité hospitalière

Description de la dépense hospitalière

Le nombre de patients qui n'ont pas été hospitalisés est montré dans le tableau 4.17. Nous remarquons qu'au global et pour chaque secteur d'activité, la proportion de patients non-hospitalisés au cours du suivi est inférieure chez les cas que chez les témoins. En effet, 37 % des cas ne sont pas réhospitalisés dans aucun secteur d'activité contre 42 % des témoins. Les réhospitalisations en IMCO et en HAD sont moins fréquentes qu'en MCO puisque chez les cas, les proportions respectives de réhospitalisation atteignent 80 % et 94 %.

En termes de coûts cumulés, au global et pour les secteurs d'activité en MCO et en IMCO, la dépense moyenne hospitalière chez les patients réhospitalisés au moins une fois est supérieure chez les cas que chez les témoins. Au total, la dépense moyenne cumulée toutes hospitalisations confondues est de 11 052 € chez les cas et 9 424 € chez les témoins. À l'inverse, en HAD, la dépense moyenne des hospitalisations est légèrement inférieure chez les cas (9 264 €) que chez les témoins (9 410 €).

Tableau 4.17 Comparaison de la dépense hospitalière moyenne entre les patients avec antibiorésistance (cas) et les patients sans antibiorésistance (témoins) au cours du suivi d'un an

	Toutes hospitalisations		MCO		IMCO		HAD	
	Nombre de non consommant N (%)	Coût moyen chez les consommant Moyenne ± écart-type (en €)	Nombre de non consommant N (%)	Coût moyen chez les consommant Moyenne ± écart-type (en €)	Nombre de non consommant N (%)	Coût moyen chez les consommant Moyenne ± écart-type (en €)	Nombre de non consommant N (%)	Coût moyen chez les consommant Moyenne ± écart-type (en €)
Cas	4 346 (37,2)	11 052 ± 15 548	5 619 (48,1)	8 715 ± 12 708	9 367 (80,2)	7 731 ± 9 479	11 045 (94,6)	9 264 ± 11 913
témoins	25 961 (42,2)	9 424 ± 14 330	31 537 (51,2)	7 947 ± 12 337	52 263 (84,9)	6 671 ± 8 967	59 896 (97,3)	9 410 ± 12 948

Analyses univariées

Les résultats des modèles univariés analysant l'association de chacune des variables et le surcoût des hospitalisations sont présentés dans les tableaux 4.18 et 4.19. Puisque nous avons utilisé un modèle en deux parties afin de tenir compte de la grande proportion de coûts nuls, nous allons présenter les résultats de chaque analyse tout d'abord par le paramètre du modèle logistique exprimé en *odd ratio* (OR), puis par l'estimation du paramètre du MLG avec fonction de lien log normal exprimé en pourcentage d'augmentation. Nous nous focaliserons sur les modèles analysant le coût total, toutes activités confondues.

En ce qui concerne les variables testées, être une femme réduit la probabilité d'être réhospitalisé avec un OR de 0,80, mais réduit également le coût cumulé non-nul d'hospitalisation sur l'année de -23 % par rapport au fait d'être un homme. Pour ce qui est des catégories d'âge dont la référence était la classe les « 36-55 ans », la classe des « 18-35 ans » est associée à une diminution de la probabilité de réhospitalisation (OR : 0,6) ainsi qu'une réduction du coût cumulé de -38 %. A l'inverse, pour les classes des « 56-65 ans », « 66-75 ans », « 76-85 ans » et des « 86 ans et plus » on observe une augmentation de la probabilité de réhospitalisation avec un OR de 1,6 ; 2,0 ; 2,0 et 1,7. Bien que les classes « 56-65 ans », « 66-75 ans », « 76-85 ans » soient associées à une augmentation du coût des hospitalisations de 27, 30 et 14 %, nous observons que la dernière classe d'âge (« 86 ans et plus ») diminue faiblement le coût des réhospitalisations de -9 %.

Pour les variables relatives au score de Charlson et au nombre d'hospitalisations, l'OR et le coût augmentent avec les classes. Par rapport à un score de Charlson de « 0 », les classes de « 1-2 », « 3-4 » et « 5 ou plus » sont associées avec un OR de 1,9, 2,8 et 5,3, mais également à une diminution du coût respectif de 34, 71 et 149 %. De même, avec 0 comme classe de référence, les classes d'antécédent d'hospitalisation de « 1 », « 2-3 » et « 4 ou plus » augmentent la probabilité de réhospitalisation avec un OR de 1,9, 3,0 et 6,0 et leur coût cumulé de 35, 71 et 150 %. Enfin, le fait que l'hospitalisation de référence a eu lieu dans un établissement public augmente la probabilité d'être réhospitalisé (OR : 1,2) ainsi que le coût de 18 % par rapport à une hospitalisation dans un établissement privé.

Les variables en lien avec les infections d'intérêt ont également été testées dans des modèles univariés. Au sein des germes, les staphylocoques, les streptocoques et les BGN sont associés avec une élévation d'être réhospitalisé par rapport à l'entérobactérie avec un OR de 1,3, 1,2, 1,4 respectivement. De même, toujours par rapport aux infections aux entérobactéries, les staphylocoques sont associés à une augmentation du coût de 58 % alors que les streptocoques et les BGN l'augmentent de 38 %. En termes de catégorie d'infections, les résultats de l'analyse univariée sont plus disparates. L'association la plus importante entre l'infection et la probabilité de réhospitalisation est observée pour les infections du cœur et médiastin avec un OR de 4,5 par rapport aux infections génito-urinaires. Il en est de même pour les coûts, puisque cette infection est associée avec une augmentation de 177 %. Les deux autres catégories d'infection associées augmentant la probabilité de réhospitalisation ont une association plus faible, puisque les infections ostéo-articulaires et les infections des voies respiratoires basses ont un OR de 1,4 et 1,3 respectivement. Les infections digestives et abdominales ainsi que les infections de la peau et des parties diminuent la probabilité d'être réhospitalisé puisque leurs OR sont de 0,8 et 0,7. En termes monétaires, toutes les infections augmentent le coût des réhospitalisations de près de 50 % pour les infections ostéo-articulaires et des voies respiratoires basses, de 28 % pour les infections de la peau et des parties molles et de 9 % pour les infections digestives et abdominales.

Enfin, la présence d'une infection à germe antibiorésistant pendant l'hospitalisation de référence est associée avec une augmentation de la réhospitalisation (OR de 1,2) ainsi que le coût (17 %) par rapport aux témoins.

Pour les modèles univariés avec comme variable dépendante le coût des réhospitalisations dans chaque secteur d'activité (MCO, IMCO, HAD et SSR), l'effet des variables sur la probabilité d'être réhospitalisé semble cohérent avec l'analyse où toutes les activités hospitalières sont prises en compte. Notons toutefois qu'aucune association à la probabilité d'hospitalisation en HAD n'est constatée pour la dernière modalité de l'âge (« 86 ans et plus »). Cependant, l'analyse de la dépense hospitalière parmi les individus hospitalisés au cours du suivi montre quelques différences. En effet, au sein de l'analyse sur le coût des réhospitalisations en HAD, le sexe n'est pas associé au coût au contraire des autres secteurs où nous observons une diminution par rapport aux patients masculins. De même pour l'âge et le statut juridique de l'établissement qui ne sont pas associés au coût en HAD.

Nous avons choisi également de regarder l'association des variables de durée d'hospitalisation dans les autres secteurs que celui d'intérêt, catégorisées en quartile. De même que dans la partie 4.9.1, le MCO ne contient que 3 modalités, car plus de la moitié des patients ne sont pas hospitalisés dans un autre secteur. Dans tous les secteurs d'activité, plus la durée d'hospitalisation dans une autre activité augmente et plus la probabilité d'être réhospitalisé et le coût de prise en charge hospitalière augmentent. Pour cette variable aussi, la HAD se distingue, car en comparaison au 1^{er} quartile, le 2^{ème} et le 3^{ème} quartile ne sont pas associés au coût.

Pour les variables décrivant l'infection, l'effet de la nature de germe est consistant à travers l'ensemble des activités à l'exception de l'HAD. En effet dans ce secteur, les OR associés aux germes sont plus importants dans les autres secteurs puisque les staphylocoques, les streptocoques et les BGN ont un OR de 3,1, 1,6 et 2,6, ce qui indique une augmentation de la probabilité d'être réhospitalisé en HAD par rapport à une infection à entérobactérie. À l'inverse, ces germes ne sont pas associés au coût en HAD alors qu'ils le sont dans les autres secteurs hospitaliers.

Pour les infections, nous retrouvons des OR plus élevés pour les infections du cœur et du médiastin dans chacune des activités hospitalières. Néanmoins, le secteur d'IMCO se distingue puisque toutes les infections ont une probabilité plus élevée d'être réhospitalisé en IMCO par rapport aux infections génito-urinaires, alors que les infections digestives ont une probabilité diminuée en MCO (OR : 0,8) ou assez similaire aux infections génito-urinaires en HAD (OR : 0,9). De même, les infections de la peau et des parties molles diminuent fortement la probabilité d'être réhospitalisé en MCO (OR : 0,6) alors que cette infection est associée à une légère augmentation de la probabilité d'être réhospitalisé en IMCO (OR : 1,2). Enfin, comme pour les variables de germes, les catégories d'infections ne sont pas associées au dans le cadre des réhospitalisations en HAD.

Enfin, la résistance aux antibiotiques est faiblement associée avec à la réhospitalisation en MCO (OR : 1,1) ainsi qu'à la dépense (augmentation de 10 %). À l'inverse, la probabilité d'être réhospitalisé en IMCO est augmentée avec un OR de 1,4 avec un coût plus élevé de 16 % par rapport aux témoins. En HAD, nous ne retrouvons aucune association avec le coût, mais nous constatons une importante augmentation de la probabilité de réhospitalisation (OR de 2,1).

Tableau 4.18 Analyse univariée en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques des patients et du séjour avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût

	Toutes hospitalisations		MCO		IMCO		HAD		
	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	
Sexe									
Homme	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Femme	0,79 [0,77 ; 0,82]	-22,5 [-24,8 ; -20,2]	0,81 [0,78 ; 0,83]	-18,2 [-20,8 ; -15,5]	0,76 [0,73 ; 0,79]	-24,1 [-27,8 ; -20,2]	0,57 [0,52 ; 0,62]	4,7 [-6,6 ; 17,4]	
Classe d'âge									
18-35 ans	0,62 [0,59 ; 0,66]	-37,6 [-43,5 ; -31,1]	0,63 [0,59 ; 0,66]	-34 [-41,3 ; -27,5]	0,68 [0,62 ; 0,74]	-38,5 [-47,7 ; -27,7]	0,47 [0,38 ; 0,58]	-7,1 [-32,5 ; 27,7]	
36-55	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
56-65	1,60 [1,52 ; 1,68]	26,5 [20,0 ; 33,3]	1,61 [1,53 ; 1,70]	25,7 [18,7 ; 33,2]	1,30 [1,21 ; 1,40]	18,3 [8,7 ; 28,9]	1,53 [1,31 ; 1,77]	-0,6 [-19,2 ; 22,1]	
66-75	1,98 [1,89 ; 2,09]	30,4 [24,1 ; 37,1]	1,97 [1,87 ; 2,07]	27,6 [20,8 ; 34,7]	1,44 [1,35 ; 1,55]	25,1 [15,5 ; 35,4]	1,68 [1,46 ; 1,93]	10,7 [-8,2 ; 33,4]	
76-85	2,02 [1,93 ; 2,12]	14,4 [8,8 ; 20,2]	1,89 [1,81 ; 1,98]	14,9 [8,8 ; 21,3]	1,55 [1,46 ; 1,66]	5,7 [-2,4 ; 14,4]	1,33 [1,16 ; 1,53]	9,3 [-9,3 ; 31,6]	
86 ans ou plus	1,74 [1,66 ; 1,83]	-8,6 [-13,9 ; -3,0]	1,55 [1,47 ; 1,63]	-5,0 [-10,9 ; 1,3]	1,52 [1,42 ; 1,63]	-14,8 [-22,4 ; -6,3]	0,97 [0,82 ; 1,14]	-8,0 [-27,2 ; 16,3]	
Score de Charlson									
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1-2	1,91 [1,84 ; 1,97]	53,2 [47,9 ; 58,7]	1,81 [1,75 ; 1,87]	57,9 [51,9 ; 64,1]	1,63 [1,56 ; 1,71]	15,9 [9,8 ; 22,4]	2,05 [1,86 ; 2,27]	7,6 [-6,5 ; 23,7]	
3-4	2,83 [2,65 ; 3,01]	100,3 [92,1 ; 108,9]	2,55 [2,40 ; 2,71]	108,6 [99,3 ; 118,3]	2,09 [1,95 ; 2,25]	33,3 [23,9 ; 43,3]	2,87 [2,49 ; 3,31]	11,7 [-7,6 ; 35,1]	
Supérieur ou égal à 5	5,34 [4,84 ; 5,88]	145,3 [135,1 ; 155,9]	4,71 [4,31 ; 5,15]	149,3 [138,0 ; 161,0]	2,32 [2,12 ; 2,53]	25,9 [14,9 ; 38,1]	7,32 [6,41 ; 8,35]	30,5 [11,6 ; 52,7]	
Nombre d'hospitalisations									
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1	1,89 [1,82 ; 1,97]	34,8 [29,3 ; 40,5]	1,84 [1,77 ; 1,91]	31,8 [26,0 ; 37,8]	1,53 [1,45 ; 1,61]	19,1 [11,6 ; 27,1]	2,10 [1,86 ; 2,37]	13,7 [-5,6 ; 36,9]	
2-3	3,00 [2,86 ; 3,15]	70,9 [64,6 ; 77,4]	2,74 [2,62 ; 2,87]	65,4 [58,8 ; 72,3]	2,03 [1,92 ; 2,14]	29,5 [21,7 ; 37,8]	3,74 [3,34 ; 4,18]	38,6 [18,4 ; 62,3]	
4 ou plus	6,16 [5,68 ; 6,68]	149,2 [140,3 ; 158,4]	5,23 [4,87 ; 5,62]	139,5 [130,2 ; 149,1]	2,87 [2,68 ; 3,08]	48,2 [38,5 ; 58,5]	6,82 [6,04 ; 7,70]	57,8 [35,0 ; 84,6]	
Durée d'hospitalisation dans un autre secteur d'activité									
1 ^{er} quartile	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
2 ^{ème} quartile	-	-	-	-	1,62 [1,51 ; 1,74]	0,93 [0,82 ; 1,05]	1,96 [1,63 ; 2,37]	27,1 [-7,6 ; 74,8]	
3 ^{ème} quartile	-	-	2,01 [1,87 ; 2,15]	38,6 [29,4 ; 48,4]	2,18 [2,06 ; 2,31]	11,5 [2,0 ; 21,8]	2,99 [2,60 ; 3,45]	27,0 [-1,7 ; 64,2]	
4 ^{ème} quartile	-	-	3,15 [3,04 ; 3,26]	84,8 [78,9 ; 90,9]	3,89 [3,70 ; 4,08]	77,0 [65,4 ; 89,4]	6,68 [5,89 ; 7,56]	72,2 [37,3 ; 115,8]	
Statut juridique									
Privé	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Public	1,19 [1,15 ; 1,24]	17,6 [12,6 ; 22,7]	1,15 [1,11 ; 1,20]	16,5 [11,3 ; 22,0]	1,24 [1,18 ; 1,31]	77,0 [65,4 ; 89,4]	1,52 [1,35 ; 1,73]	15,6 [-3,9 ; 39,2]	

Lecture : Pour chaque modèle 2 résultats sont obtenus. Pour le modèle logistique, l'effet de chaque variable sur la probabilité d'être hospitalisé est exprimé par un *odd-ratio* (OR). Si celui-ci est supérieur à 1, alors la variable augmente la probabilité et à l'inverse, quand elle est inférieure à 1, elle la diminue. L'autre résultat indiqué sur ce tableau est le pourcentage d'augmentation du coût (% [IC95%]) sachant qu'il est non-nul, et il est issu du deuxième modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal.

Tableau 4.19 Analyses univariées du modèle en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques des infections avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût

	Toutes hospitalisations		MCO		IMCO		HAD	
	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]
Famille de germes								
Entérobactérie	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Staphylocoques	1,25 [1,20 ; 1,30]	58,0 [52,6 ; 63,5]	1,12 [1,08 ; 1,16]	37,4 [32,1 ; 42,8]	1,72 [1,63 ; 1,81]	80,8 [70,9 ; 91,2]	3,14 [2,84 ; 3,47]	-3,4 [-15,4 ; 10,3]
Streptocoques	1,16 [1,11 ; 1,21]	38,4 [32,9 ; 44,1]	1,09 [1,04 ; 1,14]	26,3 [20,8 ; 32,1]	1,45 [1,37 ; 1,54]	63,2 [53,2 ; 73,9]	1,64 [1,44 ; 1,87]	-3,8 [-19,1 ; 14,4]
BGN	1,38 [1,31 ; 1,46]	38,4 [31,0 ; 46,3]	1,36 [1,29 ; 1,44]	44,4 [37,7 ; 51,4]	1,36 [1,26 ; 1,46]	30,3 [19,1 ; 42,7]	2,56 [2,23 ; 2,94]	-8,6 [-24,4 ; 10,5]
Catégories d'infections								
Génito-urinaire	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Ostéo-articulaire	1,36 [1,29 ; 1,44]	48,5 [41,8 ; 55,4]	1,10 [1,05 ; 1,16]	11,7 [5,2 ; 18,6]	2,12 [1,99 ; 2,27]	113,3 [100,1 ; 127,4]	3,79 [3,35 ; 4,28]	5,2 [-10,2 ; 23,2]
Digestive et abdominale	0,83 [0,80 ; 0,87]	8,8 [3,0 ; 15,1]	0,79 [0,75 ; 0,83]	3,0 [-3,0 ; 9,3]	1,31 [1,23 ; 1,39]	20,3 [9,9 ; 31,8]	0,85 [0,71 ; 1,02]	6,9 [-15,5 ; 35,1]
Peau et partie molle	0,72 [0,68 ; 0,76]	27,9 [20,7 ; 35,5]	0,64 [0,61 ; 0,68]	19,0 [11,6 ; 27,0]	1,23 [1,14 ; 1,33]	37,3 [24,8 ; 51,0]	2,15 [1,85 ; 2,49]	2,1 [-15,9 ; 24,1]
Voies respiratoires basses	1,34 [1,28 ; 1,40]	49,8 [44,1 ; 55,8]	1,27 [1,21 ; 1,32]	47,5 [41,7 ; 53,6]	1,52 [1,43 ; 1,61]	34,1 [24,0 ; 45,0]	1,78 [1,56 ; 2,04]	6,2 [-10,6 ; 26,2]
Cœur et médiastin	4,47 [3,99 ; 4,99]	176,7 [166,6 ; 187,2]	2,77 [2,53 ; 3,04]	120,7 [111,1 ; 130,8]	4,18 [3,83 ; 4,57]	220,2 [201,7 ; 239,9]	8,11 [7,07 ; 9,31]	-11,8 [-27,4 ; 7,2]
Résistance								
Absence	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Présence	1,21 [1,16 ; 1,26]	17,3 [13,2 ; 21,5]	1,13 [1,09 ; 1,18]	9,7 [5,4 ; 14,1]	1,39 [1,32 ; 1,46]	15,9 [9,7 ; 22,5]	2,09 [1,90 ; 2,30]	-1,6 [-13,3 ; 11,8]

Lecture : Pour chaque modèle 2 résultats sont obtenus. Pour le modèle logistique, l'effet de chaque variable sur la probabilité d'être hospitalisé est exprimé par un *odd-ratio* (OR). Si celui-ci est supérieur à 1, alors la variable augmente la probabilité et à l'inverse, quand elle est inférieure à 1, elle la diminue. L'autre résultat indiqué sur ce tableau est le pourcentage d'augmentation du coût (% [IC95%]) sachant qu'il est non-nul, et il est issu du deuxième modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal.

Analyses multivariées

Les résultats des cinq modèles multivariés par secteur d'activité sont répartis dans les tableaux 4.20 et 4.21. Le premier présentant les résultats des caractéristiques individuelles, et le second les résultats des variables relatives aux infections. Comme dans la partie précédente sur les modèles univariés, les résultats sont présentés en deux temps : la probabilité d'être réhospitalisé est exprimée en *odd ratio* (OR) et l'effet des variables sur le niveau des dépenses sachant que la dépense est non-nulle est exprimée en pourcentage d'augmentation.

La prise en compte de toutes les variables sur le modèle analysant le coût toutes activités confondues atténue les effets du sexe et du statut juridique de l'établissement. Pour l'âge, nous observons que la dernière classe a un OR inférieur aux pénultièmes avec respectivement 1,2 et 1,5, comme dans le modèle univarié. Néanmoins, la classe des « 76-85 ans » est associée à une diminution du coût des réhospitalisations de -10 % alors qu'elle était associée avec une augmentation dans le modèle univarié. La probabilité d'être réhospitalisé augmente avec l'augmentation des classes des variables de score de Charlson et du nombre d'antécédents hospitaliers même si l'effet est là encore atténué puisque par exemple, un score de Charlson supérieur ou égal à 5 est associé avec une augmentation de la probabilité de réhospitalisation par rapport à un score de Charlson nul, avec un OR atteignant 2,4 alors qu'il était à 5,3 dans le modèle univarié.

Dans l'ensemble, sur le modèle multivarié analysant les coûts de la totalité des réhospitalisations sur 1 an, les résultats sont cohérents avec les modèles univariés.

La comparaison des modèles en deux parties de chaque secteur d'activité permet d'observer que l'effet du sexe est similaire entre les secteurs que ce soit en termes de probabilité d'être hospitalisé ou sur le coût. La HAD semble faire exception, puisque le fait d'être une femme diminue plus fortement l'OR (0,81), mais n'est pas associé au coût. Pour l'âge, l'effet semble différent selon le secteur considéré.

En comparaison avec la catégorie des 36-55 ans, nous observons tout d'abord que toutes les catégories d'âge ont un effet modeste sur la probabilité d'être hospitalisé en IMCO, les catégories d'âge ayant des OR avoisinants 1. Par ailleurs, nous constatons que la structure d'âge a des effets différents selon le secteur d'activité considéré. La première catégorie des 18-35 ans diminue la probabilité d'être réhospitalisé, quel que soit le secteur avec un OR de 0,74,

0,87, 0,78 pour respectivement le MCO, l'IMCO et la HAD. Par contre, cette classe ne diminue le coût uniquement en MCO et IMCO avec respectivement -18 et -17 % alors qu'en HAD aucune association n'a été constatée. Pour les sujets les plus âgés, c'est-à-dire les catégories « 76-85 ans » et « 85 ans et plus », nous observons une diminution de la probabilité d'être hospitalisé en HAD avec un OR respectif de 0,81 et 0,58 alors que l'OR estimé est proche de 1 pour ces mêmes catégories en MCO. De même, pour l'effet de ces catégories de sujets âgés sur le coût en MCO et IMCO, ces classes d'âge sont associées avec une réduction du coût d'hospitalisation par rapport à la référence, alors qu'en HAD, la classe d'âge aucun effet des classes d'âge des « 76-85 ans » et « 85 ans et plus » n'a été mis en évidence.

La prise en compte du score de Charlson a des effets similaires sur la probabilité d'être hospitalisé en MCO et HAD. L'augmentation de ce score est associée avec une augmentation de réhospitalisation pour ces deux activités hospitalières par rapport au groupe de patients avec un score nul. Pour l'IMCO, nous observons que la catégorie « Supérieur ou égal à 5 » est associée à un OR de 1,13, inférieur à l'OR de la catégorie « 3-4 » avec un OR de 1,29. Par contre, l'association du score de Charlson avec le coût d'hospitalisation est faible pour l'analyse en IMCO, puisque seule la classe de score « Supérieur ou égal à 5 » est associée avec une diminution avec -20 %, alors que les autres classes ne sont pas associées. En HAD, nous n'observons qu'aucune modalité du score est associée aux coûts. À l'inverse, il existe une augmentation de 34, 61 et 55 % en MCO respectivement pour les catégories de score de Charlson de « 1 », « 2-3 » et « 4 ou plus ». Nous constatons également que l'OR et le coût augmentent quand la durée d'hospitalisation augmente, et ce, quel que soit le secteur considéré.

Enfin, le fait d'avoir été hospitalisé dans un établissement public est très peu associé avec la probabilité d'être hospitalisé en MCO avec un OR de 1,1 alors qu'en IMCO, aucune association n'a été mise en évidence. À l'inverse, en HAD, le statut juridique prenant la modalité « public » est associé avec une augmentation de l'hospitalisation en HAD avec un OR de 1,5. En termes de coût, nous observons une augmentation de 15 % en IMCO, mais variation en HAD et MCO.

Enfin, nous avons inclus dans les modèles multivariés les variables décrivant l'infection. Par rapport aux entérobactéries, les infections à staphylocoques ou à streptocoques sont associées faiblement à la réhospitalisation avec un OR proche de 1 en MCO, alors que les infections à BGN augmentent la probabilité d'hospitalisation avec un OR de 1,3. L'IMCO se distingue puisque les trois familles de germes n'ont pas d'association avec la probabilité d'être réadmis.

En HAD, seules les BGN ont une probabilité augmentée d'être réhospitalisés en IMCO avec un OR de 1,8.

En termes de coût, l'augmentation la plus importante en MCO est observée pour les infections à BGN avec 16 % alors qu'en IMCO, ce sont les infections à streptocoques qui augmentent le plus fortement les dépenses hospitalières avec 17 %. En HAD, toujours par rapport aux infections à entérobactéries, les autres familles de germes ne semblent pas avoir d'effet sur le coût des hospitalisations.

En ce qui concerne les catégories d'infections, l'effet de chacune par rapport aux infections génito-urinaires est contrasté selon le secteur d'activité analysé. La probabilité d'être hospitalisé en MCO est diminuée pour toutes les catégories d'infection, avec des OR inférieurs à 1, à l'exception des infections du cœur et du médiastin où aucune association n'a été mise en évidence. Par contre, en termes de coût en MCO, nous observons une augmentation pour les infections de la peau et des parties molles, des voies respiratoires basses et du cœur et du médiastin avec respectivement 9, 15, 27 %. En outre en MCO, nous constatons une diminution du coût par rapport aux infections génito-urinaire pour les infections ostéo-articulaires avec — 13 %.

En IMCO, nous constatons des résultats pratiquement inversés à ceux en MCO. En effet, dans cette activité, toutes les infections ont une probabilité augmentée d'être hospitalisées, avec des OR allant de 1,3 pour les infections des voies respiratoires basses jusqu'à 2,5 pour les infections du cœur et du médiastin. De même, le coût des réadmissions est augmenté pour toutes les modalités, avec comme résultat extrême les infections des voies respiratoires basses et les infections du cœur et du médiastin avec respectivement 19 % et 157 %.

En HAD, les OR les plus importants sont observés pour les infections du cœur et du médiastin, ostéo-articulaires, et peau et parties molles avec respectivement 3,3, 3,0 et 2,5. À l'inverse, les infections des voies respiratoires basses et les infections digestives et abdominales ne sont pas associées avec la probabilité d'être réadmis. En termes de coût, aucune association n'a été constatée, quelle que soit la catégorie d'infections considérée.

Enfin, la variable d'antibiorésistance a des effets différents sur la probabilité d'être réhospitalisé et sur le coût selon le secteur d'activité d'intérêt. La résistance aux antibiotiques n'est quasiment pas associée à la probabilité de réhospitalisation en MCO, mais l'augmente en IMCO et en HAD avec respectivement des OR de 1, 1,3 et de 1,8. De même, l'effet de l'antibiorésistance sur le coût en MCO et en HAD est proche 0, alors qu'elle atteint 15 % en IMCO.

Tableau 4.20 Analyses multivariées des modèles en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques des patients et du séjour avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût

	Toutes hospitalisations		MCO		IMCO		HAD	
	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]
Sexe								
Homme	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Femme	0,93 [0,90 ; 0,96]	-5,1 [-7,6 ; -2,6]	0,91 [0,89 ; 0,95]	-2,9 [-5,6 ; -0,0]	0,90 [0,86 ; 0,94]	-11,6 [-15,3 ; -7,7]	0,81 [0,74 ; 0,89]	9,0 [-2,4 ; 21,8]
Classe d'âge								
18-35 ans	0,72 [0,68 ; 0,77]	-18,1 [-24,2 ; -11,6]	0,74 [0,70 ; 0,79]	-14,1 [-20,8 ; -6,9]	0,87 [0,80 ; 0,95]	-17,1 [-26,5 ; -6,5]	0,78 [0,62 ; 0,97]	2,6 [-23,8 ; 38,2]
36-55	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
56-65	1,32 [1,24 ; 1,39]	2,4 [-1,9 ; 7,1]	1,32 [1,25 ; 1,40]	2,3 [-2,4 ; 7,2]	1,02 [0,95 ; 1,11]	3,1 [-3,9 ; 10,6]	1,01 [0,87 ; 1,19]	1,0 [-17,2 ; 23,2]
66-75	1,51 [1,43 ; 1,59]	2,4 [-1,8 ; 6,7]	1,44 [1,37 ; 1,52]	-2,5 [-6,8 ; 2,0]	1,06 [0,99 ; 1,15]	11,0 [4,0 ; 18,4]	1,01 [0,87 ; 1,17]	11,7 [-6,9 ; 34,0]
76-85	1,48 [1,41 ; 1,56]	-9,5 [-13,2 ; -5,6]	1,23 [1,17 ; 1,30]	-15,9 [-19,7 ; -12,0]	1,13 [1,05 ; 1,21]	-2,8 [-9,2 ; 4,0]	0,81 [0,70 ; 0,95]	12,0 [-6,6 ; 34,3]
86 ans ou plus	1,19 [1,12 ; 1,25]	-27,3 [-31,1 ; -23,3]	0,91 [0,86 ; 0,97]	-32,4 [-36,4 ; -28,6]	1,12 [1,03 ; 1,20]	-19,1 [-25,6 ; -12,0]	0,58 [0,49 ; 0,69]	-1,7 [-22,2 ; 24,3]
Score de Charlson								
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1-2	1,34 [1,29 ; 1,39]	33,9 [29,5 ; 38,5]	1,27 [1,22 ; 1,32]	34,6 [29,7 ; 39,6]	1,21 [1,16 ; 1,27]	-0,2 [-4,7 ; 4,6]	1,37 [1,23 ; 1,53]	1,8 [-11,2 ; 16,8]
3-4	1,64 [1,53 ; 1,75]	58,5 [52,1 ; 65,3]	1,50 [1,40 ; 1,60]	61,5 [54,4 ; 69,0]	1,29 [1,20 ; 1,40]	3,5 [-3,0 ; 10,4]	1,41 [1,21 ; 1,65]	-4,2 [-21,4 ; 16,6]
Supérieur ou égal à 5	2,43 [2,19 ; 2,69]	51,5 [44,6 ; 58,8]	2,21 [2,01 ; 2,44]	55,3 [47,7 ; 63,2]	1,13 [1,02 ; 1,24]	-20,3 [-27,1 ; -12,8]	2,42 [2,07 ; 2,82]	9,6 [-7,9 ; 30,6]
Nombre d'hospitalisations								
0	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1	1,61 [1,54 ; 1,68]	21,2 [16,7 ; 25,9]	1,57 [1,51 ; 1,64]	19,2 [14,4 ; 24,1]	1,21 [1,14 ; 1,27]	-1,2 [-6,5 ; 4,3]	1,38 [1,21 ; 1,56]	11,2 [-7,5 ; 33,6]
2-3	2,21 [2,10 ; 2,32]	40,0 [35,1 ; 45,0]	1,95 [1,86 ; 2,05]	34,0 [29,0 ; 39,3]	1,28 [1,21 ; 1,36]	-3,7 [-8,8 ; 1,8]	1,77 [1,57 ; 2,00]	36,5 [16,5 ; 59,4]
4 ou plus	3,68 [3,38 ; 4,01]	68,9 [62,5 ; 75,4]	2,95 [2,73 ; 3,19]	59,6 [53,3 ; 66,3]	1,39 [1,29 ; 1,50]	-2,0 [-7,8 ; 4,2]	1,94 [1,69 ; 2,24]	54,2 [30,7 ; 81,9]
Durée d'hospitalisation dans un autre secteur d'activité								
1 ^{er} quartile	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
2 ^{ème} quartile	-	-	-	-	1,54 [1,43 ; 1,66]	-13,3 [-21,9 ; -3,6]	1,62 [1,34 ; 1,96]	23,0 [-10,2 ; 68,4]
3 ^{ème} quartile	-	-	1,86 [1,73 ; 2,01]	31,5 [24,0 ; 39,4]	1,90 [1,79 ; 2,02]	4,0 [-3,6 ; 12,3]	2,01 [1,73 ; 2,33]	23,7 [-3,8 ; 59,0]
4 ^{ème} quartile	-	-	2,37 [2,28 ; 2,47]	52,3 [47,7 ; 57,1]	2,77 [2,62 ; 2,93]	43,3 [34,8 ; 52,2]	3,01 [2,62 ; 3,45]	63,3 [30,7 ; 104,1]
Statut juridique								
Privé	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Public	1,05 [1,01 ; 1,09]	12,8 [8,7 ; 17,0]	0,97 [0,93 ; 1,01]	3,4 [-0,6 ; 7,5]	1,17 [1,10 ; 1,23]	15,0 [8,6 ; 21,8]	1,48 [1,30 ; 1,69]	17,2 [-2,3 ; 40,6]

Lecture : Pour chaque modèle 2 résultats sont obtenus. Pour le modèle logistique, l'effet de chaque variable sur la probabilité d'être hospitalisé est exprimé par un *odd-ratio* (OR). Si celui-ci est supérieur à 1, alors la variable augmente la probabilité et à l'inverse, quand elle est inférieure à 1, elle la diminue. L'autre résultat indiqué sur ce tableau est le pourcentage d'augmentation du coût (% [IC95%]) sachant qu'il est non-nul, et il est issu du deuxième modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal.

Tableau 4.21 Analyse multivariée des modèles en deux parties (Logit et MLG-lognormal) : Association entre les caractéristiques de l'infection avec le coût d'hospitalisation par secteur d'activité exprimée par l'OR et le pourcentage d'augmentation du coût

	Toutes hospitalisations		MCO		IMCO		HAD	
	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]	OR [IC95%]	% [IC95%]
Famille de germes								
Entérobactérie	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Staphylocoques	1,09 [1,02 ; 1,16]	6,6 [2,1 ; 11,3]	1,13 [1,06 ; 1,20]	7,3 [2,3 ; 12,5]	1,03 [0,95 ; 1,11]	2,4 [-4,6 ; 9,9]	1,03 [0,88 ; 1,20]	-6,7 [-21,6 ; 11,0]
Streptocoques	1,10 [1,04 ; 1,16]	9,1 [4,6 ; 13,9]	1,10 [1,04 ; 1,16]	3,6 [-1,1 ; 8,6]	1,10 [1,02 ; 1,18]	16,7 [8,8 ; 25,1]	1,01 [0,86 ; 1,19]	-5,1 [-21,6 ; 14,9]
BGN	1,24 [1,16 ; 1,33]	15,8 [10,5 ; 21,3]	1,29 [1,21 ; 1,38]	16,0 [10,5 ; 21,9]	0,99 [0,90 ; 1,07]	1,5 [-7,3 ; 11,1]	1,83 [1,55 ; 2,17]	-14,5 [-31,0 ; 6,0]
Catégories d'infections								
Génito-urinaire	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Ostéo-articulaire	1,06 [0,98 ; 1,14]	27,4 [20,8 ; 34,4]	0,64 [0,59 ; 0,69]	-12,6 [-18,1 ; -6,8]	1,73 [1,58 ; 1,90]	85,5 [71,1 ; 101,2]	2,98 [2,50 ; 3,55]	6,5 [-12,8 ; 30,0]
Digestive et abdominale	0,96 [0,91 ; 1,01]	9,8 [4,4 ; 15,4]	0,84 [0,79 ; 0,88]	2,3 [-2,9 ; 7,8]	1,57 [1,46 ; 1,68]	23,8 [13,4 ; 35,1]	0,89 [0,73 ; 1,08]	10,5 [-11,5 ; 37,9]
Peau et partie molle	0,80 [0,74 ; 0,86]	21,4 [14,5 ; 28,6]	0,63 [0,58 ; 0,67]	9,4 [2,7 ; 16,5]	1,42 [1,29 ; 1,56]	38,2 [24,9 ; 53,1]	2,45 [2,04 ; 2,95]	10,8 [-10,7 ; 37,5]
Voies respiratoires basses	1,00 [0,94 ; 1,06]	19,1 [13,9 ; 24,5]	0,89 [0,83 ; 0,94]	15,1 [9,9 ; 20,5]	1,26 [1,17 ; 1,37]	18,8 [8,8 ; 29,7]	1,07 [0,91 ; 1,27]	17,6 [-3,6 ; 43,4]
Cœur et médiastin	2,42 [2,13 ; 2,73]	73,5 [65,6 ; 81,0]	1,09 [0,98 ; 1,22]	27,4 [20,8 ; 34,3]	2,52 [2,26 ; 2,80]	156,8 [137,8 ; 177,2]	3,25 [2,71 ; 3,90]	-17,2 [-33,9 ; 3,8]
Résistance								
Absence	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Présence	1,09 [1,05 ; 1,14]	8,4 [5,1 ; 11,9]	0,99 [0,95 ; 1,04]	0,6 [-2,9 ; 4,2]	1,29 [1,22 ; 1,36]	14,4 [9,0 ; 20,1]	1,81 [1,64 ; 2,01]	-2,9 [-14,3 ; 10,1]

Lecture : Pour chaque modèle 2 résultats sont obtenus. Pour le modèle logistique, l'effet de chaque variable sur la probabilité d'être hospitalisé est exprimé par un *odd-ratio* (OR). Si celui-ci est supérieur à 1, alors la variable augmente la probabilité et à l'inverse, quand elle est inférieure à 1, elle la diminue. L'autre résultat indiqué sur ce tableau est le pourcentage d'augmentation du coût (% [IC95%]) sachant qu'il est non-nul, et il est issu du deuxième modèle linéaire généralisé avec fonction log-normal.

Résultats d'intérêt

Finalement, le modèle en deux parties nous a permis d'estimer le surcoût des réadmissions induit par l'antibiorésistance à 619 € (cf. Tableau 4.22). Les réhospitalisations en IMCO contribuent le plus à ce surcoût avec 387 € alors que le surcoût relatif aux hospitalisations en HAD est estimé à 161 €. Pour les réhospitalisations en MCO sans infection, nous n'observons aucun surcoût.

Tableau 4.22 Surcoût de l'antibiorésistance estimé par les 4 analyses multivariées en deux parties pour chaque secteur d'activité, exprimé en €

	Surcoût en euro [IC95%]
Toutes hospitalisations	618,6 [419 ; 817]
MCO	15,7 [-140 ; 171]
IMCO	386,7 [304 ; 469]
HAD	161,2 [103 ; 218]

4.10 Discussion de l'analyse sur la consommation hospitalière

Dans ces deux dernières analyses, nous avons mis en évidence des réadmissions plus fréquentes et plus longues durant l'année qui suit la sortie d'une hospitalisation initiale pour une infection à germe résistant. Les résultats convergent pour indiquer que les réhospitalisations en MCO pour infection et la prise en charge en HAD sont les postes de surcoût principaux, même si les explications étaient différentes. Pour les réhospitalisations en IMCO avec infection, nous avons observé une augmentation de la probabilité d'être réhospitalisé et une augmentation du coût d'hospitalisation. Pour la HAD, le surcoût moyen observé ne semble pas être induit par une augmentation du coût des hospitalisations, mais par une augmentation du nombre de patients pris en charge.

Notre estimation du surcoût est bien inférieure à celle observée dans l'article de Nelson *et al.* qui, pour rappel, chiffrait le surcoût hospitalier à 16 000 \$ avec un an de suivi. Leur objet d'étude (les infections nosocomiales à SARM) ainsi que le choix de leurs témoins pourraient

expliquer en partie cette différence. Néanmoins, nous avons montré que l'antibiorésistance était associée à une faible augmentation de la probabilité d'être réhospitalisé, tous secteurs d'activité confondue (OR de 1,1). Ce résultat est compatible avec de nombreuses études qui, elles, n'observent pas cette association [23,27,80,140]. Toutefois, Adruska *et al.* ont rapporté un OR de 1,8 IC95% [1,6 ; 2,0] dans une sous population, c'est-à-dire chez les patients atteints de pneumonie avec un horizon temporel de 3 mois. De même, dans une étude monocentrique, il a été observé une association entre infection nosocomiale à germes résistants et réadmission dans le même hôpital [139] avec un *hazard ratio* de 1,40 IC95% [1,33–1,51]. Les populations d'étude de ces deux travaux sont plus restreintes que celle que nous avons étudiée, ce qui peut limiter la comparaison.

En ce qui concerne la réadmission en MCO pour une infection, la littérature a principalement étudié la réadmission pour infection pour le même germe d'intérêt. Dans des analyses préliminaires, nous n'avons pas observé d'interaction entre l'infection et l'antibiorésistance, ce qui rend la comparaison avec nos résultats possibles. Ainsi, Yaw *et al.* n'ont pas observé de différence de taux de réadmission vie entière chez les patients avec infection à SARM comparé aux patients avec infection à SASM. Ils ont observé un OR estimé à 1,06 IC95% [0,67 ; 1,68] [140], ce qui est similaire aux résultats que nous obtenons, sachant que nous avons une puissance statistique supérieure. De même, dans une autre étude plus récente, Anagaki *et al.* ont observé que les bactériémies à SARM étaient associées à davantage de réadmissions pour bactériémie (OR : 1,2 IC95% [1,0 ; 1,3]) [135], avec un OR similaire à ce que nous constatons (OR de 1,3). De plus, cette même étude met en évidence que les réadmissions avaient un coût plus important que les infections à bactériémie à *S. aureus* non résistants, confirmant ainsi nos propres observations.

En conclusion, la comparaison de nos résultats avec la littérature sur le sujet des réadmissions après infection à germes résistants montre une grande cohérence de nos résultats. Un des résultats le plus original de ce travail est la surconsommation de soins en HAD post-hospitalisation.

Néanmoins, notre définition de l'HAD ne permet pas de déterminer quels actes ont été effectués ni quelles infections étaient concernées. En France, l'HAD est l'une des structures participant à la mise en place des antibiothérapies parentérales ambulatoires (APA ou en anglais : *Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*) [180]. La société américaine des maladies infectieuses (IDSA : *Infectious Diseases Society of America*) définit l'APA comme une

administration parentérale d'une antibiothérapie, avec au moins 2 injections sur plusieurs jours et sans nuitée dans une structure hospitalière [181]. Par ailleurs, à l'international, les pathologies les plus souvent prises en charge par APA sont les infections ostéo-articulaires [182–186], les infections de la peau et des parties molles [184,186,187] et les infections du cœur et du médiastin [182,188,189], en grande cohérence avec nos résultats des modèles univarié et multivarié en deux parties. Ce qui laisserait à penser qu'une partie des séjours en HAD que nous observons pourrait être associée à une prise en charge par APA. Or, Esteve-Palau *et al.* ont rapporté un phénomène similaire à notre étude chez les patients avec infection génito-urinaire à *E. coli* BLSE en Espagne. Le recours à une APA était plus fréquemment constaté chez les patients avec *E. coli* BLSE que les patients avec *E. coli* non-BLSE, bien que la durée de prise en charge ne soit pas statistiquement différente entre ces deux groupes de patients. À l'inverse, une autre étude portant sur les infections de la peau et des parties molles a mis en évidence que le portage de SARM était associé à augmentation de la durée de l'APA [190], ce qui corroborerait nos observations.

L'utilisation du SNDS permet d'observer de faibles différences significatives entre cas et témoins ainsi qu'une grande variété de résultats. Par rapport aux études existantes, nous avons détaillé la consommation hospitalière par secteur d'activité, en déclinant la surconsommation de soins en durée d'hospitalisations supplémentaires et en coût monétaire. Nous avons aussi introduit dans les modèles de nombreuses co-variables, et notamment le nombre d'antécédents d'hospitalisations antérieur à l'hospitalisation de référence. En effet, les antécédents d'hospitalisation et les soins associés seraient un facteur de confusion puisqu'ils augmenteraient le risque d'infections à germe antibiorésistant [191–195], et celui de réadmissions [196,197].

Cette étude présente quelques limites. Nous avons observé une absence d'effet de l'antibiorésistance sur la durée moyenne d'hospitalisation en SSR, voire une légère diminution dans le cas des infections génito-urinaires et des infections digestives et abdominales. Ce résultat était inattendu, car les infections au sein de la prise en charge hospitalière au long cours sont habituellement associées à un coût très important [198–200]. Il se peut que notre étude ne puisse capturer les spécificités du SSR, ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nous n'avons pas différencié les séjours SSR avec et sans infection. De plus, les variables dépendantes que nous avons choisies (hospitalisation en MCO, IMCO, SSR et HAD) sont exclusives, car un jour en MCO est potentiellement un jour en moins en SSR. Enfin, plus globalement, notre étude ne permet pas de différencier les réadmissions prévues et non-prévues.

C'est pourquoi, pour continuer ce travail d'investigation, il serait pertinent d'approfondir la question de la dépendance des consommations hospitalières, en modélisant ces variables ensemble dans un même modèle. Par ailleurs, afin d'affiner nos résultats, il faudrait tenir compte des actes spécifiques, tels que l'APA en HAD, mais aussi différencier les séjours avec infections en SSR et en HAD, pour révéler les différentes conséquences des infections à germes résistants sur le long terme et sur les différents secteurs d'activité.

PARTIE 5. DISCUSSION GENERALE

5.1 Principaux résultats

L'objectif de cette thèse était d'estimer le coût de l'antibiorésistance à partir des données du SNDS et de fournir aux décideurs et à la communauté scientifique des indicateurs économiques. En développant une étude cas-témoin appariés, nous avons estimé le surcoût attribuable à l'antibiorésistance pour l'année 2015 à 110 millions € selon la perspective de l'assurance maladie obligatoire. Ce travail a mis en évidence le surcoût important des bactériémies, des infections ostéo-articulaires et des infections des voies respiratoires basses à germes antibiorésistants dont le surcoût hospitalier dépasse les 1 500 €. Par la suite, nous avons constitué une cohorte de patients avec une infection incidente que nous avons suivie pendant un an. Cela nous a permis de décrire la trajectoire de soins après un épisode infectieux hospitalier *via* une analyse de séquence [156,157], une méthode peu utilisée en santé publique[154,155]. Près de 50 % des patients avec infection à germe résistant sont réadmis au moins une fois dans un établissement de santé en France.

Parmi les patients avec infection à germe résistant et au moins une hospitalisation durant l'année de suivi, la grande majorité d'entre eux (environ 70 %) sont hospitalisés moins de 20 jours par an en moyenne. Nous avons observé qu'une proportion importante de patients avec une infection du cœur et du médiastin (28 %) et des voies respiratoires basses (29 %) décèdent au cours du suivi. Nos résultats révèlent aussi des séjours hospitaliers longs et coûteux, de plusieurs mois en moyenne en soins de suite et réhabilitation (SSR), particulièrement pour les patients avec infection ostéo-articulaire et infection du cœur et du médiastin à germes résistants.

Afin de comparer les consommations de soins ambulatoires et hospitaliers des patients avec infections à germe antibiorésistant ou sensible, trois autres indicateurs économiques ont été élaborés. En estimant le surcoût ambulatoire induit par l'antibiorésistance avec une approche par double différence [165,167], nos résultats indiquent que ce surcoût est restreint au premier mois post-hospitalisation et ne dépasse pas les 100 € en moyenne par patient.

Par la suite, nos analyses se sont focalisées sur les réhospitalisations. Avec une régression de Poisson, nous avons mis en évidence que les patients avec antibiorésistance avaient une durée d'hospitalisation suite à l'infection plus longue en moyenne à l'exception des infections du cœur et du médiastin. Les principaux secteurs d'activité contribuant à ces durées plus longues

étaient les réhospitalisations pour infection en médecine, chirurgie obstétrique (IMCO) et les hospitalisations à domicile (HAD). Deux facteurs pouvaient expliquer ce résultat : l'augmentation du nombre de patients avec antibiorésistance réhospitalisé en IMCO et en HAD ou/et un allongement avéré des hospitalisations. Une dernière analyse confirme la contribution de l'IMCO et de l'HAD dans la surconsommation de soins, mais pour deux raisons distinctes identifiées à partir d'un modèle en deux parties [175]. Pour les réhospitalisations en MCO pour infection, l'augmentation de la probabilité de réhospitalisation et une augmentation des coûts d'hospitalisation contribuent à la surconsommation de soins observée. Nous avons mis en évidence une augmentation de la probabilité d'être hospitalisé à domicile pour les patients avec antibiorésistance, sans observer une élévation du coût. Au final, les réhospitalisations engendrent un surcoût induit par l'antibiorésistance de 620 € en moyenne sur une année de suivi.

Puisque les estimations de coûts hospitaliers ont été effectuées selon la perspective de l'assurance maladie obligatoire, elles équivalent au financement des hôpitaux pour la prise en charge des patients avec résistance. Dès lors, une interprétation possible de ces résultats est de se demander si ces montants estimés recouvrent les dépenses selon la perspective hospitalière. Hübner *et al.* avaient estimé un surcoût induit par l'antibiorésistance similaire au nôtre selon la perspective du payeur dans le système de santé allemand (1 100 €) [58]. Ils ont comparé ce résultat au coût de l'antibiorésistance selon la perspective hospitalière et ont mis en évidence un surcoût 8 fois plus important (8 700 €). Dans une autre étude, cette équipe a montré qu'en termes de revenu par jour et par séjour, le système de T2A allemand finançait de façon similaire la journée d'hospitalisation en cas de codage de résistance que les séjours sans codage de résistance [201]. Ainsi, le surcoût de l'antibiorésistance observé selon la perspective du payeur allemand était principalement causé par l'allongement de la durée de séjour. Or, dans nos travaux, nous avons mis en évidence que la moyenne du coût journalier était assez similaire dans le groupe avec infections à germe résistant et celui avec une infection à germe sensible avec respectivement 696 et 660 € par jour. Ce résultat indique que le surcoût observé est principalement causé par l'allongement de la durée d'hospitalisation plutôt que par un financement journalier plus important. En 2004, Lepelletier *et al.* sont arrivés à la même conclusion en analysant la différence de coût entre patients avec infections nosocomiales à SARM et les patients avec infections nosocomiales à SASM [202] selon la perspective d'un service de réanimation en France. Dans leurs travaux, ils n'ont pas révélé de différence de coût en termes de prise en charge et un surcoût lié à un allongement de la durée de séjour.

Toutefois, au vu du codage du PMSI, nous pouvons émettre l'hypothèse d'un sous-financement des hôpitaux pour la prise en charge des infections à germes résistants. En effet, en termes de volume, nous avons mis en évidence l'existence d'un sous-codage de la résistance puisque le coût hospitalier de l'antibiorésistance que nous avons estimé (110 millions €) correspondrait à un tiers du financement théorique dans l'hypothèse où tous les cas d'infection à germe résistant seraient identifiés dans le PMSI (287 millions €). Par ailleurs, à travers l'algorithme RéBA, nous avons dû réidentifier des résistances à la pénicilline en résistance à la méthicilline ou en résistance par bêtalactamases à spectre étendu. Or, le niveau de gravité du GHM induit par un codage de résistance à la pénicilline est moindre que celles de ces deux autres résistances. Ce qui implique que les hôpitaux étaient moins financés pour une prise en charge d'une infection à SARM par exemple, car il était identifié dans le PMSI par un codage de résistance à la pénicilline. Dès lors, à cause d'un sous-codage et de la qualité du codage de la résistance, le coût à l'échelle nationale de l'antibiorésistance selon la perspective de l'assurance maladie pourrait être insuffisant pour financer les hôpitaux dans la prise en charge de ces pathologies.

Par ailleurs au-delà de la prise en charge médicale du patient, les mesures de prévention et d'hygiène peuvent être prises par les hôpitaux afin d'éviter l'apparition de nouveaux cas. Ces mesures effectuées par des équipes hospitalières ne sont pas spécifiquement financées par la T2A[203]. Or Le Coz *et al.* ont évalué à 196 millions € le coût pour la mise en place d'équipes multidisciplinaires pour le bon usage d'antibiotiques dans tous les établissements de santé français [204] engendrant ainsi un poids économique substantiel pour les hôpitaux mettant en place ces équipes. Ces mesures sont nécessaires, puisque comme nous l'avons vu, des réadmissions en MCO pour infection sont plus fréquentes chez ces patients. Or, la réadmission dans un établissement de santé de patients porteurs de germes résistants pourrait contribuer à la dynamique des infections nosocomiales en colonisant de nouveaux patients [205,206].

Nous avons également observé une augmentation de la probabilité d'être admis en HAD sur une année pour les patients avec infection à germes résistants. Ce résultat pourrait être expliqué en partie par la mise en place d'antibiothérapies parentérales ambulatoires (APA). Or, l'APA permet une réduction des coûts en diminuant la durée de séjour hospitalier, tout en améliorant la qualité de vie des patients, évitant ainsi les isolements [207]. Elle n'est pas exempte d'inconvénients, et peut provoquer des complications (thrombose et infections) [208]. Cependant, le mode de prise en charge en HAD de ces patients demande à être confirmé et précisé par des analyses complémentaires. En effet, le nombre d'hospitalisations à domicile est en progression depuis plusieurs années [209], mais, à notre connaissance, peu d'études

françaises ont évalué ce mode de prise en charge pour les patients avec infection à germe résistant.

En conclusion, nos travaux ont fourni plusieurs indicateurs économiques pertinents de l'antibiorésistance pour les décideurs couvrant un large spectre de la prise en charge des patients. Ces outils d'aide à la décision peuvent être transversaux (coût à l'échelle nationale, coût journalier, coût du séjour) ou longitudinaux (fréquentation des établissements de santé au cours de l'année, coût des réadmissions en MCO pour infection ou en HAD). Ils peuvent servir tout autant aux établissements de santé, aux payeurs (l'assurance maladie) ou aux décideurs politiques pour évaluer leur propre action de lutte contre l'antibiorésistance ou pour la surveillance de l'antibiorésistance en France. L'originalité de ce travail porte sur l'utilisation de la base SNDS, mais aussi sur le nombre de catégories d'infections pris en compte. Ainsi, il est possible que nos résultats estimés par des données individuelles puissent être utilisés pour de futurs modèles de projection économique.

5.2 Intérêts et limites du SNDS

Tous les indicateurs économiques de nos travaux ont été construits à partir du SNDS. En incluant l'ensemble des activités hospitalières et des prestations ambulatoires remboursées par l'assurance maladie, nous avons montré qu'il était possible d'identifier l'antibiorésistance et de déterminer un poids économique au niveau national à partir de données individuelles. À l'inverse de l'étude de Thorpe *et al.*, nous avons directement identifié les patients à partir des informations médicales comprises dans le PMSI, ce qui nous a permis de prendre en compte un grand nombre de catégories d'infections. Le chaînage des patients avec le DCIR permet de suivre les patients au court du temps et d'avoir accès à l'ensemble des prestations ambulatoires. Ainsi, le SNDS peut être complémentaire aux systèmes de surveillance de l'antibiorésistance déjà mis en place (BMR-raisin et EARS-Net) en apportant des informations sur la prise en charge ambulatoire. Mais il pourrait également être utilisé pour comparer les établissements de santé entre eux en élargissant les informations à d'autres catégories d'infection que les bactériémies.

Néanmoins, l'utilisation du SNDS comporte quelques désavantages, quand on l'utilise pour étudier l'antibiorésistance. Tout d'abord, l'information médicale dépend de la qualité du codage du PMSI. Ce manque de qualité a été pointé par d'autres équipes de recherche dans le cadre de

l'antibiorésistance [210]. La présence d'un médecin de département d'information médicale (DIM) dans le groupe de travail a permis de contourner cette difficulté. En effet, afin d'évaluer la qualité d'un codage et de son usage, il semble indispensable de constituer une équipe multidisciplinaire incluant un médecin DIM et un clinicien, puisque le but de l'activité même du codage n'est pas en premier lieu l'information épidémiologique, mais le financement des séjours [211,212]. De plus, la constitution du SNDS est complexe, les variables qui y sont contenues peuvent changer de définition selon l'année d'intérêt, ce qui est le cas par exemple du diagnostic principal en MCO qui jusqu'à 2008 était défini comme « le motif de soins ayant mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant⁸ ».

Au-delà du contenu, la structure du SNDS peut également entraver la mise en place d'une étude économique sur une pathologie d'intérêt, et sur l'antibiorésistance en particulier. Nous avons déjà cité l'impossibilité de relier un code d'infection avec un code germe et un code d'antibiorésistance, ce qui nous a contraint à restreindre nos échantillons d'étude. Mais nous pouvons aussi rajouter que le SNDS ne permet d'identifier que les pathologies nécessitant une prise en charge hospitalière. Dès lors, nous devons faire face à un manque de précision temporel sur la date d'apparition des symptômes de l'infection et du diagnostic microbiologique si, par exemple, la prise en charge médicale a commencé en ville.

L'information économique est aussi limitée dans le PMSI, puisqu'il n'est pas possible de segmenter le coût de séjour en postes de dépenses et notamment en termes de consommation d'antibiotiques. En outre, la tarification à l'activité étant un financement prospectif sur la base d'un forfait, le coût de prise en charge effectif par l'hôpital est inconnu. Par conséquent, nous avons choisi d'effectuer une étude cas-témoins et de procéder à des évaluations économiques selon la perspective du payeur.

Par ailleurs, le SNDS étant constitué de plusieurs bases de données issues de sources diverses (principalement l'ATIH et la Cnam), une même information peut provenir de plusieurs bases, avec des valeurs contradictoires. C'est le cas notamment pour la date de décès intrahospitalier ou le coût de séjour des établissements privés du MCO qui ont demandé un arbitrage. Pour la mortalité, nous avons utilisé le PMSI puis complété l'identification des décès par le DCIR. Pour le coût des séjours des établissements privés, nous avons choisi les informations provenant du PMSI.

⁸ <https://www.atih.sante.fr/glossaire>

En conclusion, le SNDS est une base riche qui permet de décrire la prise en charge d'un patient dans sa globalité. Cependant, elle est pour l'instant limitée par son contenu médical, et par l'absence des coûts de certains acteurs, notamment hospitaliers. La mise en place du *Health Data Hub* pourrait permettre d'affiner les informations médicales par chaînage avec des bases de données hospitalières par exemple et ainsi compenser le manque de données cliniques, microbiologiques fiables.

5.3 Limites et perspectives

Cette thèse présente quelques limites induites par les bases de données utilisées et par le périmètre de l'étude.

Tout d'abord, les identifications des bactéries et de l'antibiorésistance ont été réalisées à partir du codage CIM-10. Afin d'identifier les cas d'infection et d'antibiorésistance, nous avons utilisé un algorithme de sélection et de classification des séjours RéBA et, pour atteindre l'échelle nationale, nous avons dû faire des extrapolations par âge, sexe et catégories d'infection. Les résultats de la sélection des séjours à travers cet algorithme et l'extrapolation ont été validés par une comparaison de l'incidence des cas d'antibiorésistance entre le PMSI et les données de l'EARS-Net [213] sur l'année 2016. Néanmoins, une étude de validation de l'algorithme RéBA par un *gold standard* est nécessaire afin de confirmer la fiabilité de nos résultats. Le *gold standard* adéquat serait un retour au dossier patient et notamment le compte rendu du laboratoire de bactériologie. Le chaînage des données du SNDS avec les entrepôts de données des hôpitaux contenant des données de microbiologie pourrait permettre la validation de l'algorithme RéBA.

Une autre limite induite par l'utilisation des bases médico-administratives est le périmètre des dépenses choisi dans nos travaux et la focalisation sur une seule perspective économique. Pour le coût hospitalier, la prise en compte de la perspective hospitalière aurait permis de déceler les postes de dépenses qui sont impactés par l'antibiorésistance, tout en permettant de comparer le financement des hôpitaux et leurs dépenses effectives. À l'inverse, en ville, il est possible *via* le DCIR d'analyser les dépenses ambulatoires selon la perspective du patient en analysant le reste à charge. Bien que le surcoût ambulatoire selon la perspective de l'assurance maladie que nous avons estimé soit faible, notre étude sur le surcoût ambulatoire post-hospitalisation après

un épisode infectieux pourrait être étendue selon la perspective du patient à travers le DCIR. Enfin, le DCIR permet de prendre en compte les indemnités journalières suite à un arrêt maladie, ce qui pourrait permettre de compléter notre étude par une évaluation du coût indirect de l'antibiorésistance.

L'objectif de nos travaux était d'évaluer le coût économique de l'antibiorésistance. À travers différentes analyses, nous avons mis en évidence que l'impact de l'antibiorésistance sur la consommation de soins dépendait notamment des catégories d'infections considérées, mais aussi des couples bactéries/résistances impliquées. Dans ce cadre, plusieurs évaluations économiques de l'antibiorésistance pourraient être effectuées sur des infections spécifiques. En effet, nos catégories d'infections comprennent une grande variété, qui implique des prises en charge médicales différentes, ce qui rend la synthèse des résultats complexe.

Par ailleurs, cette variété d'infections nous a contraint à décrire les parcours de soins sans détailler les actes médicaux spécifiques et en prenant un horizon temporel identique, quelles que soient les infections considérées. Prendre en compte un aussi grand nombre d'infections, nous a permis de poser un cadre de travail pour de futures études. Il pourrait être pertinent de limiter de futures études à une infection particulière afin d'établir une trajectoire de soin spécifiée, par exemple en prenant en compte les actes chirurgicaux, la spécialisation du service ou de l'hôpital où a lieu la prise en charge, et de comparer ces trajectoires entre patients avec infections à germes résistants et les patients avec épisode infectieux, mais sans germe résistant. D'après notre analyse de séquence, il apparaît intéressant de prendre un horizon temporel d'un an pour les infections ostéo-articulaires à germes résistants alors que d'autres travaux portant sur les infections digestives pourraient limiter l'horizon temporel à quelques mois après l'infection incidente. Maintenant qu'une étude générale a été menée, un futur travail qui se concentrerait sur une infection spécifique a de nouveaux éléments pour contextualiser ses résultats. Les futurs travaux pourront ainsi mettre en balance les chiffres obtenus avec les nôtres, afin de confirmer, d'infirmer ou d'affiner nos conclusions. De plus, ces travaux auront à disposition des estimations pour les autres infections à germe résistant afin de positionner leur objet d'étude dans un cadre plus large.

Enfin, la dernière limite porte sur l'objectif et la portée de ce travail de thèse, puisque l'évaluation du coût d'une pathologie est critiquée par certains auteurs [214–217]. Selon eux, il peut être difficile de souligner l'importance pour la santé publique d'une pathologie particulière avec un coût économique [216,217], alors que des indicateurs épidémiologiques, tels que des

estimations de mortalité, sont plus facilement interprétables [217]. De plus, son interprétation par les décideurs politiques peut être erronée, car en focalisant leurs actions sur les pathologies à haut coût, ils peuvent se détourner d'actions de santé efficiente [215], impliquant que seules des analyses de coût-efficacité sont à même d'éclairer les décideurs sur les actions à mener [214].

Pourtant, les évaluations du coût d'une pathologie peuvent être complémentaires d'autres indicateurs de santé en se concentrant sur le montant des ressources allouées pour traiter une maladie [132]. Ainsi, notre travail a permis d'évaluer le montant dépensé par l'assurance maladie pour la prise en charge de l'antibiorésistance. Cette information enrichit celle des indicateurs épidémiologiques, puisqu'en combinaison avec celle-ci elle permettrait l'élaboration de futures stratégies de prévention et de prise en charge. Nos résultats permettront des comparaisons entre les différents organismes de santé (hôpitaux, assurance maladie), entre les régions ou avec d'autres systèmes de santé en Europe.

CONCLUSION

Au cours de cette thèse, nous avons mis en évidence que l'antibiorésistance produisait un coût substantiel pour l'assurance maladie obligatoire. Tout le long de nos travaux, plusieurs indicateurs économiques ont été élaborés afin de permettre aux décideurs d'appréhender toutes les conséquences de l'antibiorésistance. L'utilisation du SNDS étant peu coûteuse, cette thèse ébauche toutes les possibilités de surveillance économique que pourraient employer, en routine, les institutions de santé à partir de cette base médico-économiques afin de mieux comprendre et d'améliorer la prise en charge des patients.

Annexes

Annexe 1 Sélection des catégories infections d'intérêt avec leurs codes CIM-10

Site d'infection	Codes CIM-10 associés
Bactériémie seule	A40%, A41%, R57.2, R65.0, R65.1
Infections du cœur et 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
Infections digestives et abdominales	A04.0-A04.8, K35%, 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%, K63.0, K65%, K67.0, K67.1, K75.0, K80.0, K80.1, K80.3, K80.4, K81.0, K81.8, K81.9, K83%, D73.3
Infections 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%, N70.0, N70.9, N73.0, N73.2, N73.3, N73.5, N75.1, N76.0, N76.2, N76.4
Infections durant la grossesse	O23%, 041.1, O85, O86, O86.0, O86.1, O86.2, O86.3, O86.8, O88.3, O91.1
Infections du nouveau-né	P00.2, P23.2-P23.8, P36%, P39.0-P39.4
Infection sur matériel	T80.2, T81.1, T81.4, T82.6, T82.7, T83.5, T83.6, T84.5-T84.7, T85.7, T85.8
Infections ostéo-articulaires	M00%, M01.3%, M01.8%, M46.2— M46.5, M49.1-M49.3, M86.0-M86.2, M86.8%, M86.9%, Z76.800
Infection de l'œil	H13.1, H13.2, H15, H15.0, H15.1, H16%, H30%
Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL)	H60, H60.0, H60.1, H60.3, H62, H62.0, H66, H66.0, H66.4, H67.0, H67.8, H68, H68.0, H70, H70.0, H70.2, H70.9, J01-J06%, J36, J39.0, J39.1, K12.2
Infections des voies respiratoires basses	J13-J16%, J17.0, J17.8, J18%, J20%, J22, J85.0, J85.1, J85.2, J90
Infections de la peau et des parties molles	A46, A48.0, J34.0, L02-L04%, L05.0, L08.8, L08.9, L73.2, L88, L89%, L97, M60, M60.0%, M65.0%, M71.0%, M71.1%, M726%, R02, T31%, T793
Infection du système nerveux	G00%, G01, G03.9, G04.2, G05.0, G06%, G07, A39.0

Annexe 2 Sélection des germes d'intérêt et de leurs codes CIM-10

Bactéries	Codes CIM-10 associés
Streptococcus	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
imprécis	A40.8, A40.9, A49.1, B95.5, G00.2, J20.2, M00.2-M00.29, P36.1-P36.19
Staphylococcus	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, U82.100 ^d , U82.10+0, U82.18, U82.180, U82.18+0
<i>Staphylococcus aureus</i>	A41.0, B95.6, P36.2-P36.29, U82.10 ^d , U82.100 ^d , U82.10+1
Autres	A41.1, B95.7
Imprécis	A41.2, A49.0, B95.8, G00.3, J15.2, M00.0-M00.09, P23.2, P36.3-P36.39, U82.18, U82.180, U82.18+0
Enterobacteriaceae	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
Imprécis	M492-M49.9
Autres bactéries 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

Annexe 3 Résistances aux antibiotiques et les codes CIM-10 associés.

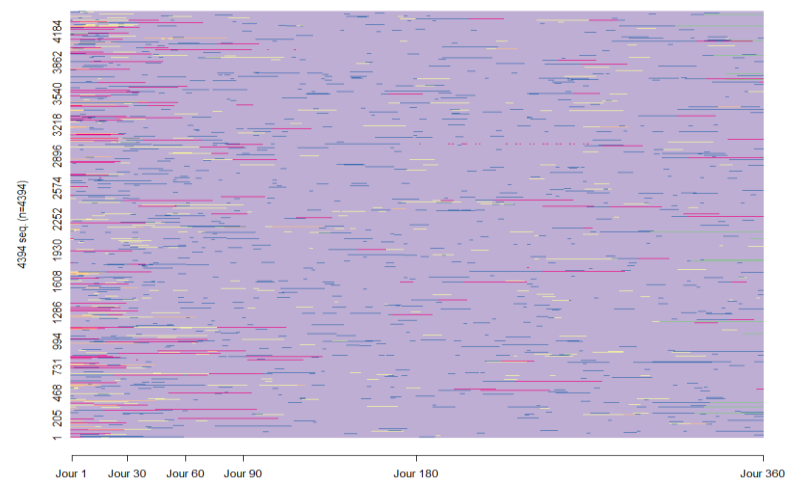
Résistance	Codes CIM-10 associés
Pénicilline	U82.0, U82.0+0, U82.00
Methicilline	U82.1-U82.18, U82.100, U82.10+0, U82.180 ^e , U82.18+0
Productrices de bêta-lactamases à spectre élargi	U82.2, U82.20, U82.2+0
Autres résistances aux β -lactamines	U82.8, U82.80, U82.8+0, U82.9, U82.9+0, U82.90
Vancomycine et associés	U83.0, U83.00, U83.0+0 ^e , U83.1, U83.10 ^e , U83.1+0
Quinolone	U83.2, U83.20, U83.2+0
Multiples antibiotiques	U83.7, U83.78, U83.780 ^e , U83.78+0 ^e
Bactéries hautement résistantes émergentes	U83.70, U83.700, U83.70+0
BMR (Bactérie Multirésistante)	U83.71, U83.710, U83.71+0
Autres et non spécifiés	U83.8, U83.80, U83.8+0, U83.9, U83.90, U83.9+0

Annexe 4 Analyse de sensibilité : Estimation du coût additionnel de l'antibiorésistance et du nombre de journées supplémentaires par régression linéaire et appariement 1 à 5 témoins par cas.

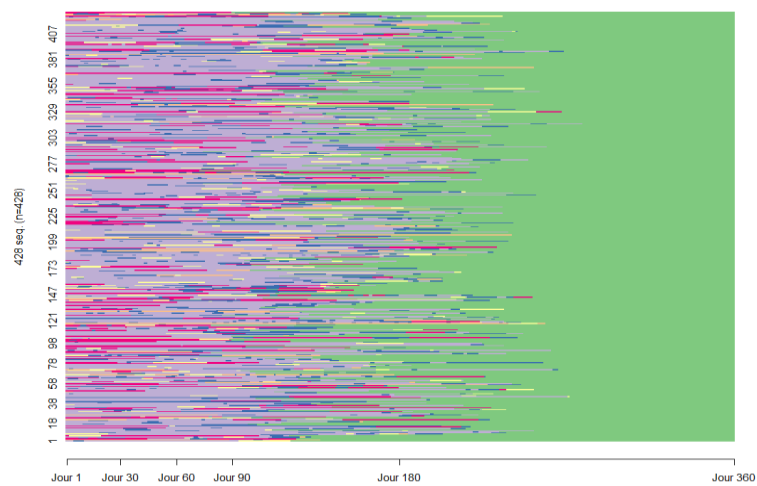
	Régression linéaire		Appariement avec 1 à 5 témoins par cas		
	Coût additionnel de l'antibiorésistance (moyenne ± écart-type)	Journées supplémentaires (moyenne ± écart-type)	Coût additionnel de l'antibiorésistance (moyenne ± écart-type)	Journées supplémentaires (moyenne ± écart-type)	Nombre de témoins, (moyenne ± écart-type)
Infections génito-urinaires	691 ± 29	0,9 ± 0,1	680 ± 5 355	0,9 ± 11	4,3 ± 1,1
Infection sur matériels	1 025 ± 138	2,0 ± 0,2	984 ± 11 081	1,9 ± 17	3,2 ± 1,2
Infections de la peau et des parties molles	1 111 ± 144	1,6 ± 0,2	1 029 ± 9 119	1,7 ± 15	2,7 ± 1,3
Infections des voies respiratoires basses	1 473 ± 231	2,5 ± 0,3	1 648 ± 16 840	2,7 ± 19	3,4 ± 1,5
Bactériémie seule	2 436 ± 431	2,2 ± 0,3	2 601 ± 20 499	2,5 ± 21	3,7 ± 1,3
Infections digestives et abdominales	1 548 ± 170	2,0 ± 0,2	1 360 ± 10 346	1,8 ± 13	3,7 ± 1,3
Infections ostéo-articulaires	1 920 ± 144	1,7 ± 0,3	1 862 ± 5 880	1,5 ± 14	2,9 ± 1,2
Autres	2 705 ± 191	3,6 ± 0,3	2 575 ± 15 064	3,6 ± 20	4,1 ± 1,4

Annexe 5 Représentation en tapis des 5 trajectoires de soins des patients avec antibiorésistance issues de l'analyse de séquence

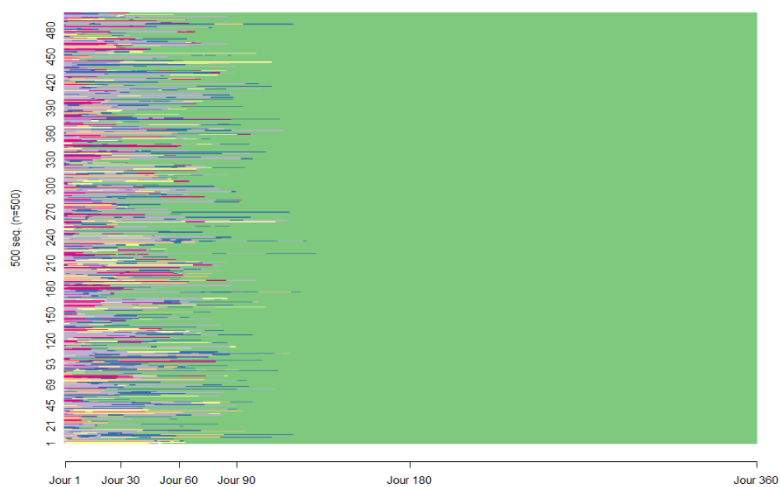
Post-hospitalisation principalement à domicile



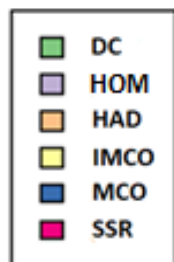
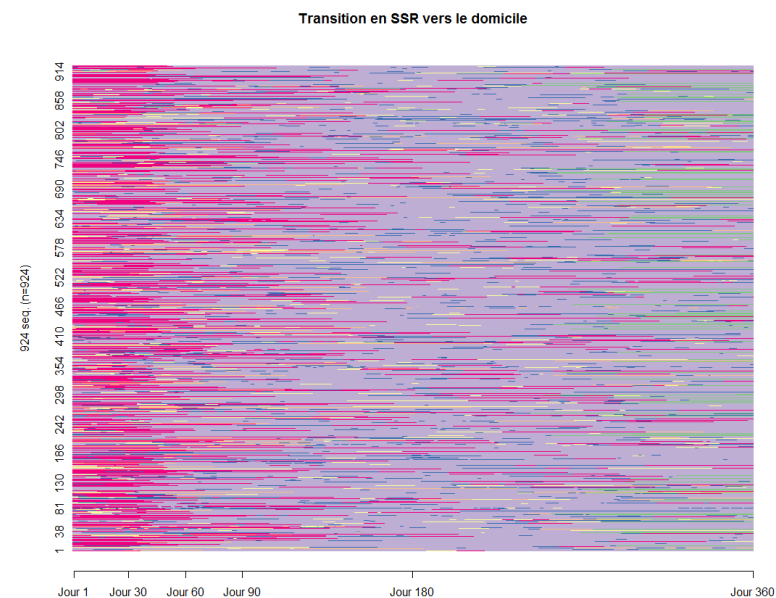
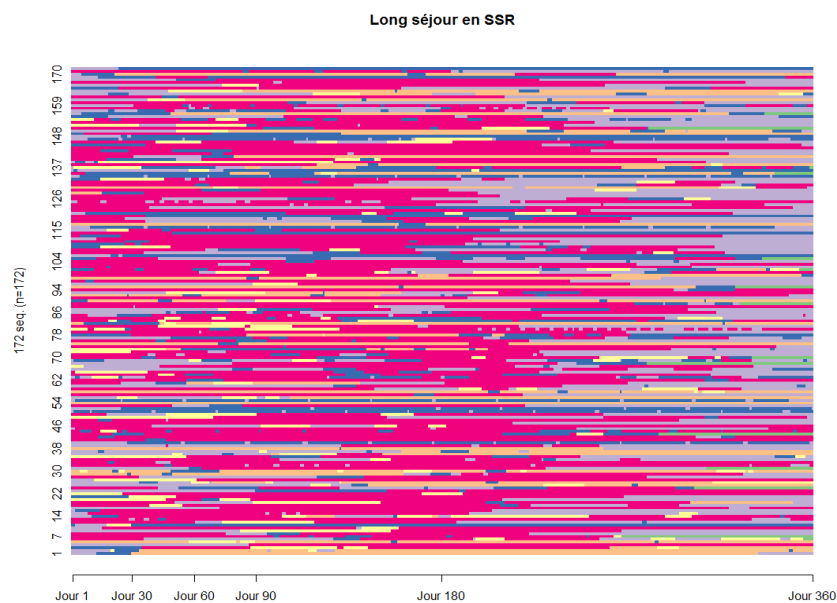
Décès tardif



Décès précoce



Annexe 5 (suite) Représentation en tapis des 5 trajectoires de soins des patients avec antibiorésistance issues de l'analyse de séquence



Note : DC : décès ; HOM : à domicile ; HAD : Hospitalisation à domicile ; MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique ; IMCO : hospitalisation en MCO avec un diagnostic principal infectieux ; SSR : Soin de suite et réhabilitation

Annexe 6 : Nombre de patients sans hospitalisation pour chaque secteur d'activité hospitalière, chez les patients avec antibiorésistances (cas) et sans antibiorésistance (témoins)

	Toutes hospitalisations		MCO		IMCO		SSR		HAD	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Génito-urinaire	2 669 (38,8)	15 068 (44,0)	3 312 (48,2)	17 597 (51,4)	5 649 (82,1)	30 165 (88,1)	5 905 (85,9)	29 463 (86,1)	6 612 (96,2)	33 679 (98,4)
Ostéo-articulaire	363 (26,8)	1410 (30,2)	635 (46,0)	2 284 (48,9)	1 019 (75,3)	3 573 (76,4)	849 (62,8)	3 101 (66,3)	1 218 (90,0)	4 381 (93,7)
Digestive et abdominale	554 (46,9)	3575 (29,2)	637 (53,9)	4 151 (57,2)	966 (81,7)	6 113 (84,2)	1 065 (90,1)	6 680 (92,0)	1 146 (97,0)	7 155 (98,5)
Peau et partie molle	487 (47,3)	2661 (53,4)	598 (58,1)	3 119 (62,6)	846 (82,1)	4 241 (85,1)	921 (89,4)	4 484 (90,0)	967 (93,9)	4 793 (96,2)
Voies respiratoires basses	233 (27,5)	3 016 (35,7)	351 (41,5)	3 831 (45,3)	651 (75,0)	6 948 (82,2)	658 (77,8)	6 958 (82,3)	793 (93,7)	8 183 (96,8)
Cœur et médiastin	392 (10,2)	1 966 (11,8)	86 (21,9)	555 (28,2)	236 (60,2)	1 223 (62,2)	278 (70,9)	1 304 (66,3)	309 (78,8)	1 705 (86,7)

Annexe 7 : Résultats des 5 analyses de sensibilité multivariées du modèle de Poisson zéro-inflaté pour l'interaction antibiorésistance et catégorie d'infections, exprimés en nombre de journées supplémentaires

Catégorie d'infections	Toutes activités	MCO	IMCO	SSR	HAD
Génito-urinaire	1,2 [0,9 ; 1,5]	0,1 [-0,0 ; 0,3]	0,8 [0,7 ; 0,9]	-0,7 [-1,1 ; -0,3]	0,6 [0,5 ; 0,8]
Ostéo-articulaire	2,2 [0,9 ; 3,5]	0,0 [-0,2 ; 0,3]	0,4 [0,1 ; 0,8]	-0,2 [-1,7 ; 1,3]	1,7 [1,0 ; 2,3]
Digestive et abdominale	2,0 [1,4 ; 2,7]	-0,0 [-0,3;0,3]	0,8 [0,5 ; 1,1]	-0,7 [-1,5 ; 0,1]	0,9 [0,4 ; 1,6]
Peau et partie molle	2,7 [1,7; 3,6]	1,1 [0,7;1,5]	0,7 [0,3 ; 1,1]	-0,8 [-2,0 ; 0,4]	0,7 [-0,2 ; 1,6]
Voies respiratoires basses	2,8 [1,7; 3,6]	-0,0 [-0,5;0,4]	1,0 [0,6 ; 1,4]	0,0 [-0,9 ; 0,9]	0,9 [0,4 ; 1,4]
Cœur et médiastin	-2,2 [-4,1 ; - 0,3]	-1,7 [-2,3;-1,1]	0,2 [-0,6;0,9]	-0,7 [-2,4; 1,0]	0,8 [0,0 ; 1,5]

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Qu'est-ce que la résistance aux antimicrobiens? [Internet]. WHO. [cited 2019 Sep 17]. Available from: <http://www.who.int/features/qa/75/fr/>
2. Davison HC, Woolhouse MEJ, Low JC. What is antibiotic resistance and how can we measure it? *Trends Microbiol.* 2000;8:554–9.
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet Lond Engl.* 2005;365:579–87.
4. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:514–7.
5. Bien utiliser les antibiotiques — ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Sep 17]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0#paragraph_21515](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0#paragraph_21515)
6. Laxminarayan R, Duse A, Watal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057–98.
7. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. :105.
8. Yoshikawa TT. Antimicrobial Resistance and Aging: Beginning of the End of the Antibiotic Era? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:226–9.
9. 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.
10. Center for Disease Control and Prevention. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013 [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
11. Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance [Internet]. 2014 [cited 2017 May 17]. Available from: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html
12. Tacconelli E, Magrini N. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS. 2017;7.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (2018) Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet). Stockholm, Sweden: ECDC. :108.

14. Arnaud I. Surveillance du réseau de surveillance des bactéries multi- résistantes aux antibiotiques (BMR) de 2012 à 2016. 2018;4.
15. 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:e144.
16. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:123–40.
17. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
18. 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;5:56.
19. Leistner R, Bloch A, Sakellariou C, Gastmeier P, Schwab F. Costs and length of stay associated with extended-spectrum β -lactamase production in cases of *Escherichia coli* bloodstream infection. *J Glob Antimicrob Resist.* 2014;2:107–9.
20. 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.
21. Wu M, Li X. Chapter 87 - *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In: Tang Y-W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, editors. *Mol Med Microbiol Second Ed.* Boston: Academic Press; 2015. p. 1547–64.
22. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, et al. Costs of Healthcare- and Community-Associated Infections With Antimicrobial-Resistant Versus Antimicrobial-Susceptible Organisms. *Clin Infect Dis.* 2012;55:807–15.
23. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med.* 2014;9:232–8.
24. Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Eurosurveillance.* 2016;21:30319.
25. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection.* 2011;39:141–7.
26. Branch-Elliman W, Lee GM, Golen TH, Gold HS, Baldini LM, Wright SB. Health and Economic Burden of Post-Partum *Staphylococcus aureus* Breast Abscess. *PLOS ONE.* 2013;8:e73155.
27. Campbell RS, Emons MF, Mardekian J, Girgenti D, Gaffney M, Yu H. Adverse Clinical Outcomes and Resource Utilization Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-

- Sensitive *Staphylococcus aureus* Infections after Elective Surgery. *Surg Infect*. 2015;16:543–52.
28. Nelson RE, Samore MH, Jones M, Greene T, Stevens VW, Liu C-F, et al. Reducing Time-dependent Bias in Estimates of the Attributable Cost of Health Care-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Comparison of Three Estimation Strategies. *Med Care*. 2015;53:827–34.
29. The KIND Study group (Korea Infectious Diseases Study group), Kim C-J, Kim H-B, Oh M, Kim Y, Kim A, et al. The burden of nosocomial staphylococcus aureus bloodstream infection in South Korea: a prospective hospital-based nationwide study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:590.
30. Lee BY, Singh A, David MZ, Bartsch SM, Slayton RB, Huang SS, et al. The economic burden of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19:528–36.
31. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of Endemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Cost-Benefit Analysis in an Intensive Care Unit. *JAMA*. 1999;282:1745–51.
32. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:603–61.
33. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:1307–12.
34. Grayson ML, Jarvie LJ, Martin R, Johnson PDR, Jodoin ME, McMullan C, et al. Significant reductions in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and clinical isolates associated with a multisite, hand hygiene culture-change program and subsequent successful statewide roll-out. *Med J Aust*. 2008;188:633–40.
35. Touraine M. Tackling antimicrobial resistance in France. *The Lancet*. 2016;387:2177–9.
36. Carlet J, LE COZ P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. :150.
37. Roope LSJ, Smith RD, Pouwels KB, Buchanan J, Abel L, Eibich P, et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. *Science*. 2019;364:eaau4679.
38. François P, Bertrand D, Beden C, Fauconnier J, Olive F. Évaluation du taux de réadmissions précoces comme indicateur de la qualité des soins à l'hôpital. *Rev Epidemiologie Santé Publique*. 2008;49:183.
39. Ashton CM, Del Junco DJ, Soucek J, Wray NP, Mansyur CL. The association between the quality of inpatient care and early readmission: a meta-analysis of the evidence. *Med Care*. 1997;35:1044–59.
40. Coast J, Smith RD, Millar MR. Superbugs: Should antimicrobial resistance be included as a cost in economic evaluation? *Health Econ*. 1996;5:217–26.

41. Howard DH, Scott RD. The Economic Burden of Drug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S283–6.
42. Eggleston K, Zhang R, Zeckhauser RJ. The Global Challenge of Antimicrobial Resistance: Insights from Economic Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7:3141–9.
43. Horowitz JB, Moehring HB. How property rights and patents affect antibiotic resistance. *Health Econ*. 2004;13:575–83.
44. Coast J, Smith RD, Millar MR. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Soc Sci Med*. 1998;46:29–38.
45. Woolhouse M, Farrar J. Policy: An intergovernmental panel on antimicrobial resistance. *Nat News*. 2014;509:555.
46. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013;346:f1493.
47. Clabaugh G, Ward MM. Cost-of-illness studies in the United States: a systematic review of methodologies used for direct cost. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;11:13–21.
48. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20:327–37.
49. New report shows stark effect of antibiotic resistance [Internet]. GOV.UK. [cited 2019 Aug 10]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/new-report-shows-stark-effect-of-antibiotic-resistance>
50. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:751–63.
51. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1162–71.
52. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1418–23.
53. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146–55.
54. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and Economic Outcomes of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Arch Intern Med*. 2002;162:2223–8.
55. Frasca D, Dahyotfizelier C, Mimoz O. La colistine en réanimation. *Réanimation*. 2008;17:251–8.
56. Phe K, Johnson ML, Palmer HR, Tam VH. Validation of a Model To Predict the Risk of Nephrotoxicity in Patients Receiving Colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6946–8.

57. Cock ED, Sorensen S, Levrat F, Besnier J-M, Dupon M, Guery B, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2009;39:330–40. /data/revues/0399077X/v39i5/S0399077X09000274/.
58. Hübner C, Hübner N-O, Hopert K, Maletzki S, Flessa S. Analysis of MRSA-attributed costs of hospitalized patients in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1817–22.
59. Joo E-J, Peck KR, Ha YE, Kim Y-S, Song Y-G, Lee S-S, et al. Impact of acute kidney injury on mortality and medical costs in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective, multicentre observational study. *J Hosp Infect*. 2013;83:300–6.
60. Macedo-Viñas M, De Angelis G, Rohner P, Safran E, Stewardson A, Fankhauser C, et al. Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at a Swiss University hospital: excess length of stay and costs. *J Hosp Infect*. 2013;84:132–7.
61. Nelson RE, Jones M, Liu C-F, Samore MH, Evans ME, Stevens VW, et al. The Impact of Healthcare-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections on Postdischarge Health Care Costs and Utilization across Multiple Health Care Systems. *Health Serv Res*. 2018;53 Suppl 3:5419–37.
62. Thampi N, Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, et al. Multicenter study of health care cost of patients admitted to hospital with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Impact of length of stay and intensity of care. *Am J Infect Control*. 2015;43:739–44.
63. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:408–11.
64. Pau CKY, Ma FFT, Ip M, You JHS. Characteristics and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in Hong Kong. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;47:283–8.
65. Sozen H, Caylak S, Cetinkaya M, Citil BE, Sahin C, Deliktas H, et al. Clinical and Economic Outcomes Associated with Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum Beta-lactamase Producing Bacteria in a Tertiary Care Hospital. *Stud Ethno-Med*. 2015;9:173–9.
66. Leistner R, Gürntke S, Sakellariou C, Denkel LA, Bloch A, Gastmeier P, et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection*. 2014;42:991–7.
67. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2015;38:32–5.
68. Vasudevan A, Memon BI, Mukhopadhyay A, Li J, Tambyah PA. The costs of nosocomial resistant gram negative intensive care unit infections among patients with the systemic inflammatory response syndrome- a propensity matched case control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:3.
69. Cheah ALY, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19:E181-189.

70. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, Snow G, Dascomb KK, Asch J, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: different patterns in patients with acute myelogenous and acute lymphoblastic leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:47–53.
71. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:XX.
72. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection*. 2011;39:141.
73. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;42 Suppl 2:S82-89.
74. Larson E. Factors associated with variation in estimates of the cost of resistant infections. *Med Care*. 2010;48:767–75.
75. Wozniak TM, Barnsbee L, Lee XJ, Pacella RE. Using the best available data to estimate the cost of antimicrobial resistance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:26.
76. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The Impact of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* Bacteremia on Patient Outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges. *Infect Control Amp Hosp Epidemiol*. 2005;26:166–74.
77. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1175–84.
78. Webb M, Riley LW, Roberts RB. Cost of hospitalization for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection and colonization. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;33:445–52.
79. Chandy SJ, Naik GS, Balaji V, Jeyaseelan V, Thomas K, Lundborg CS. High cost burden and health consequences of antibiotic resistance: the price to pay. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:1096–102.
80. Andreassen AES, Jacobsen CM, de Blasio B, White R, Kristiansen IS, Elstrøm P. The impact of methicillin-resistant *S. aureus* on length of stay, readmissions and costs: a register based case-control study of patients hospitalized in Norway. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:74.
81. Resch A, Wilke M, Fink C. The cost of resistance: incremental cost of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in German hospitals. *Eur J Health Econ*. 2009;10:287–97.

82. Thorpe KE, Joski P, Johnston KJ. Antibiotic-Resistant Infection Treatment Costs Have Doubled Since 2002, Now Exceeding \$2 Billion Annually. *Health Aff Proj Hope*. 2018;37:662–9.
83. European Centre for Disease prevention and Control/European Medicines Agencies (ECDPC/EMA) ECDC/EMA Joint Technical report. Stockholm: ECDPC/EMA; 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. [Internet]. [cited 2017 Oct 18]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
84. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27:1610–9.
85. Gavaldà L, Masuet C, Beltran J, Garcia M, Garcia D, Sirvent JM, et al. Comparative cost of selective screening to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), compared with the attributable costs of MRSA infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:1264–6.
86. The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:106–8.
87. Smith R, editor. Interventions against antimicrobial resistance: a review of the literature and exploration of modelling cost-effectiveness ; a report prepared for the Global Forum for Health Research ; [helping correct the 10/90 gap]. Repr. of ed. 2001. Geneva: Global Forum for Health Research; 2003.
88. Larsson S, Prioux M, Fasth T, Ternhag A, Struwe J, Dohnhammar U, et al. A microsimulation model projecting the health care costs for resistance to antibacterial drugs in Sweden. *Eur J Public Health*. 2019;29:392–6.
89. Taylor, Jirka, Marco Hafner, Erez Yerushalmi, Richard Smith, Jacopo Bellasio, Raffaele Vardavas, Teresa Bienkowska-Gibbs, and Jennifer Rubin, Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: Model and Results. The Wellcome Trust, 2014. https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html.
90. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 10];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127510/>
91. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». 2016-1871 Dec 26, 2016.
92. 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 Suppl 4:S149–67.

93. Intégration des causes de décès dans le SNDS | SNDS [Internet]. [cited 2019 Aug 5]. Available from: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Actualites/Actu-12>
94. Domin J-P. Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI): De l'indicateur de comptabilité hospitalière au mode de tarification (1982-2012). *Hist Médecine Santé*. 2013;69–87.
95. ATIH. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE DE PRODUCTION DU RECUEIL D'INFORMATIONS MÉDICALISÉES EN PSYCHIATRIE [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 29]. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3519/guide_methodo_psy_2019_version_bo_surlignee.pdf
96. ATIH. Analyse de l'activité hospitalière régionale 2015 [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3175/analyse_activite_hosp_regionale_2015.pdf
97. ATIH. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE DE PRODUCTION DES RECUEILS D'INFORMATIONS STANDARDISÉS DE L'HOSPITALISATION À DOMICILE [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 5]. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2417/guide_methodologique_had_version_provisoire_2014_2_0.pdf
98. ATIH. Plaquette de présentation ENC [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 5]. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3142/plaquette_atih_etudes_de_couts_juillet_2018.pdf
99. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Manuel des groupes homogènes de malades, 11ème version de la classification, 6ème révision (11g) [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 1]. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2708/volume_1.pdf
100. ATIH. Manuel des GHM — Version n° 11f–2014 [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2430/vol1an4.pdf>
101. World Health Organization. CUMULATIVE OFFICIAL UPDATES TO ICD-10 [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 5]. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/updates/icd10cumulativeupdates19962013vol1.pdf?ua=1>
102. ATIH. Fascicule de codage pour le PMSI, Maladies infectieuses. [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 16]. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1288/fascicule_codage_mal_infect_2014.pdf
103. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567:305–7.
104. Harrington D, D'Agostino RB, Gatsonis C, Hogan JW, Hunter DJ, Normand S-LT, et al. New Guidelines for Statistical Reporting in the Journal. *N Engl J Med*. 2019;381:285–6.

105. Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433–7.
106. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20:973–80.
107. 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.
108. Chae J-W, Song CS, Kim H, Lee K-B, Seo B-S, Kim D-I. Prediction of mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis by Charlson Comorbidity Index using ICD-10 database. *Nephron Clin Pract*. 2011;117:c379-384.
109. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1075–9; discussion 1081-1090.
110. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43:1130–9.
111. Bannay A, Chaignot C, Blotière P, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54:188–94.
112. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173:676–82.
113. Polder JJ. Age-specific increases in health care costs. *Eur J Public Health*. 2002;12:57–62.
114. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:S27–36.
115. Muller LM a. J, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41:281–8.
116. Armenian, Haroutune, ed. *The Case-Control Method: Design and Applications*. New York: Oxford University Press, 2009. Oxford Scholarship Online, 2009. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195187113.001.0001.
117. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:166–74.
118. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1598–605.

119. Stewardson A, Fankhauser C, De Angelis G, Rohner P, Safran E, Schrenzel J, et al. Burden of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae determined using multistate modeling at a Swiss University Hospital and a nationwide predictive model. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:133–43.
120. Andreassen AES, Jacobsen CM, de Blasio B, White R, Kristiansen IS, Elstrøm P. The impact of methicillin-resistant *S. aureus* on length of stay, readmissions and costs: a register based case-control study of patients hospitalized in Norway. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 23];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501579/>
121. 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.
122. Macedo-Viñas M, Angelis GD, Rohner P, Safran E, Stewardson A, Fankhauser C, et al. Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at a Swiss University hospital: excess length of stay and costs. *J Hosp Infect*. 2013;84:132–7.
123. Kaier K, Frank U. In Search of Useful Methods for Measuring Health and Economic Consequences of Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1220–2.
124. Wassenberg MWM, Wit GA de, Hout BA van, Bonten MJM. Quantifying Cost-Effectiveness of Controlling Nosocomial Spread of Antibiotic-Resistant Bacteria: The Case of MRSA. *PLOS ONE*. 2010;5:e11562.
125. Linnemann CC, Moore P, Stanek JL, Pfaller MA. Reemergence of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital associated with changing staphylococcal strains. *Am J Med*. 1991;91:238S-244S.
126. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sgaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:465–71.
127. Mostofsky E, Lipsitch M, Regev-Yochay G. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* replacing methicillin-susceptible *S. aureus*? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2199–214.
128. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:860–8.
129. Uhart M, Blein C, L’Azou M, Thomas L, Durand L. Costs of dengue in three French territories of the Americas: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Eur J Health Econ*. 2016;17:497–503.
130. Lacau St Guily J, Borget I, Vainchtock A, Rémy V, Takizawa C. Head and neck cancers in France: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Head Neck Oncol*. 2010;2:22.
131. Leblanc S, Blein C, Andremont A, Bandinelli P-A, Galvain T. Burden of *Clostridium difficile* Infections in French Hospitals in 2014 From the National Health Insurance Perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:906–11.

132. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20:327–37.
133. Burnham JP, Kwon JH, Olsen MA, Babcock HM, Kollef MH. Readmissions With Multidrug-Resistant Infection in Patients With Prior Multidrug Resistant Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:12–9.
134. Quezada Joaquin NM, Diekema DJ, Perencevich EN, Bailey G, Winokur PL, Schweizer ML. Long-term risk for readmission, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, and death among MRSA-colonized veterans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1169–72.
135. Inagaki K, Lucar J, Blackshear C, Hobbs CV. Methicillin-susceptible and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Nationwide Estimates of 30-Day Readmission, In-hospital Mortality, Length of Stay, and Cost in the United States. *Clin Infect Dis*. XX:XX.
136. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Demography and burden of care associated with patients readmitted for urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48:517–24.
137. Messina JA, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. Hospital Readmissions in Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:281–8.
138. Sentís A, González C, Montero M, Herranz M, Hidalgo C, Campà C, et al. Risk of hospital readmission and associated factors after a positive sample for a multidrug-resistant microorganism. *Eur J Public Health*. 2018;cky262.
139. Emerson CB, Eyzaguirre LM, Albrecht JS, Comer AC, Harris AD, Furuno JP. Healthcare-Associated Infection and Hospital Readmission. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2012;33:539–44.
140. Yaw LK, Robinson JO, Ho KM. A comparison of long-term outcomes after methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:967–75.
141. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. 30-day readmission, antibiotics costs and costs of delay to adequate treatment of Enterobacteriaceae UTI, pneumonia, and sepsis: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:1.
142. Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maalood L, Khatib R. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Compliance with Standard Treatment, Long-term Outcome and Predictors of Relapse. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:782–9.
143. Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, Schmader KE, Choi Y, Sloane R, et al. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. *PloS One*. 2009;4:e8305.
144. Micek ST, Kollef MH, Zilberberg MD, Zilberberg MD, Shorr AF. Risk factors for 30-day readmission among patients with culture-positive severe sepsis and septic shock: A retrospective cohort study. *J Hosp Med*. 2015;10:678–85.

145. Moore AJ, Blom AW, Whitehouse MR, Gooberman-Hill R. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery. *BMJ Open*. 2015;5:e009495.
146. Lim SY, Pannikath D, Nugent K. A retrospective study of septic arthritis in a tertiary hospital in West Texas with high rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Rheumatol Int*. 2015;35:1251–6.
147. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:183–9.
148. Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, Nilsson K. Patients' experiences of acquiring a deep surgical site infection: An interview study. *Am J Infect Control*. 2010;38:711–7.
149. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: *Br J Gen Pract*. 2006;7.
150. Alam MF, Cohen D, Butler C, Dunstan F, Roberts Z, Hillier S, et al. The additional costs of antibiotics and re-consultations for antibiotic-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections managed in general practice. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:255–7.
151. Thorpe KE, Joski P, Johnston KJ. Antibiotic-Resistant Infection Treatment Costs Have Doubled Since 2002, Now Exceeding \$2 Billion Annually. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37:662–9.
152. Brzinsky-Fay C, Kohler U, Luniak M. Sequence Analysis with Stata. *Stata J Promot Commun Stat Stata*. 2006;6:435–60.
153. Gabadinho A, Ritschard G, Müller NS, Studer M. Analyzing and Visualizing State Sequences in R with TraMineR. *J Stat Softw*. 2011;40:1–37.
154. Le Meur N, Vigneau C, Lefort M, Lebbah S, Jais J-P, Daugas E, et al. Categorical state sequence analysis and regression tree to identify determinants of care trajectory in chronic disease: Example of end-stage renal disease. *Stat Methods Med Res*. 2019;28:1731–40.
155. Roux J, Grimaud O, Leray E. Use of state sequence analysis for care pathway analysis: The example of multiple sclerosis. *Stat Methods Med Res*. 2019;28:1651–63.
156. Abbott A, Forrest J. Optimal Matching Methods for Historical Sequences. *J Interdiscip Hist*. 1986;16:471.
157. Lesnard L, de Saint Pol T. Introduction aux méthodes d'appariement optimal (Optimal Matching Analysis). *Bull Sociol Methodol Méthodologie Sociol*. 2006;90:5–25.
158. Sankoff D, Kruskal JB, Laboratories B, Hill M. An Overview of Sequence Comparison: Time Warps, String Edits, and Macromolecules. *SIAM Rev*. 1983;38.

159. Hoebert JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Reimbursement Restriction and Moderate Decrease in Benzodiazepine Use in General Practice. *Ann Fam Med*. 2012;10:42–9.
160. Lebarbier E, Mary-Huard T. Classification non supervisée. :51.
161. Studer M. WeightedCluster Library Manual: A practical guide to creating typologies of trajectories in the social sciences with R. :34.
162. Rousseeuw PJ. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J Comput Appl Math*. 1987;20:53–65.
163. Lovmar L, Ahlford A, Jonsson M, Syvänen A-C. Silhouette scores for assessment of SNP genotype clusters. *BMC Genomics*. 2005;6:35.
164. Blundell R, Dias MC. Alternative Approaches to Evaluation in Empirical Microeconomics. *J Hum Resour*. 2009;44:565–640.
165. Angrist JD, Pischke J-S. Mostly Harmless Econometrics: An Empiricist’s Companion. Princeton University Press; 2008.
166. Ashenfelter O, Card D. Using the Longitudinal Structure of Earnings to Estimate the Effect of Training Programs. *Rev Econ Stat*. 1985;67:648–60.
167. Abadie A. Semiparametric Difference-in-Differences Estimators. *Rev Econ Stud*. 2005;72:1–19.
168. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biom* 73 13-22. 1986;10.
169. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France: analyse des données médico-administratives, PMSI 2008. *Bull Epidémiologique Hebd*. 2013;4–5.
170. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88:53–60.
171. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:27–35.
172. Décret n° 2018-125 du 21 février 2018 relatif au cadre d’expérimentations pour l’innovation dans le système de santé prévu à l’article L. 162-31-1 du code de la sécurité sociale. 2018-125 Feb 21, 2018.
173. Hussey PS, Ridgely MS, Rosenthal MB. The PROMETHEUS Bundled Payment Experiment: Slow Start Shows Problems In Implementing New Payment Models. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30:2116–24.
174. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), HHS. Medicare Program; Comprehensive Care for Joint Replacement Payment Model for Acute Care Hospitals

Furnishing Lower Extremity Joint Replacement Services. Final rule. Fed Regist. 2015;80:73273–554.

175. Buntin MB, Zaslavsky AM. Too much ado about two-part models and transformation? Comparing methods of modeling Medicare expenditures. *J Health Econ.* 2004;23:525–42.

176. Manning WG, Mullahy J. Estimating log models: to transform or not to transform? *J Health Econ.* 2001;20:461–94.

177. Beyene J, Moineddin R. Methods for confidence interval estimation of a ratio parameter with application to location quotients. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:32.

178. Albrecht JS, Slejko JF, Stein DM, Smith GS. Treatment Charges for Traumatic Brain Injury Among Older Adults at a Trauma Center. *J Head Trauma Rehabil.* 2017;32:E45–53.

179. Griswold M, Lipscomb J. Analyzing Health Care Costs: A Comparison of Statistical Methods Motivated by Medicare Colorectal Cancer Charges. *Biostat* 2004;1:1–23. :23.

180. Haute Autorité de Santé. Algorithmme d'aide à la décision d'orientation des patients en HAD. *Rapp D'ÉVALUATION.* 2017;148.

181. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, et al. 2018 IDSA Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. :35.

182. Muldoon EG, Switkowski K, Tice A, Snyderman DR, Allison GM. A national survey of infectious disease practitioners on their use of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). *Infect Dis.* 2015;47:39–45.

183. Paladino JA, Poretz D. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Today. *Clin Infect Dis.* 2010;51:S198–208.

184. Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:473–8.

185. Bernard L, El-hajj, Pron B, Lotthé A, Gleizes V, Signoret F, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:445–51.

186. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements d'hospitalisation à domicile (HAD), France, mai-juin 2012 [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 26]. Available from: http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/enp/2012/ENP_rapportHAD.pdf

187. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1651–71.

188. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MÁ, Muñoz P, García-Leoni ME, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment (OPAT) for Infective Endocarditis: a Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;
189. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–128.
190. Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:243–8.
191. Gomila A, Shaw E, Carratalà J, Leibovici L, Tebé C, Wiegand I, et al. Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalised patients with complicated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:111.
192. Bischoff S, Walter T, Gerigk M, Ebert M, Vogelmann R. Empiric antibiotic therapy in urinary tract infection in patients with risk factors for antibiotic resistance in a German emergency department. *BMC Infect Dis.* 2018;18:56.
193. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999–1005.
194. Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in Gram-negative bacilli causing healthcare-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect.* 2010;76:324–7.
195. McHugh CG, Riley LW. Risk Factors and Costs Associated With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:425–30.
196. Fethke CC, Smith IM, Johnson N. “Risk” Factors Affecting Readmission of the Elderly into the Health Care System. *Med Care.* 1986;24:429–37.
197. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, et al. Risk Prediction Models for Hospital Readmission: A Systematic Review. *JAMA.* 2011;306:1688–98.
198. Strausbaugh LJ, Joseph CL. The Burden of Infection in Long-Term Care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:674–9.
199. O’Fallon E, Pop-Vicas A, D’Agata E. The Emerging Threat of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms in Long-Term Care Facilities. *J Gerontol Ser A.* 2009;64A:138–41.
200. Toubes E, Singh K, Yin D, Lyu R, Glick N, Russell L, et al. Risk Factors for Antibiotic-Resistant Infection and Treatment Outcomes among Hospitalized Patients Transferred from Long-Term Care Facilities: Does Antimicrobial Choice Make a Difference? *Clin Infect Dis.* 2003;36:724–30.

201. Hübner C, Flessa S. Reimbursement for Hospital-acquired Infections with Multidrug Resistant Organisms in German DRG System. *Econ Sociol.* 2016;9:111–8.
202. Lepelletier D, Ferréol S, Villers D, Richet H. Infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en réanimation médicale polyvalente : facteurs de risque, morbidité et impact économique. *Pathol Biol.* 2004;52:474–9.
203. Cour des comptes. Rapport public annuel 2019 de la cour des comptes : La politique de prévention des infections associées aux soins : une nouvelle étape à franchir [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/04-politique-prevention-infections-associees-soins-Tome-1.pdf>
204. Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. *Med Mal Infect.* 2016;46:200–6.
205. Haverkate MR, Derde LPG, Brun-Buisson C, Bonten MJM, Bootsma MCJ. Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. *Intensive Care Med.* 2014;40:564–71.
206. March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore DM, Böttcher A, Sleghel F, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:934–44.
207. Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1316–24.
208. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: A review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:7–16.
209. Mauro L. Dix ans d'hospitalisation à domicile (2006-2016). *Doss DREES.* 2017;21.
210. Léotoing L de, Barbier F, Dinh A, Breilh D, Chaize G, Vainchtock A, et al. French hospital discharge database (PMSI) and bacterial resistance: Is coding adapted to hospital epidemiology? *Médecine Mal Infect.* 2018;48:465–73.
211. Haley VB, Van Antwerpen C, Tserenpuntsag B, Gase KA, Hazamy P, Doughty D, et al. Use of administrative data in efficient auditing of hospital-acquired surgical site infections, New York State 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:565–71.
212. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, 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.
213. 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* [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 22];147. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518510/>
214. Shiell A, Gerard K, Donaldson C. Cost of illness studies: An aid to decision-making? *Health Policy.* 1987;8:317–23.

215. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ*. 2000;320:1335–1335.
216. Currie G. Are cost of injury studies useful? *Inj Prev*. 2000;6:175–6.
217. Drummond M. Cost-of-Illness Studies. *Pharmacoeconomics*. 1992;2:1–4.

Titre : Coût de l'antibiorésistance en France : évaluation à partir des bases de données médico-administratives

Mots clés : Résistance aux antibiotiques, SNDS, Économie de la santé, Infectiologie

Résumé : La résistance aux antibiotiques est considérée comme une menace majeure pour la santé publique mondiale. Le traitement des infections à germe résistant est plus difficile et conduit à des modifications de l'organisation des soins avec une augmentation des durées de séjour, de la morbidité et de la mortalité. L'évaluation du poids économique de la résistance aux antibiotiques pourrait éclairer les décideurs sur les priorités d'action à mener en termes de prévention, de recherche et de prise en charge. L'objectif général de cette thèse est d'évaluer l'impact économique de la résistance aux antibiotiques à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). L'utilisation du SNDS permet d'identifier de façon exhaustive les patients hospitalisés atteints d'une infection bactérienne, suivis ou non par les professionnels libéraux ou en structure adaptée. Le suivi des séjours hospitaliers avec les consultations en médecine de ville rend possible la reconstitution des parcours de soins et les coûts qui y sont associés. La population étudiée concerne l'ensemble des patients hospitalisés présentant une infection bactérienne aiguë (regroupé en 13 sites infectieux). Dans un premier travail, nous nous sommes intéressés au coût hospitalier, du point de vue du payeur. Une étude cas-témoins appariés a permis d'estimer un surcoût hospitalier attribuable à la résistance de 110 millions € en 2015 et une extrapolation conduit à un surcoût de 290 millions €. Dans un second temps, nous nous sommes concentrés sur les conséquences à 12 mois d'une hospitalisation à germe résistant au travers de quatre études : (1) Pour les patients ayant eu une infection à germe résistant, une analyse de séquence a permis d'identifier cinq parcours hospitaliers types. Les parcours hospitaliers les plus longs étaient observés suite à une infection ostéo-articulaire et une mortalité élevée concernait principalement les infections du cœur et du médiastin ou des voies respiratoires basses ; (2) La dépense ambulatoire étudiée par une approche de double différence a montré que la surconsommation attribuable à la résistance aux antibiotiques était faible et limitée au premier mois qui suit une hospitalisation ; (3) La consommation de ressources hospitalières mesurée par la durée d'hospitalisations (en jours) attribuable à l'antibiorésistance est augmentée pour deux secteurs : en séjours hospitaliers en soins de courte durée pour infection et en hospitalisation à domicile ; (4) le surcoût hospitalier attribuable à la résistance aux antibiotiques l'année qui suit l'hospitalisation initiale a été estimé à 618 € [IC95% 419 ; 817] par patient. À travers 5 indicateurs économiques, cette thèse a mis en évidence que l'antibiorésistance provoque un coût substantiel pour l'assurance maladie.

Title : Cost of antimicrobial resistance in France : assessment from the medical-administrative databases

Keywords : Antimicrobial resistance, Administrative medical databases, Health economics, Infectious disease, cost-of-illness

Abstract: Antimicrobial resistance (AMR) is a major threat to global public health, makes infections more difficult to treat, and potentially jeopardizes medical progress and innovation. AMR is also associated with higher morbidity and mortality. Assessing the economic burden of AMR could highlight priorities in prevention, research and management for decision-makers. The main objective of this Ph.D. dissertation is to assess the economic impact of AMR in France based on data from the National Health Data System (SNDS) database. SNDS contains patient-level medical data and inpatient and outpatient care costs reimbursed by national health insurance. We thus used SNDS to analyse care pathways and associated costs among a population that included all hospitalized patients with acute bacterial infection (classified into 13 infectious sites). First, we investigated the hospital cost from the payer's perspective. Through a matched case-control design, we estimated an additional hospital cost of €110 million caused by AMR in 2015, with an extrapolation showing that the overall cost could reach €290 million. Second, we focused on the effects at 12 months of hospitalization with AMR. In this context, four studies were developed. (1) For patients with resistant infections, a sequence analysis identified five distinct hospital pathways. Longest hospital stays were observed for bone and joint infections, whereas patients with heart and mediastinum infections or lower respiratory tract infections had higher mortality rates. (2) Ambulatory expenditure was studied using a difference-in-difference approach and we showed a low overconsumption due to AMR, limited to the first month following hospitalization. (3) Hospital resource consumption measured by duration of hospitalization due to AMR was increased in acute care hospital stays for infection and in hospitalization at home. (4) Additional hospital cost due to antibiotic resistance during the year following initial hospitalization was estimated at €618 [IC95% 419; 817] per patient. In conclusion, using five economic criteria this Ph.D dissertation has shown that AMR bears a substantial cost burden on the French public health insurance system.