

Université de Montréal

**Les admissions hospitalières pour les infections urinaires:
tendances temporelles, fardeau économique et facteurs
prédicateurs de mauvaise évolution des patients**

Par
Al'a Abdo

Département de Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.)

Avril, 2014

© Al'a Abdo, 2014

Ce mémoire intitulé:

Les admissions hospitalières pour les infections urinaires:
tendances temporelles, fardeau économique et facteurs prédictifs de mauvaise évolution des
patients

Présenté par:

Al'a Abdo

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dr. Diego Barrieras, Président

Dr. Pierre I. Karakiewicz, Directeur de recherche

Dr. Line Lebœuf, Membre du jury

Résumé

Introduction: Les infections urinaires (IU) sont les infections bactériennes les plus fréquentes chez les patients hospitalisés. Cette étude décrit les tendances temporelles d'admission et de mortalité liées aux hospitalisations pour les IU, ainsi que le fardeau économique associé. Les prédicteurs de mauvaise évolution clinique et de mortalité sont examinés par la suite.

Méthodes: Les données ont été extraites à partir de la base de données du NIS entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2010. 1,717,181 hospitalisations liées aux IU ont été retenues. L'incidence et la mortalité ont été calculées et stratifiées selon le sexe, l'âge et la présence de sepsis. Les frais médians et totaux pour les hospitalisations sont calculés et ajustés pour l'inflation. Finalement, les prédicteurs d'avoir un sepsis induit par les IU et de mortalité sont examinés avec une analyse par régression logistique multivariée.

Résultats: L'incidence globale d'hospitalisation et la mortalité associées aux IU voit une croissance annuel estimé (EAPC) de +4.764 et +4.610 respectivement ($p < 0.0001$). L'augmentation d'incidence est le plus marquée pour les patients âgés de 55 à 64 ans (EAPC = +7.805; $p < 0.0001$). Les frais médians par hospitalisation ont augmenté de \$10 313 en 1998 à \$21 049 en 2010 (EAPC +9.405; $p < 0.0001$). Les frais globaux pour les hospitalisations des IU ont augmenté de \$8.9 milliard en 1998 à \$33.7 milliard en 2010 (EAPC +0.251; $p < 0.0001$). Les patients âgés, de sexe masculin, de race afro-américaine, ainsi que les patients assurés par Medicaid ou ceux sans assurance, et les patients soignés à des centres non-académiques sont à risque plus important de mortalité ($p < 0.0001$).

Conclusion: L'incidence et la mortalité associées aux IU ont augmenté au cours de la dernière décennie. Les frais médians ajustés pour l'inflation ainsi que les frais globaux ont augmenté progressivement au cours de la période d'étude. Dans la cohorte étudiée, les patients âgés, de sexe masculin, de race afro-américaine, ainsi que les patients assurés par Medicaid ou ceux sans assurance, et les patients soignés à des centres non-académiques sont à risque plus important de mortalité. Ces données représentent des indicateurs de qualité de soins qui pourraient permettre d'adapter certaines politiques de soins de santé aux besoins des sous-populations plus vulnérables.

Mots-clés : Infections urinaires, sepsis, hospitalisation, coûts, mortalité

Abstract

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) are the most common bacterial infections in hospitalized patients. This study describes the temporal trends of admissions and mortality, as well as the economic burden of UTI-associated hospitalizations. Predictors of having severe disease as well as predictors of mortality were also examined.

Methods: Data were retrieved from the Nationwide Inpatient Sample between 1998 and 2010, yielding a weighted sample of 1,717,181 UTI-associated admissions. Incidence and mortality rates were calculated and stratified according to gender, age, and the presence of sepsis. The median and total charges of hospitalization were calculated and adjusted for inflation. Finally, predictors of UTI induced sepsis and mortality were examined using logistic regression models.

Results: The overall incidence and mortality of UTI-admissions has been increasing with an EAPC of +4.764 and +4.610 respectively ($p < 0.0001$). The increase of UTI-admissions is most remarkable for patients aged 55-64 years (EAPC = +7.805; $p < 0.0001$). Median cost per hospitalization has increased from \$10,313 in 1998 to \$21,049 (EAPC +9.405; $p < 0.0001$). Overall total inpatient yearly cost rose from \$8.9 billion in 1998 to \$33.7 billion in 2010 (EAPC +0.251; $p < 0.0001$). Increasing age, male gender, African-American race, patients with Medicaid or no insurance and those treated at non-academic centers are at increased risk of UTI-associated inpatient mortality ($p < 0.0001$).

Conclusion: The incidence and mortality of UTI-associated hospitalization has increased over the last decade. The inflation-adjusted median cost of UTI-hospitalization as well as the total overall annual associated cost have been steadily increasing. In these patients, male gender, African-American race, those with Medicaid or no insurance and those treated in non-academic hospitals represent attributes associated with higher risk of mortality. These findings represent candidate quality indicators to adapt health care policy for particularly vulnerable sub-populations.

Keywords : Urinary tract infection, sepsis, hospitalization, cost, mortality

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des abréviations.....	v
Liste des tableaux.....	vi
Remerciements.....	ix
INTRODUCTION	1
Revue de la littérature	2
Définitions et classification des IU	2
L'épidémiologie des infections urinaires	3
Pathogénèse des infections urinaires	4
Microbiologie.....	4
Facteurs de virulence bactériens	6
Sources d'infection	7
Facteurs de défense de l'hôte.....	9
L'aspect clinique des infections urinaires	10
La cystite.....	10
La pyélonéphrite	13
La prostatite	14
L'atteinte systémique et le sepsis	15
Les principes de base du traitement des infections urinaires.....	16
L'épidémiologie, la recherche populationnelle et la recherche sur la qualité des soins.....	17
Terminologie.....	17
La méthode quantitative de comparaison avec la régression logistique.....	20
Incidence et prévalence.....	21
Fardeau économique des soins de santé.....	23
Bases de donnée de l'étude.....	25

Les admissions hospitalières pour les infections urinaires: tendances temporelles, fardeau économique et facteurs prédictifs de mauvaise évolution des patients	27
Méthodes.....	27
Population de l'étude.....	27
Caractéristiques de base de la population de l'étude.....	28
Résultats recherchés.....	31
Analyses statistiques.....	31
RÉSULTATS.....	34
Données descriptives	34
Tendances temporelles d'incidence d'admissions, de mortalité et de coûts pour les hospitalisations des IU	34
Fardeau économique: frais médians et totaux.....	45
Facteurs prédictifs de sepsis.....	48
Facteurs prédictifs de mortalité.....	50
DISCUSSION.....	52
LIMITATIONS.....	56
CONCLUSIONS.....	57
Bibliographie.....	58

Liste des abréviations

ABAD:	Antibiothérapie à domicile
AHA:	American Hospital Association
AHRQ:	Agency for Healthcare Research & Quality
EAPC:	Changements annuels en pourcentage estimés
HCUP:	Health Cost and Utilisation Project
HHS:	United States Department of health and Human Services
IC:	Intervalle de confiance
ICD:	Classification internationale des maladies
ICD-9:	9 ^{ème} révision de la ICD
IU:	Infection urinaire
MODS:	Syndrome de dysfonction multi-organe
NIS:	Nationwide Inpatient Sample
OMS:	Organisme Mondial de Santé
PNA:	Pyélonéphrite aigue
QVLS:	Qualité de vie liée à la santé
SIRS:	Syndrome de réponse inflammatoire systémique

Liste des tableaux

Tableau 1 - Caractéristiques de base des patients

Tableau 2 - EAPC de l'incidence et de mortalité liés aux IU.

Tableau 3 - Fardeau économique: frais médians et totaux en dollars américains (ajustés pour l'inflation)

Tableau 4 - Facteurs prédictifs d'être admis avec sepsis

Tableau 5 - Facteurs prédictifs de mortalité secondaire aux IU

Liste des figures

Figure 1 - Sélection des patients, critères d'inclusion et d'exclusion

Figure 2 - Frais médians par admission pour IU en milliers de dollars US

Figure 3 - Frais totaux annuels pour les admissions pour IU en milliard de dollars US

Figure 4 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU

Figure 5 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU

Figure 6 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU stratifié par groupes d'âge

Figure 7 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU stratifié par groupes
d'âge

Figure 8 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU stratifié par sexe

Figure 9 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU stratifié par sexe

*À mes chers parents: les mots ne suffiront pour
exprimer ma reconnaissance de votre amour et
de tout ce que vous avez sacrifié pour mon
éducation; je n'aurais rien accompli sans votre
appui et encouragement.*

Remerciements

Je tiens à remercier Dr. Pierre I. Karakiewicz pour son mentorat inestimable.

À mes collègues au laboratoire et à l'hôpital, et à mes professeurs à l'Université de Montréal: je vous remercie pour m'avoir inspiré et pour votre appui.

INTRODUCTION

Les voies urinaires sont normalement stériles, c'est-à-dire sans croissance bactérienne. L'infection des voies urinaires (IU) est une réponse inflammatoire de l'urothélium souvent secondaire à un envahissement bactérien de ce dernier.(1) Cependant, les IU sont extrêmement prévalent, engendrant 7 millions de consultations annuelles en clinique externe aux États-Unis; en outre, les IU sont les infections nosocomiales les plus fréquentes avec approximativement 1 million de nouveaux cas acquis en milieu hospitalier chaque année aux États-Unis.(2)

L'objectif de cette étude est d'examiner les admissions pour les infections urinaires. L'étude à trois composantes. La première examine les changements dans l'incidence d'hospitalisation et la mortalité liées aux infections urinaires. La deuxième s'attarde au fardeau économique lié aux admissions pour les infections urinaires. La troisième met en évidence les facteurs prédicteurs d'avoir un sepsis et de mortalité.

Revue de la littérature

Définitions et classification des IU

La bactériurie dénote la présence de bactéries au niveau des urines. Elle peut être asymptomatique (comme dans le cas d'une bactériurie dépistée) ou symptomatique (comme dans le cas d'une IU). La pyurie se définit comme la présence de cellules inflammatoires dans l'urine, et dénote généralement un processus inflammatoire au niveau de l'arbre urinaire, qui peut être infectieux. Les IU se catégorisent en compliquées ou non-compliquées selon les facteurs reliés au patient. Notamment, les IU chez les patients hospitalisés, chez les hommes, chez les femmes enceintes, chez les patients ayant eu une instrumentation des voies urinaires et chez ceux portant une anomalie de l'arbre urinaire sont reconnues comme étant compliquées. Les IU sont également classifiées selon l'atteinte anatomique présumée en se basant sur l'histoire du patient.(1)

L'épidémiologie des infections urinaires

Chez la population dans la communauté, la bactériurie est très fréquente, 30 fois plus chez les femmes que chez les hommes, avec une prévalence allant jusqu'à 3.5% à l'échelle populationnelle, augmentant presque linéairement avec l'âge. Avant l'âge de 24 ans, 30% des femmes auront une IU, et pratiquement 50% de femmes auront une IU durant leur vie. En ce qui concerne les patients institutionnalisés, la bactériurie peut atteindre jusqu'à 24%. (49-51)

L'infection urinaire est l'infection bactérienne la plus fréquente chez les patients hospitalisés. Les IU représentent 40% de toutes les infections nosocomiales. L'utilisation de cathéters de drainage urinaire représente le facteur de risque le plus important, étant le facteur responsable dans 80% des IU acquise dans les milieux hospitaliers. L'incidence des IU augmente chez certaines populations, notamment: les femmes enceintes, les blessés médullaires, les patients atteints de sclérose en plaque et ceux atteints de VIH et de SIDA.(52-55) Parmi les facteurs de risque pour les IU reliés à l'utilisation de cathéters, on reconnaît les suivants: la cathétérisation pendant plus de 6 jours, la cathétérisation chez la femme, les comorbidités médicales, la malnutrition, l'insuffisance rénale, la surélévation des cathéters et du sac de drainage.(56)

La prostatite est le diagnostic urologique le plus fréquent chez les hommes âgés moins de 50 ans, tandis qu'elle occupe le troisième rang derrière l'hyperplasie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate chez les hommes âgés de plus de 50 ans. Selon certaines études, jusqu'à 35 à 50% des hommes seront atteints de prostatite au cours de leur vie.(57, 58) Cependant, la prostatite demeure une entité clinique difficile à diagnostiquer, à classer et à soigner.(59) Ainsi, la prévalence reportée dans certains pays diffère considérablement (12.2% en Nigeria, 6.6% au Canada, 2.7% au Singapour).(60-62)

Pathogénèse des infections urinaires

Microbiologie

Les microbes le plus souvent causant des IU sont les anaérobies facultatifs entériques. L'*Escherichia coli* (*E. coli*) est la bactérie la plus fréquemment impliquée, étant identifiée dans 85% des IU acquises en communauté et dans 50% de celles acquises en milieu hospitalier. Les autres bactéries responsables des IU acquises en communauté sont le *Proteus*, le *Klebsiella*, l'*Entérocoque faecalis* et le *Staphylocoque saprophyticus*.⁽³⁾ Les bactéries impliquées dans les IU nosocomiales sont le *E. coli*, le *Klebsiella*, l'*Enérobacter*, le *Citrobacter*, le *Serratia*, le *Pseudomonas aeruginosa*, le *Providencia*, l'*Entérocoque faecalis* et le *Staphylocoque épidermidis*. Les patients avec sondes à demeure ou qui font des cathétérismes peuvent occasionnellement avoir des infections causées par des microbes moins classiquement impliqués dans les IU tel que le *Gardnerella vaginalis*, les *Mycoplasma sp.* et l'*Uréaplasma uréalyticum*. Le *Staphylocoque epidermidis* ainsi que le *Candida albicans* proviennent de la peau ou de la flore vaginale.⁽¹⁾

Les infections causées par les bactéries anaérobies strictes sont nettement plus rares. Il s'agit plus souvent d'une contamination périnéale de la culture urinaire. Cependant, les infections suppuratives chez les hommes et les abcès périnéphriques contiennent des anaérobies. Notamment, 88% des infections suppuratives du scrotum, de la prostate et des abcès périnéphriques contiennent des anaérobies. Les microbes le plus fréquemment isolés sont les *Bactéroides sp.*, le *Fusobactérium*, le *Clostridium perfringens* et des anaérobies grams positifs.

Certains germes anaérobies peuvent également être impliqués dans la cystite emphysémateuse.(4, 5)

Facteurs de virulence bactériens

Les facteurs de virulence bactériens les plus importants dans le contexte des IU sont les adhésines. Ils s'agissent de composantes de la surface bactérienne qui permettent l'adhérence aux cellules ou aux surfaces. Malgré la présence d'une multitude d'adhésines, les pili de type 1, les fimbriae de type P et les adhésines de type Dr sont les plus impliqués dans la pathogénèse des IU. Les pili de type 1 adhèrent aux glycoprotéines (incluant les uroplakines) de l'urothélium. Ces adhésines sont inhibés par le mannose, et sont parfois appelés des pili mannose-sensibles. Elles sont inhibées par les protéines de Tamm-Horsfall, qui protègent contre les IU. Les fimbriae de type P adhèrent aux antigènes P qui sont exprimés sur l'urothélium et les globules rouges. Ces adhésines sont reconnues pour leur capacité de permettre une montée de la bactérie vers le rein sans la présence de reflux vésico-urétéral. Finalement, les fimbriae de type Dr adhèrent aux protéines de l'urothélium appelés "decay accelerating factor" et favorisent ainsi les IU.(6-10)

D'autres facteurs de virulence impliqués dans la pathogénèse des IU et du sepsis sont les hémolysines, les capsules bactériennes (qui aident la bactérie à résister les défenses de l'hôte) et certaines toxines (comme la toxine de choc toxique).(1)

Sources d'infection

Il y a 3 voies d'introduction de pathogènes dans l'arbre urinaire: par voie hématogène, par voie lymphatique et par voie rétrograde. La voie hématogène est utilisée par des microorganismes moins fréquent (non-entériques) tel que le Staphylocoque dorée, les Candida sp., la Salmonelle sp., et le Mycobactérium tuberculosis. Ces derniers causent des infections à d'autres sites dans le corps est sont disséminés via la circulation à l'arbre urinaire. Le Candida albicans peut à la fois causer des infections via la voie hématogène ou rétrograde dans la présence de sonde urinaire ou suite à une antibiothérapie.(11)

Une infection sévère du colon ou dans le contexte d'abcès du retro-péritoine pourrait engendrer une extension de l'infection jusqu'aux voies urinaires adjacents via les lymphatiques, mais ceci est très rare et inhabituel. Ainsi, la dissémination lymphatique n'est pas une source majeure d'IU.(1)

L'introduction des pathogènes dans l'arbre urinaire se fait nettement plus fréquemment par la voie rétrograde. Les microbes entériques sont introduits dans l'arbre urinaire via l'urètre et adhèrent à l'urothélium. Les bactéries entériques sont le plus souvent impliqués, et la présence de matières fécales au niveau de la région périnéale, l'utilisation de spermicides (par les femmes) et les manipulations des voies urinaires (tel que l'utilisation de cathéters urinaires) augmente le risque d'IU.(12, 13) Les sondes à demeure avec un système de drainage ouvert engendrent une bactériurie à l'intérieur de 4 jours dans presque 100% des patients. L'utilisation des systèmes de drainage avec valve ralenti le processus, mais la colonisation demeure inévitable.(11)

La majorité des pyélonéphrites sont précédées de présence bactérienne dans la vessie avec une montée rétrograde via l'uretère jusqu'au rein par la suite. Le reflux vésico-urétéral facilite ce

processus, mais il n'est pas nécessaire; l'œdème associé à la cystite cause des changements au niveau de la jonction urétérovésicale permettant le reflux d'urine infecté. Par ailleurs, les endotoxines des bactéries gram-négatif, la grossesse, ainsi que l'obstruction des voies urinaires nuisent au péristaltisme urétéral et favorisent la colonisation rénale. L'envahissement du parenchyme rénale se fait via les tubes collecteurs au niveau des papilles rénales.(1, 11, 14)

Facteurs de défense de l'hôte

La défense de l'organisme contre les IU peut se diviser en deux catégories: la prévention de la colonisation et l'élimination des microbes qui entrent dans la vessie.

La prévention de la colonisation vaginale par des microbes uropathogéniques se fait par un processus de compétition avec des microorganismes qui ne causent pas d'IU. La flore vaginale normale, constituée principalement de Lactobacille, acidifie l'environnement, inhibant ainsi la croissance de certains microbes uropathogéniques. Les sécrétions vaginales contenant des IgA sécrétoires inhibent également l'adhésion bactérienne.(8-10)

L'élimination des bactéries qui réussissent à entrer dans la vessie se fait grâce à plusieurs mécanismes. D'abord, La miction et le flot d'urine a un effet mécanique de clairance des pathogènes. La nature physico-chimique de l'urine joue un rôle aussi: l'urine acide, l'osmolarité de l'urine, la présence de sels, d'acides organiques et d'urée jouent un rôle dans l'inhibition de la croissance bactérienne. La lactoferrine urinaire recueille le fer, élément nécessaire à la croissance bactérienne. Les IgA urinaires, les sucres de bas poids moléculaire et les protéines de Tamm-Horsfall inhibent l'adhésion bactérienne à l'urothélium. Les cellules urothéliales expriment des récepteurs "Toll-like" qui reconnaissent les lipopolysaccharides et d'autres molécules de la surface bactérienne, et qui activent le système immunitaire inné. Finalement, les cellules urothéliales envahies et infectées sont exfoliées et éliminées par la miction.(8, 9, 15)

L'aspect clinique des infections urinaires

La cystite

La cystite est diagnostiquée selon des symptômes du bas appareil urinaire de type irritatifs: l'urgence, la fréquence et la brûlure mictionnelle, ainsi que la douleur sus-pubienne, l'hématurie et les urines malodorantes. Ces symptômes sont peu spécifiques à la cystite bactérienne et peuvent être causés par plusieurs affections du bas appareil urinaire tel que l'hyperplasie bénigne de la prostate, la vessie hyperactive, les infections vaginales, les néoplasies vésicales et les lithiases urinaires pour donner des exemples courant. Cependant, une femme pré-ménopausée non-gravide qui a des symptômes urinaires irritatifs, sans symptômes vaginales, aura 96% de risque d'avoir une IU.(16, 17)

Après la colonisation du vagin et du périnée, les bactéries montent via l'urètre jusqu'à la vessie pour envahir les cellules urothéliales (cf. section sur pathogénèse). Les microbes ne sont pas éliminés à cause de déficits dans les défenses de l'hôte, à cause des facteurs de virulence bactériens et à cause de la croissance bactérienne intracellulaire.(18) Les bactéries causant le plus souvent des cystites non-complicées sont le *Escherichia coli* et le *Staphylocoque saprophyticus*.(19, 20)

Il y a cinq facteurs de risque de colonisation vaginale prédisposant à la cystite: les récepteurs épithéliaux, la ménopause (par alcalinisation du vagin), l'utilisation des spermicides (via altération de la flore normale), la coïte, et l'utilisation récente d'antibiotiques (particulièrement les beta-lactames). Outre la colonisation vaginale, les autres facteurs de risque de cystite sont l'instrumentation des voies urinaires, la dysfonction éliminatoire de la vessie (vidange

incomplet et vidange à haute pression) et des déficits de défenses de l'hôte (le diabète et l'immunosuppression). (21, 22)

L'investigation de la cystite commence par une analyse d'urine par bâtonnet. La leucocyte estérase (une enzyme produite par les neutrophiles) ainsi que les nitrites (sous-produit d'une réaction chimique chez certaines bactéries capables de convertir les nitrates en nitrites) sont les indicateurs principaux de bactériurie recherchés sur une analyse d'urine par bâtonnet. Ils ont une sensibilité de 75% pour détecter une IU. Cependant, les Entérocoques et le Staphylocoque saprophyticus n'ont pas les enzymes nécessaires pour produire des nitrites.(17, 19, 23) L'analyse microscopique permet de visualiser des bactéries, des globules rouges (hématurie) et des globules blancs (pyurie). Plus de 2 globules rouges ou plus de 2 globules blancs à fort grossissement (équivalent à 10 cellules par mm³) définit une hématurie microscopique et une pyurie significatives, respectivement. L'hématurie microscopique se trouve dans 40-60% des cystites, tandis que la pyurie a une sensibilité de 80-95% et une spécificité de 50-76% pour les IU.(19, 24, 25) Finalement, la culture d'urine permet l'identification définitive d'une bactériurie significative. Sachant que la méthode de prélèvement peut influencer les résultats, certains cliniciens retiennent un seuil de plus de 100 000 unités formant colonie pour indiquer présence d'infection. Par contre, plus de 100 unités formant colonie est retenu comme seuil pour indiquer une infection chez une femme avec symptômes irritatifs, surtout si les microbes isolés sont des uropathogènes typiques.(19, 24, 26)

Le traitement des cystites se fait généralement sur une base externe avec une antibiothérapie orale. Le choix d'antibiotiques est déterminé par le profil de résistance bactérienne locale. Selon les lignes directrices de l'Infectious Disease Society of America (IDSA), la cystite non

compliquée peut être traitée avec des antibiotiques oraux sur une base externe chez la majorité des patients pour une durée de 3 à 5 jours selon l'antibiotique choisie.(27)

La pyélonéphrite

Le diagnostic clinique de la pyélonéphrite aigue (PNA) est fait quand le patient se présente avec de la fièvre, des frissons, la pyurie, la bactériurie et la douleur au flanc. Étant donné l'envahissement des reins par les pathogènes se fait surtout par voie ascendante, les facteurs de risque de pyélonéphrite sont identiques à ceux des cystites. En plus, on reconnaît également la fréquence de coïte dans le dernier mois, une histoire d'IU maternelle, la présence d'un nouveau partenaire sexuel durant la dernière année et une IU récente comme étant des facteurs de risque de développer une PNA spécifiquement.(28)

L'investigation d'une PNA commence avec une analyse et une culture d'urine comme pour une cystite. Des hémocultures sont indiquées pour les patients septiques, pour les femmes enceintes, pour les patients connus avec des anomalies de l'arbre urinaire et pour les hommes. Une imagerie de l'arbre urinaire supérieure est indiquée pour les patients avec des anomalies urinaires connues, pour ceux avec une histoire de maladie lithiasique ou une infection avec des microbes associés avec les lithiases, pour les patients qui consultent cinq jours ou plus après l'apparition de leurs symptômes et pour ceux restant fébriles après 72 heures de traitement. Il y a des économies importantes en évitant l'utilisation d'imagerie systématique dans le contexte de PNA non-complicée.(1, 29-31)

Le traitement d'une PNA non-complicée chez une femme pré-ménopausée, non-gravide, fiable et COMPLAINTE, et qui sera capable de s'hydrater oralement, peut se faire sur une base externe avec une antibiothérapie orale pour 7 à 14 jours.(27) Par contre, dans la majorité des autres circonstances, une hospitalisation et une antibiothérapie intraveineuse sera nécessaire, jusqu'à stabilisation du patient et obtention d'un antibiogramme qui permettra la suite du traitement par voie orale.(28)

La prostatite

La prostatite est classifiée selon le consensus du National Institute of Health en 4 catégories: la prostatite aigue bactérienne, la prostatite chronique bactérienne, le syndrome de douleur pelvienne chronique (inflammatoire et non-inflammatoire) et l'inflammation prostatique asymptomatique.(32)

La prostatite bactérienne aigue est due à un reflux d'urine et de bactéries dans les canaux prostatiques. Les facteurs de risque reconnues incluent la présence d'IU, la cathéterisation à domicile, les condoms urinaires et la chirurgie transurétrale. À la présentation, les patients ont une douleur périnéale importante d'apparition aigue et des symptômes urinaires obstructifs. Il pourrait y avoir également des symptômes systémiques comme la fièvre, des frissons et une atteinte de l'état général. L'examen physique révèle une prostate chaude et très sensible. Une analyse et une culture d'urine sont faites avant l'initiation d'une antibiothérapie. Les antibiotiques sont initialement administrés de façon parentérale, suivi d'un relai oral s'il y a amélioration clinique. S'il n'y a pas d'amélioration, une échographie transrectale, une tomодensitométrie axiale ou une résonance magnétique pourraient identifier un abcès qui nécessiterait un drainage chirurgical.(33, 34)

L'atteinte systémique et le sepsis

Les IU peuvent se manifester par une atteinte systémique qui peut être sévère, voire fatale. La bactériémie signifie la présence de bactéries isolées dans un échantillon d'hémoculture. La septicémie dénote la présence de microbes ou de leurs toxines dans le sang. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) se caractérise par une constellation de signes et symptômes qui incluent la tachycardie, la tachypnée, la fièvre ou l'hypothermie, la leucocytose ou la leucopénie. Si le patient se présente avec un SIRS et une source d'infection microbienne est prouvée ou fortement suspectée (comme une IU), le terme sepsis est employé. Le sepsis sévère dénote la présence de dysfonction d'un organe ou plus dans un contexte de sepsis. Le choc septique fait référence à une hypotension artérielle avec un sepsis concomitant; si l'hypotension dure pendant plus d'une heure, le diagnostic de choc septique réfractaire est posé. Finalement, dans le cas le plus extrême, le syndrome de dysfonction multi-organe (MODS) dénote une atteinte d'organe nécessitant des interventions pour maintenir l'homéostasie.(1, 14, 35)

Le sepsis d'origine urinaire est une source importante de morbidité et de mortalité pour les patients hospitalisés.(36) Les facteurs de risque de développer un sepsis urinaire sont: l'âge plus avancé, l'utilisation des cathéters, la présence d'autre maladie urologique, le sexe masculin, la présence de néoplasie, de diabète, d'immunosuppression et le tabagisme.(37-39)

Les patients septiques nécessitent souvent une admission aux soins intensifs. Les coûts associés à ces admissions sont très importants. Une étude américaine a comparé le coût moyen de traitement du sepsis à l'étage versus aux soins intensifs. Le coût moyen par patient était de \$13 900 à l'étage et de \$29 900 aux soins intensifs. Par ailleurs, la durée de séjour hospitalier est significativement plus longue pour les patients qui se présentent avec sepsis.(40-42)

Les principes de base du traitement des infections urinaires

Les infections urinaires peuvent être traitées sur une base externe quand elles sont non-complicées. Par contre, les IU non-complicées avec une atteinte systémique importante ainsi que les IU complicées méritent une hospitalisation du patient. Une admission à l'unité des soins intensifs pourrait s'avérer nécessaire dans certains cas d'atteinte systémique sévère nécessitant un traitement de support qui dépasse simplement les antibiotiques. (1, 43)

Depuis son introduction dans les années 1970, l'administration d'antibiothérapie intraveineuse à domicile (ABAD) offre la possibilité aux patients d'avoir une administration d'antibiotique parentéral sans avoir besoin de séjour à l'hôpital. Plusieurs études ont démontré que l'ABAD est sécuritaire et donne des résultats cliniques similaires à la thérapie intra hospitalière quand les patients sont bien sélectionnés.(44) Cette approche permet aussi de réaliser des économies importantes puisqu'un traitement par ABAD coûte moins que le tiers d'un traitement à l'hôpital aux États-Unis. Les patients sont moins exposés aux risques d'infections nosocomiales. Par contre, il pourrait y avoir des tendances à traiter les patients plus longtemps. Pour certains sous groupes de patients avec des infections chroniques et pour les patients plus âgés, il pourrait y avoir un risque de rechute de l'infection plus élevée.(44-47) Une consultation et une approbation de l'ABAD par une équipe de maladies infectieuses pourrait aider à mieux sélectionner les patients et à diminuer les coûts des traitements.(48)

L'épidémiologie, la recherche populationnelle et la recherche sur la qualité des soins

Terminologie

L'épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants des maladies (ou d'un état de santé donné) dans une population spécifique, ainsi que leur application dans le but de contrôler les problèmes de santé et les paramètres de mesure de la qualité des soins.(63-65) Il y a deux catégories d'études épidémiologiques: les études descriptives et les études quantitatives. Les études descriptives examinent, pour une population particulière, les caractéristiques de base d'une maladie ainsi que sa distribution. Les études analytiques servent à tester une hypothèse spécifique concernant les caractéristiques d'une maladie et de la population atteinte. Les volets explorés par l'épidémiologie sont l'étiologie de la maladie, son histoire naturelle, son pronostic, la prévention de la maladie ainsi que le diagnostic

et le traitement des maladies. Les études épidémiologiques servent également à l'évaluation des services de soins de santé.(63, 64)

Selon l'office québécois de la langue française, le terme "outcome" en anglais se traduit en "résultat" ou en "évolution de l'état de santé" quand il s'agit de "patient outcome." Un "outcome measure" se traduit en "critère d'évaluation".(66)

En anglais, la définition épidémiologique de "outcomes" est: "All the possible results that may stem from preventive or therapeutic interventions. All identified changes in health status arising as a consequence of the handling of health problems."(65)

Un aspect important de la recherche moderne utilise la qualité de vie liée à la santé (QVLS).(1, 64) La QVLS est la "perception qu'a une personne de son état de bien-être physique, mental et social qui tient compte du contexte dans lequel elle vit, de même que de ses objectifs, de ses attentes, de ses normes et de ses inquiétudes. [...] Cette définition tient compte à la fois de la dimension individuelle et de la dimension sociale du concept de « qualité de vie ». D'autres façons de définir ce concept sont axées sur la satisfaction que ressent un sujet dans les différents domaines de sa vie, ou encore sur la différence entre les espérances et les attentes d'une personne et ce qu'elle vit à un moment précis de son existence. L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé est une approche novatrice qui devrait permettre d'obtenir de nouvelles données pour éclairer les jugements et orienter les choix thérapeutiques individuels et collectifs."(66)

La recherche sur la qualité des soins évalue le lien entre les services de soins de santé et la probabilité que l'évolution de l'état de santé du patient ou de la population étudiée soit favorable et en lien avec les standards de soins. L'étude sur la qualité de soins peut se faire par une approche individuelle (basé sur des sujets) ou populationnelle.

Basé sur les travaux de Donabedian durant les années 1960, on peut examiner la qualité des soins de santé selon la structure, le processus et les résultats (outcomes). La structure représente les ressources matérielles telles que les équipements ou la technologie et les ressources humaines. Le processus fait référence à la qualité de l'aspect technique des soins, tel que la précision de l'histoire et de l'examen physique que fait un clinicien. Les résultats (outcomes) décrivent le changement de l'état de santé du patient. Les taux de complications, la mortalité et la morbidité ainsi que les questionnaires de qualité de vie et de satisfaction sont parmi les variables les plus fréquemment utilisés dans le volet des résultats.(67-70)

D'un point de vue pratique, la recherche sur les services de soins de santé se fait à trois niveaux: macro, intermédiaire et micro. Les études de niveau macro incluent la recherche descriptive populationnelle. Ce niveau s'attarde surtout aux déterminants de santé populationnels tel que les facteurs de risque (âge, ethnicité, race, statut socio-économique, etc.), aux coûts des soins et aux tendances d'utilisation des ressources de santé, et à l'évolution de l'état de santé au niveau d'une population (par exemple, la mortalité liée à une maladie particulière). Les études de niveau intermédiaire ont souvent des échantillons plus petits que les études macro, et elles peuvent être analytiques autant de descriptives. Ces études examinent la corrélation entre l'utilisation des ressources de soins de santé et des résultats (outcomes) particuliers. Certains sous-types se concentrent sur les patrons de soins donnés, et comparent par exemple la variabilité régionale d'utilisation et de performance des soins, tandis que d'autres sous-types d'études intermédiaires comparent les variations de l'état de santé selon le traitement reçu. Les études au niveau micro examinent de façon spécifique les aspects des processus de la relation entre clinicien et patient, et le processus décisionnelle des soins au niveau de chaque patient. Ces études incluent celles qui produisent les modèles de prédiction tel que les tables de Partin et les nomogrammes utilisées dans l'évaluation pronostique du cancer de la prostate.(71)

La méthode quantitative de comparaison avec la régression logistique

La régression logistique est un modèle mathématique qui permet de décrire la relation entre plusieurs variables indépendantes et une variable dépendante binaire de telle sorte à produire un cote de risque. L'utilité, d'un point de vue technique, du modèle de régression logistique vient du fait que sa fonction mathématique est restreinte entre 0 et 1; étant donné les études d'association cherchent à décrire une probabilité (exemple, la probabilité d'une association entre une exposition et une maladie) la fonction de la régression logistique rend facile l'interprétation et la transposition des résultats pour des utilités cliniques. D'un point de vue pratique, la régression logistique permet d'inclure plusieurs variables indépendantes et de contrôler pour leurs interactions. Une interaction est une situation où plusieurs variables indépendantes interagissent ensemble pour modifier l'effet du variable dépendant.(72)

Une application importante en épidémiologie, et dans l'étude sur les infection urinaires, consiste à contrôler pour la modification d'effet de l'âge et des comorbidités des patients pour déterminer leur risque de développer une atteinte systémique d'une infection qui n'aurait autrement pas causé une atteinte aussi sévère.(64, 73)

Incidence et prévalence

L'incidence et la prévalence représentent des mesures de la fréquence d'une maladie dans une population. Ces deux paramètres figurent parmi les méthodes quantitatives les plus fréquemment utilisés par les épidémiologistes pour décrire la distribution des maladies dans les populations.(63, 64)

La prévalence mesure la proportion de la population atteinte de la maladie à un moment précis dans le temps. Le calcul se fait en divisant le nombre de cas existants de la maladie par le nombre total de la population à un moment précis dans le temps. La prévalence peut être utilisée pour estimer le risque qu'une personne soit atteinte de la maladie à un temps particulier. On peut mesurer la prévalence ponctuelle en examinant la proportion de la maladie à un moment précis tel qu'au moment d'un questionnaire. Autrement, on peut mesurer la prévalence par période qui étend la durée sur une période particulière (une semaine, un an, etc.). Il s'agit toujours d'une occurrence ponctuelle de la maladie; il ne s'agit pas de nouveaux cas apparus.(64)

L'incidence sert plutôt à mesurer les nouveaux cas de la maladie, contrairement à la prévalence. Il y a deux types d'incidences: l'incidence cumulée et le taux d'incidence. L'incidence cumulée se calcul en divisant le nombre de nouveaux cas survenu durant une période par la population à risque. Sachant qu'il puisse y avoir des variations dans le suivi des sujets, le taux d'incidence offre une manière plus précise d'estimer la tendance de l'occurrence d'une maladie. Le calcul du taux d'incidence se fait en divisant le nombre de nouveaux cas d'une maladie durant une période par une unité de personne-temps d'observation.(63)

La mortalité représente un type particulier d'incidence. Le taux de mortalité (ou mortalité tout simplement) représente le nombre de décès dans l'ensemble de la population. La mortalité peut être cause-spécifique (c'est-à-dire secondaire à la maladie) ou général (toutes causes confondues). La létalité se calcule en divisant le nombre de décès *spécifiquement dus à la maladie* en question par le nombre de personnes atteintes de la maladie. Alors, la létalité varie en fonction de la sévérité de la maladie.(63, 64)

Fardeau économique des soins de santé

Le fardeau économique des soins est un volet important de l'étude de la qualité des soins de santé. Plusieurs études examinent le coût de maladies au patient, au système de santé et à la société.(74-76) Les coûts sont souvent calculés dans les études à partir des frais de médicaments, d'interventions et de séjour hospitalier. Cependant, le coût à la société de temps perdu au travail, les frais de déplacement et la réorganisation familiale qui résultent de la maladie d'un patient sont très difficiles à intégrer aux études.(77-79)

Les données sur le fardeau économique peuvent représenter les frais facturés pour les soins aux assureurs (privés ou publics) ou au patient directement. Les coûts réels des soins engendrés pour chaque patient sont rarement disponibles dans les bases de données populationnelles. On utilise occasionnellement les mots coûts (cost) et frais (charges) de manière interchangeable, tandis qu'il s'agit de notions différentes.(80)

Pour les études de niveau macro, les dépenses liées à la santé sont souvent exprimés en pourcentage du produit intérieur brut (PIB). Cependant, cet indicateur n'est pas très précis puisque le PIB change d'une année à l'autre et dépend de plusieurs facteurs complexes externes au domaine de la santé. Les mesures de dépenses par capita sont plus représentatives et permettent une comparaison plus juste dans l'évolution du fardeau économique dans le temps pour un pays, ou pour la comparaison du fardeau économique des soins entre pays. Les variations entre les pays peuvent être importantes, et certains résultats ne peuvent pas être généralisables. Par exemple, en 2011, les dépenses annuelles par capita sur les soins de santé étaient de \$ 4522 au Canada comparé à \$ 8508 aux États-Unis.(80-82)

Pour éviter les imprécisions liées à l'utilisation des frais facturés et des coûts de soins, on peut mesurer des variables liées à l'utilisation des ressources de soins de santé.(83) La durée de séjour hospitalier est une telle variable. Sa popularité dans les études américaines a débuté en 1983 avec l'introduction du système de remboursement basé sur des groupes de diagnostics (diagnosis-related group - DRG) et la durée de séjour à l'hôpital. Les assureurs remboursaient alors les institutions de manière standardisée pour certains diagnostics avec des frais fixes par journée d'hospitalisation. Ce mouvement a motivé une tendance vers une minimisation de la durée de séjour hospitalier pour les patients.(84-87)

Bases de donnée de l'étude

Le "United States Department of Health and Human Services" (HHS) est un département du gouvernement fédéral américain avec l'objectif de fournir des services essentiels et de s'assurer de la santé de la population. L'agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (AHRQ) est l'une des 12 agences gérées par le HHS. La mission de la AHRQ est de "produire de l'évidence pour rendre les soins de santé plus sécuritaire, de meilleure qualité, plus accessible, équitable et abordable" et de s'assurer que l'évidence est compréhensible et utilisable.(88, 89)

Le "Health Cost and Utilisation Project" (HCUP) est une collection de bases de données développées grâce à un partenariat entre le gouvernement fédéral, le gouvernement de l'état et l'industrie, parrainé par l'AHRQ. Les informations sont recueillies à partir d'organisations à l'échelle des états individuels, d'organismes fédéraux et d'organismes privés. Il s'agit de la collection de données hospitalières longitudinales la plus extensive. Les thèmes sont vastes et incluent le coût et la qualité des soins, les patrons de pratique médicale ainsi que les résultats des traitements à plusieurs échelles (national, de l'état et sectoriel). Les bases de données produits par le HCUP incluent de l'information sur les patients ayant fait de visites à l'urgence, en clinique externe, ainsi que sur les patients hospitalisés.(90)

Le "Nationwide Inpatient Sample" (NIS) est la principale base de données du HCUP qui inclut de l'information sur les patients hospitalisés. Il s'agit de la base de données américaine la plus importante pour les patients hospitalisés. Le recueil d'information a débuté en 1988, et inclut les détails sur 8 millions d'épisodes d'hospitalisations annuelles. La population hospitalière échantillonnée (plus de 1000 hôpitaux) représente 20% des hôpitaux américains communautaires. Les hôpitaux communautaires incluent les hôpitaux privés, académiques et

non-académiques qui ne font pas partie du Veterans Health Administration. Les données sont recueillies pour tous les patients, peu importe leur assurance (ou absence d'assurance). Cette base de données est particulièrement utile pour examiner les tendances temporelles des maladies, le fardeau économique associé aux soins, la qualité des soins et les résultats (morbidité et mortalité). La base de donnée inclut, pour une épisode d'hospitalisation d'un patient, le diagnostic primaire et les diagnostics secondaires ainsi que les procédures effectuées, les caractéristiques démographiques du patient (genre, âge, race, etc.), les comorbidités du patient, les frais de l'hospitalisation ainsi que le type d'assurance et la longueur du séjour.(91)

Les codes diagnostiques utilisés dans le NIS sont les codes standardisés par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) connu sous le nom de la classification internationale des maladies (ICD). Ce système de codage est utilisé pour standardiser les diagnostics afin de pouvoir faire un suivi épidémiologique fiable des maladies.(92, 93)

Les admissions hospitalières pour les infections urinaires: tendances temporelles, fardeau économique et facteurs prédicateurs de mauvaise évolution des patients

Méthodes

Population de l'étude

Les données ont été extraites à partir de la base de données du NIS entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2010. L'échantillon vient de 1051 hôpitaux communautaires. L'information détaillée du patient est notée pour chaque admission, mais n'est pas patient-spécifique.

Les patients hospitalisés avec un diagnostic d'IU ont été retrouvés grâce aux codes ICD, 9^{ème} révision (ICD-9). Les IU ont été définis tel que préalablement décrit par Griebeling et Litwin et collaborateurs.(94-96) Les codes utilisé pour les IU sont les suivants:

- Cystite (112.2, 120.9, 595.0, 595.1, 595.2, 595.3, 595.89, 595.9, 646.6, 760.1)
- Pyélonéphrite (590.0, 590.00, 590.01, 590.1, 590.10, 590.11, 590.2, 590.3, 590.8, 590.9, 593.89)
- Autre IU (597.89, 599.0, 607.1, 607.2, 646.5)
- Orchite (016.5, 072.0, 603.1, 604.0, 604.9, 604.90, 604.99, 608.4, 608.0)
- IU liée aux cathéters (CAUTI) (996.64)
- Sepsis (020.0, 038, 785.52, 790.7, 995.91 and 995.92).

Dans la population échantillonnée, seules sont retenues les admissions ayant un diagnostic primaire d'IU et ceux ayant un diagnostic primaire de sepsis associé à un diagnostic secondaire d'IU. À l'intérieur de ce sous-ensemble, 116 427 admissions (0.068% de la population admissible) avaient des données manquantes et ont été exclues. Il y avait 1 717 181 admissions avec des données valides pour l'analyse (Figure 1)

Figure 1 - Sélection des patients, critères d'inclusion et d'exclusion

Caractéristiques de base de la population de l'étude

Pour tous les patients, les covariables suivants ont été utilisés:

- Âge (codé comme variable continue)
- Race (caucasien, noir, hispanique, asiatique et des îles pacifiques, amérindien et autres)
- Comorbidités
- Assureur

- Revenu estimé.

Plusieurs études populationnelles utilisent les indices de comorbidité développées par Charlson et al.(97) pour explorer des résultats tel que la mortalité, la longueur du séjour hospitalier ainsi que les coûts de l'hospitalisation.(98-102) Étant donné les limitations de ces indices, la présente étude a utilisé la méthodologie développée par Elixhauser et al. puisqu'il s'agit d'une approche plus appropriée pour la population de l'étude et particulièrement adapté à la base de donnée du NIS.(103) Les assureurs ont été catégorisés en quatre catégories: Medicare, Medicaid, assurance privée, et autre (qui inclut les patients non-assurés). Le revenu moyen a été catégorisé en six groupes de revenu annuel estimés selon le code postal. Dans la base de données du NIS, le revenu médian associé au code postal est fourni.

Les caractéristiques de l'hôpital incluant la région de l'hôpital (Nord-est, Mid-ouest, Sud et Ouest), ont été obtenus via le sondage annuel des hôpitaux du American Hospital Association (AHA), et tel que définit par le United States Census Bureau.(104) Les hôpitaux ont été divisé en centre académiques et non-académiques selon le statut du sondage annuel du AHA.(105) Le tableau 1 détaille les caractéristiques de base de la cohorte étudiée.

Tableau 1 - Caractéristiques de base de la cohorte des patients admis pour IU entre 1998 et 2010 selon la base de données du NIS

Variable	Unité	Valeur	% de population
Âge	Médiane (année)	76	
Diagnostic primaire	IU	1 152 769	67.1%
	Sepsis	564 412	32.9%
Type d'IU (excluant sepsis)	Moyen (USD)	24 447	100%
	Cystite	53 280	3.1%
	Pyélonéphrite	153 159	8.9%
	Orchite	38 716	2.3%
	CAUTI	39 346	2.3%
	Autre	868 268	50.6%
	Manquant	375 929	21.9%
Revenu	<25 000	398 701	23.2%
	25 - 34 999	463 545	27.0%
	35 - 44 999	405 553	23.6%
	>45 000	409 716	23.9%
	manquant	39 666	2.3%
Année d'admission	1998	102 859	6.0%
	1999	103 067	6.0%
	2000	103 196	6.0%
	2001	103 792	6.0%
	2002	109 478	6.4%
	2003	119 119	6.9%
	2004	127 081	7.4%
	2005	135 374	7.9%
	2006	143 958	8.4%
	2007	149 624	8.7%
	2008	170 975	10.0%
	2009	167 731	9.8%
Région hospitalier	Nord-est	324 817	18.9%
	Mid-ouest	377 002	22.0%
	Sud	726 695	42.3%
	Ouest	288 667	16.8%
Statut académique	Académique	613 341	35.7%
	Non-académique	1 103 840	64.3%
Frais par admission	Médian (USD)	12 938	100%

Résultats recherchés

L'atteinte systémique (généralement désignée sepsis) a été retenue tel que préalablement décrit par la présence des codes ICD-9 qui incluent les diagnostics de septicémie, choc septique, bactériémie, sepsis et sepsis sévère.(106-109) Ces codes ont été utilisés pour prendre en considération des changements potentiels dans les tendances de codage dans le contexte de maladies infectieuses. En effet, certaines études épidémiologiques avaient démontré une tendance vers une amélioration de survie chez les patients atteints de pneumonie.(110-113) Cependant, Lindenauer et al. ont démontré que les tendances observées sont perdues en prenant en considération des codes de sepsis et d'insuffisance respiratoire associés aux diagnostics d'infections des voies respiratoires, suggérant un probable changement dans les pratiques de codage diagnostique, plutôt qu'une évolution véritable de l'état de santé .(107)

La mortalité a été retrouvée par la variable de disposition du patient (un variable qui décrit l'orientation du patient au congé: retour à domicile, transfert à un autre établissement, décès, etc.). Les frais hospitaliers étaient disponibles pour la majorité des patients. Les valeurs manquantes, considérées comme manquantes au hasard, ont été estimées par un modèle d'imputation basé sur une régression logistique qui utilise les variables connues selon la méthodologie décrite par Patrick SW et al. et Royston P et Bennyworth BD et al.(114-116) Spécifiquement, une imputation de type "hot-deck" a été employée. Les frais ont été ajustés pour l'inflation et standardisés pour la valeur du dollar américain en 2013.(117, 118)

Analyses statistiques

Les médianes et les écarts interquartiles ont été générés pour les variables continues. Des fréquences et des proportions ont été générées pour les variables catégorielles. Le test Mann-

Whitney et chi-carré (ou le test exact de Fish) ont été utilisés pour évaluer la signification statistique des différences entre les médianes et les proportions respectivement.

Les tendances temporelles ont été déterminées en faisant une pondération des congés.(119)

Les incidences ont été normalisées pour les données du recensement américain de 2000.(120)

Les tendances temporelles ont été quantifiées avec les changements annuels en pourcentage estimés (EAPC) en utilisant une régression linéaire des moindres carrées tel que décrit par Anderson et al.(121, 122) Les groupes d'âge ont été divisés en blocs de 10 ans pour ceux entre 35 et 75 ans. Une stratification par sexe à permis d'évaluer les tendances temporelles en incidence et en mortalité chez les hommes et les femmes.

Un modèle de régression logistique multivariée a été développé pour identifier les prédicteurs indépendants d'admission pour sepsis induit par une IU et pour la mortalité causée par les IU.

Les covariables inclus dans l'analyse sont:

- L'âge
- Le sexe
- La race
- L'assureur
- Le revenu
- L'année d'admission
- La région de l'hôpital
- Le statut académique de l'hôpital.

Tous les analyses par régression logistique multivariée ont été ajustées pour les comorbidités selon la méthodologies d'Elixhauser.(103) Toutes les analyses étaient à intervalle bilatérale avec une signification statistique délimitée avec un petit p de < 0.001 . Les analyses ont été

effectuées avec SPSS (IBM Corp. 2011; v.20 pour Windows) et R Statistical Package (R Foundation for Statistical Computing, v.3.0.1).

RÉSULTATS

Données descriptives

Le tableau 1 détaille les caractéristiques de référence des patients. Entre 1998 et 2010, un échantillon pondérée de 6 784 716 admissions hospitalières aux États-Unis avaient des diagnostics d'IU. Parmi ceux-ci, 1 833 070 avaient un code primaire d'IU ou un code primaire de sepsis associé à un code secondaire d'IU. À partir de ce sous-ensemble, 1 717 181 patients avaient des données valides et adéquates à des fins d'analyse. Presque les deux tiers des admissions avaient un IU sans sepsis (1 152 769; 67.1%).

L'âge médian de la population de l'étude est de 76 ans, 64.9% desquels sont des femmes (1 114 577). La majorité sont caucasiens (976 175; 56.8%), et seulement 35.7% (613 341) des admissions ont eu lieu dans un centre académique. Les hôpitaux des régions du sud avaient une représentation plus importante dans la population de l'étude (42.3%).

Tendances temporelles d'incidence d'admissions, de mortalité et de coûts pour les hospitalisations des IU

L'incidence globale des admissions pour les IU (Tableau 2) augmentait progressivement avec un EAPC de +4.76% (IC: 3.87-5.67). Quand la stratification est faite pour le sexe, l'augmentation est similaire pour les hommes et pour les femmes, avec un EAPC de +5.13 (IC: 4.27-6.00) et +4.80 (IC: 3.65-5.51) respectivement. La stratification par groupe d'âge démontre une disproportion dans l'incidence des admissions en faveur des patients âgés de 55 à 64 ans (EAPC +7.81%).

Quant à la mortalité associée aux IU (tableau 2), on note une augmentation décrite par un EAPC de +4.61% (IC: 3.29-5.95). L'augmentation de la mortalité est légèrement plus rapide pour les hommes que pour les femmes quand on le compare à l'incidence. En examinant les différents groupes d'âge, on note que l'accroissement en mortalité par rapport à l'incidence est plus important pour tous les groupes sauf pour les patients âgés de > 75 ans (EAPC +3.71; IC: 2.42-5.00) Les figures 4 à 9 détaillent les données descriptives du tableau 2.

Figure 4 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU

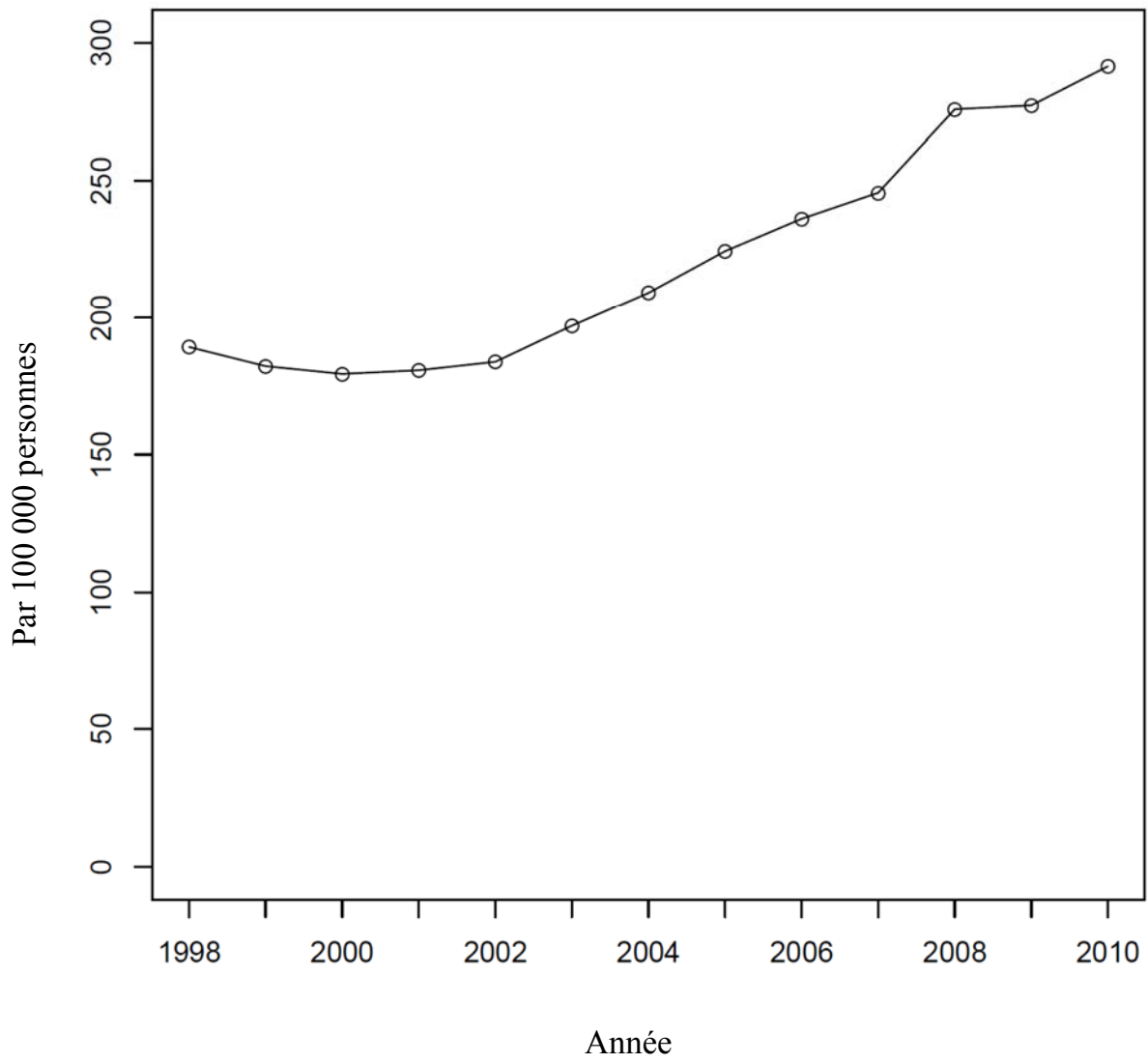


Figure 5 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU

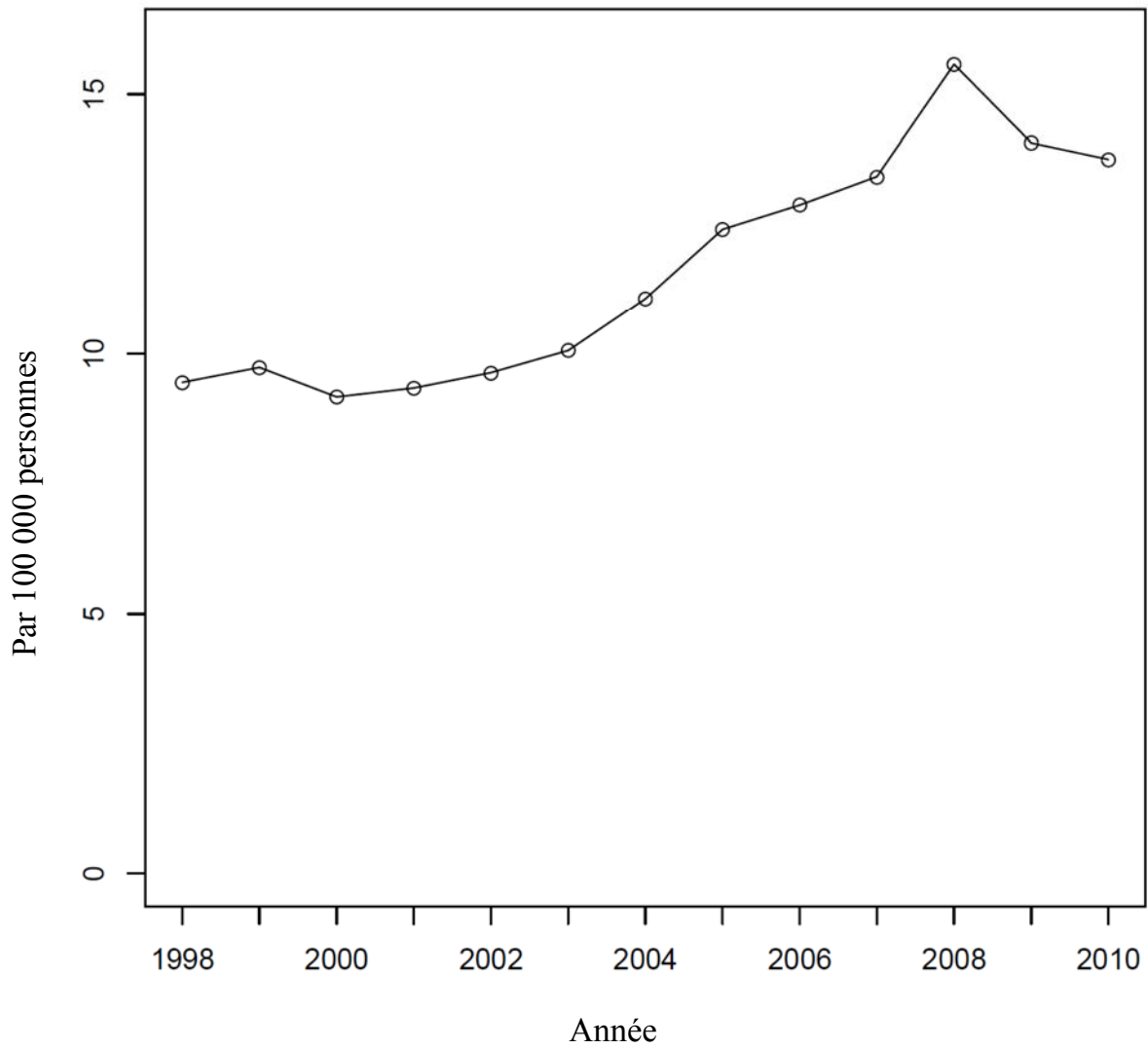


Figure 6 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU stratifié par groupes d'âge

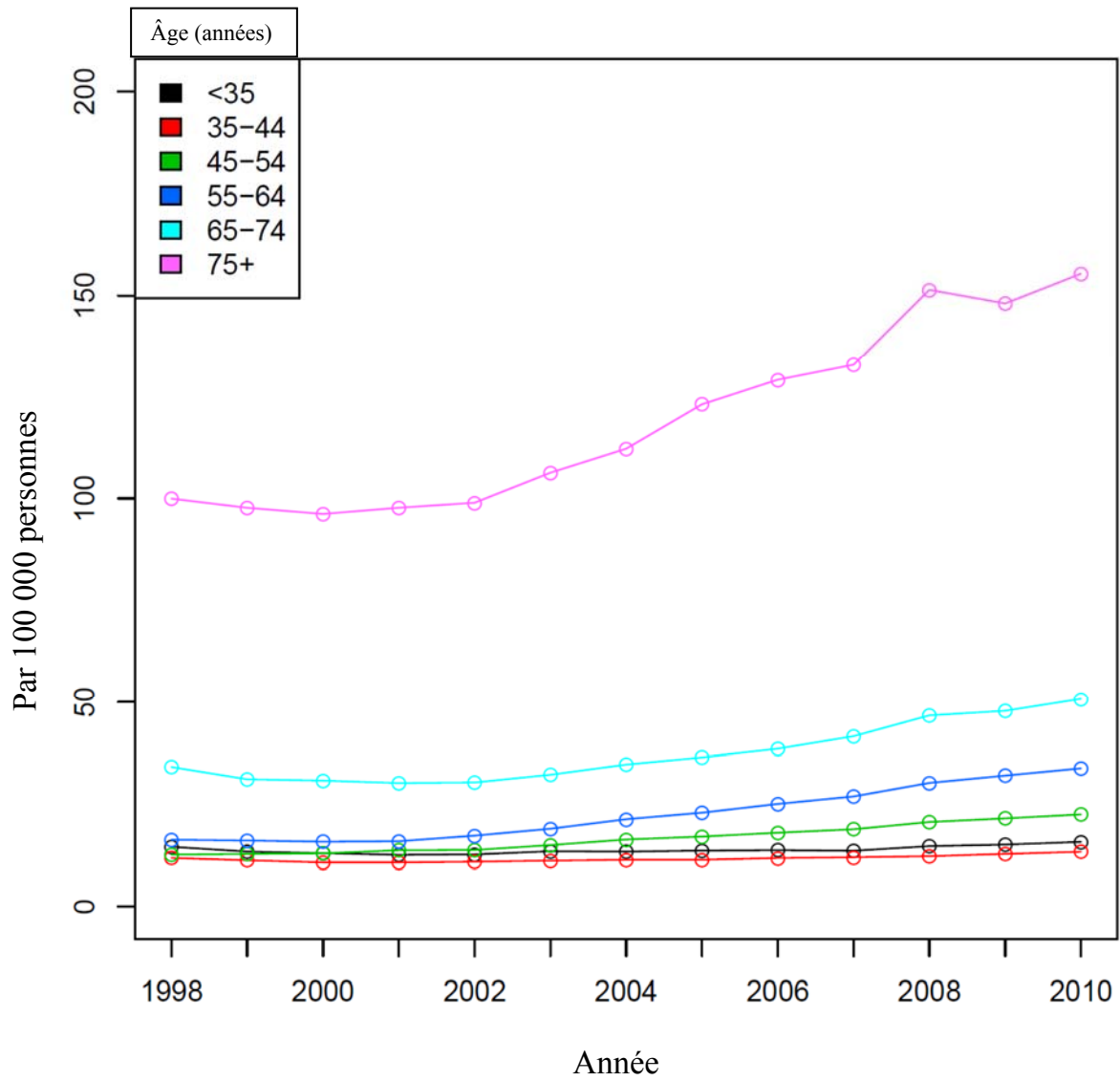


Figure 7 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU stratifié par groupes d'âge

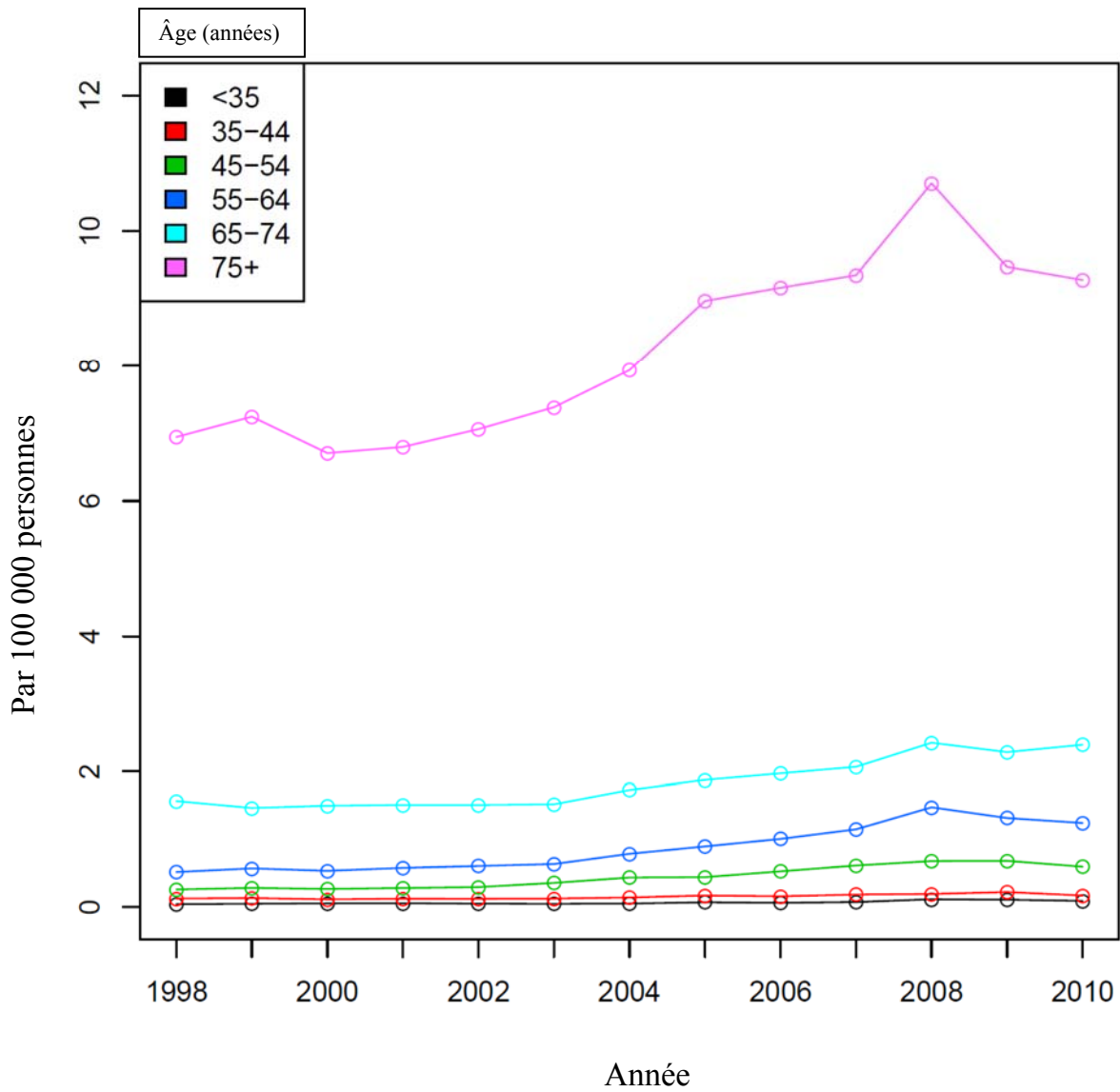


Figure 8 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU stratifié par sexe

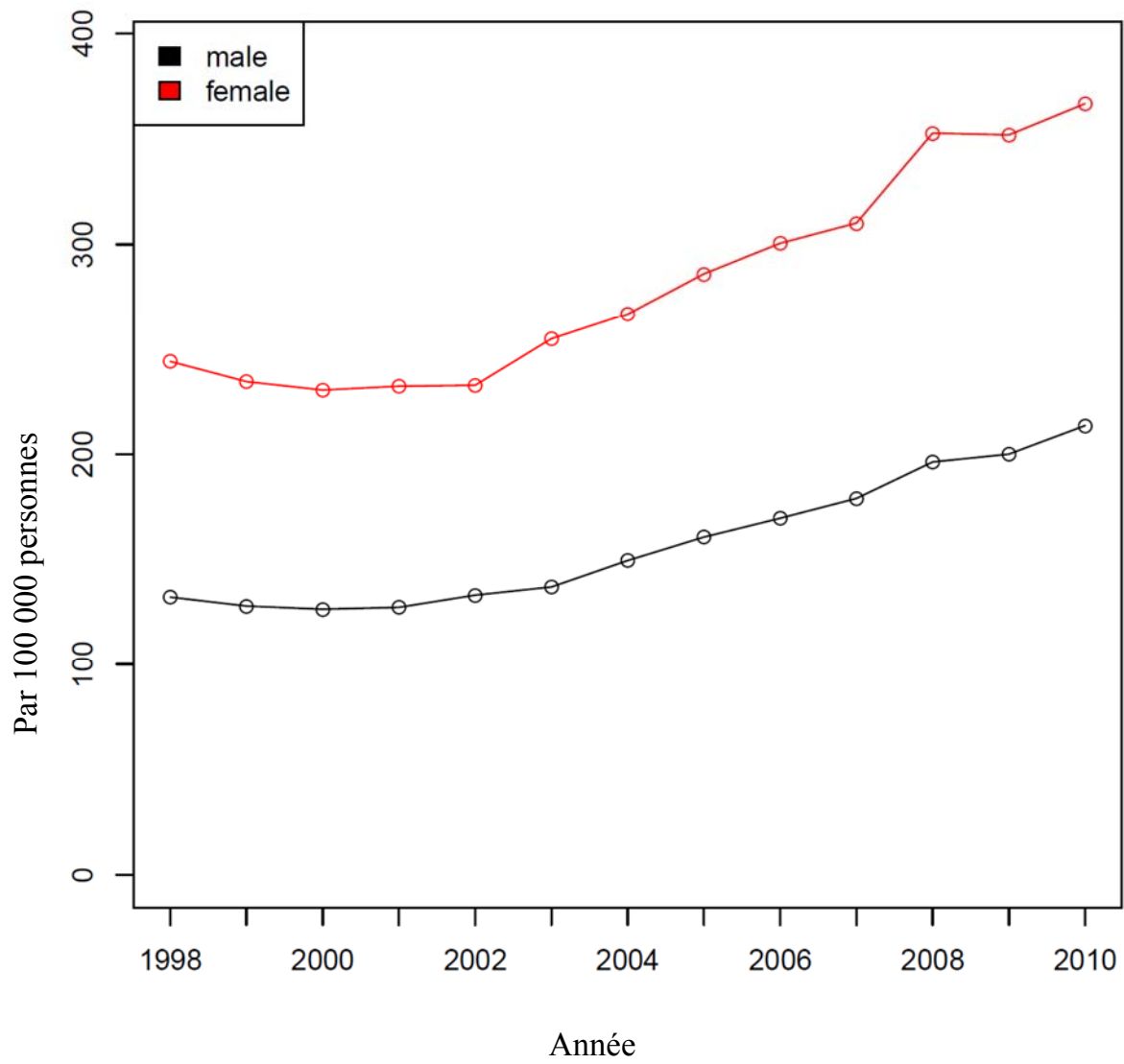


Figure 9 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU stratifié par sexe

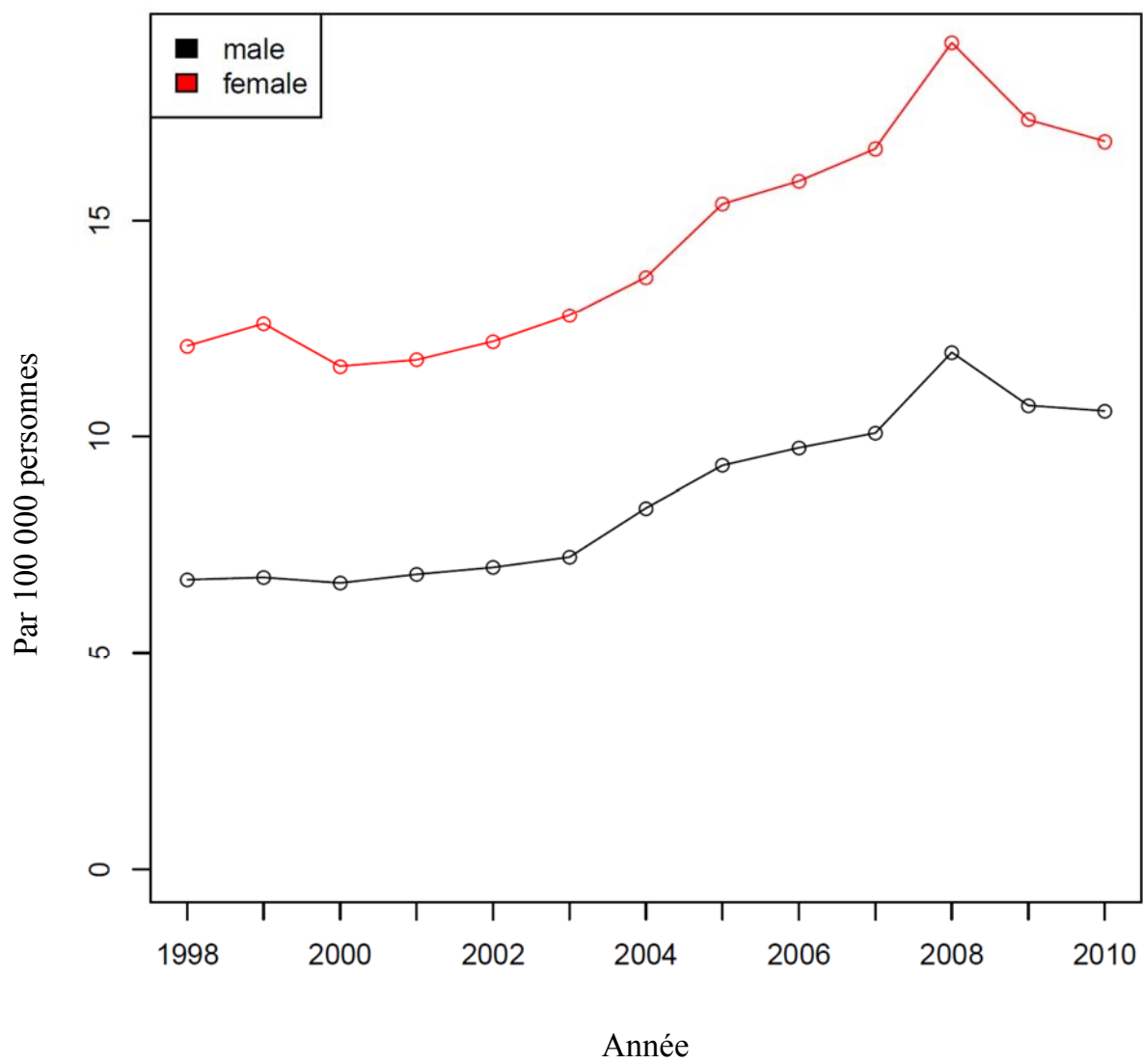


Figure 10 - Incidence d'admissions hospitalières pour les IU stratifié par présence de sepsis

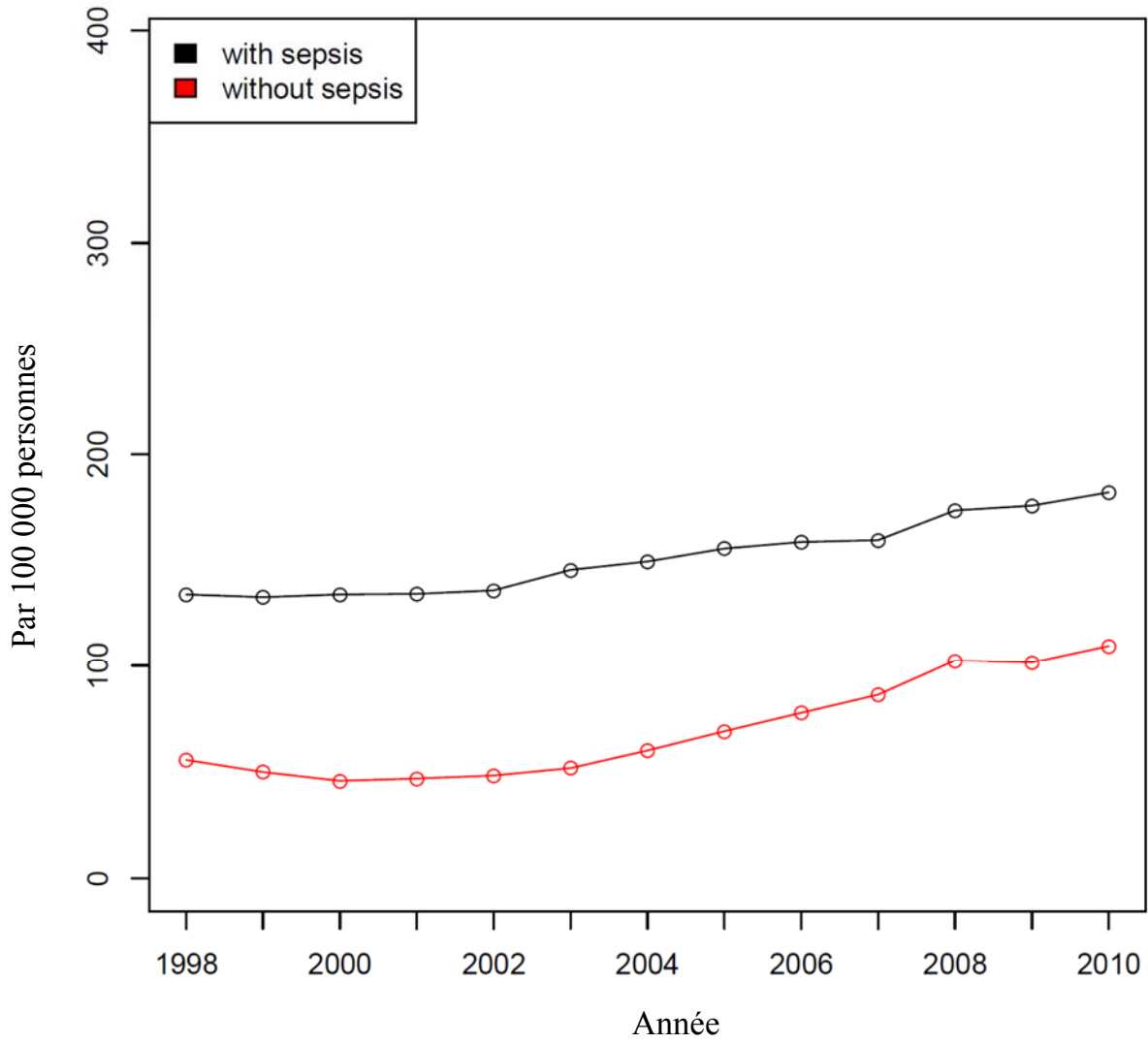


Figure 11 - Mortalité cause spécifique chez les patients admis pour des IU stratifié par présence de sepsis

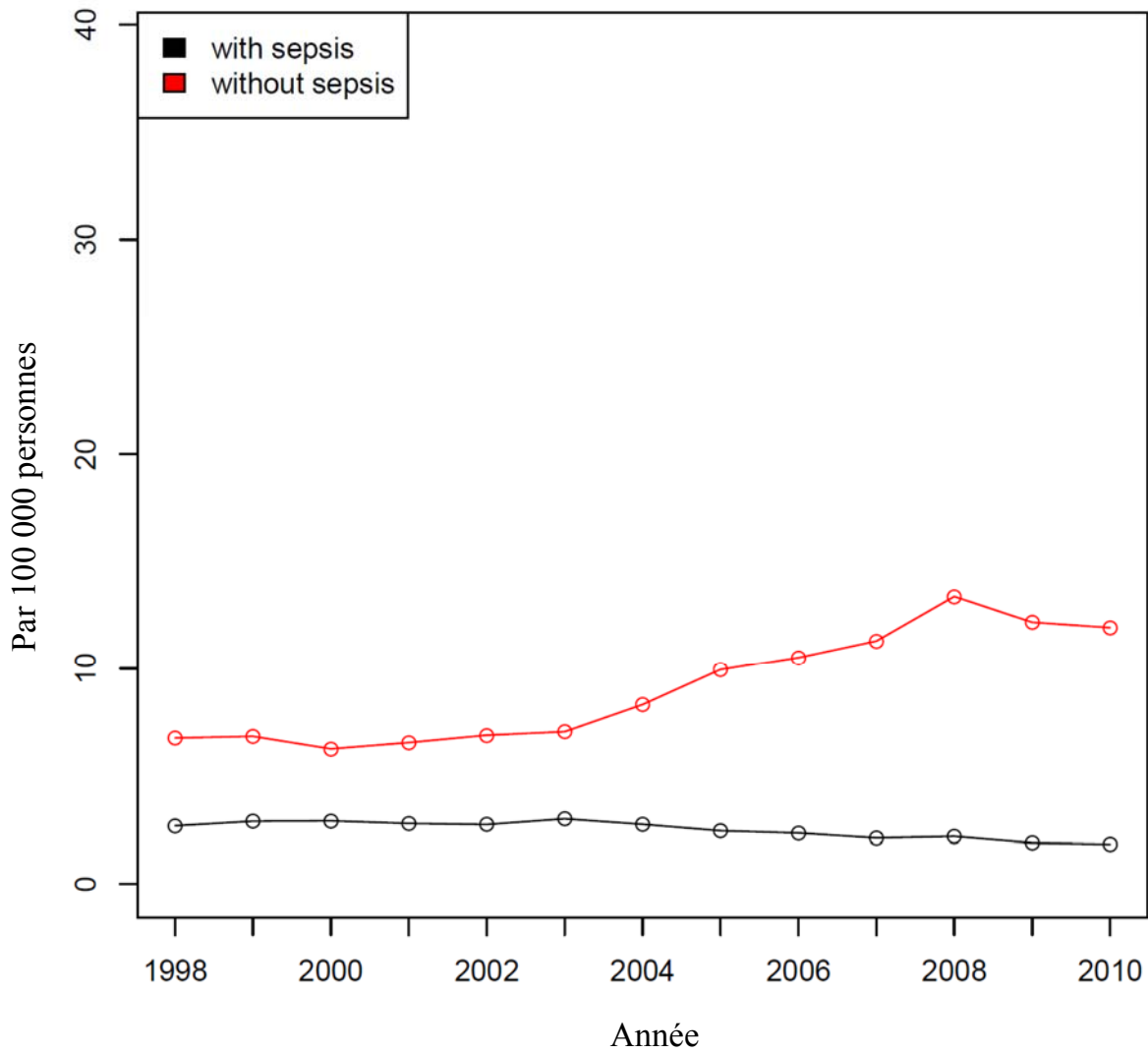


Tableau 2 - EAPC de l'incidence et de mortalité liées aux IU.

	Incidence (EAPC)	IC (95%)	<i>p</i>	Mortalité (EAPC)	IC (95%)	<i>p</i>
Global	+4.764	3.87-5.67	<0.001	+4.610	3.29-5.95	<0.001
Femme	+4.579	3.65-5.51	<0.001	+4.172	2.89-5.47	<0.001
Homme	+5.131	4.27-6.00	<0.001	+5.392	3.98-6.83	<0.001
Avec Sepsis	+8.980	6.98-11.02	<0.001	+7.043	5.16-8.96	<0.001
Sans Sepsis	+2.980	2.54-3.42	<0.001	-3.337	(-4.69)-(-1.97)	=0.0003
<35 ans	+1.164	0.25-2.08	0.0166	+8.586	5.07-12.22	=0.0002
35-44 ans	+1.409	0.696-2.13	0.0011	+5.036	3.03-7.08	=0.0002
45-54 ans	+5.547	5.07-6.02	<0.001	+9.376	6.98-11.82	<0.001
55-64 ans	+7.805	6.87-8.75	<0.001	+9.802	7.24-12.43	<0.001
65-74 ans	+4.855	3.52-6.20	<0.001	+5.020	3.83-6.22	<0.001
>75 ans	+4.815	3.94-5.70	<0.001	+3.705	2.42-5.00	<0.001

Fardeau Économique: frais médians et totaux

Le tableau 3 détaille les frais médians et totaux associés aux hospitalisations des IU. Le frais médians annuels ont augmentés de manière stable de \$10 313 par hospitalisation en 1998 à \$21 049 en 2010 (EAPC +9.41%; IC: 8.15-10.0). De façon analogue, les frais totaux annuels des hospitalisations pour les IU ont plus que triplés entre 1998 à 2010, allant de \$8.9 milliard à \$33.7 milliard (EAPC +0.25%; IC: 0.22-0.29). Tous les chiffres sont pondérés pour l'inflation et ajustés pour la valeur du dollar américain en 2013.

Tableau 3 - Fardeau économique: Frais médians et totaux en dollars américains ajustés pour l'année 2013

Année	Frais Médiane	Frais Totaux
1998	10 313	8 920 208 128
1999	10 570	9 038 521 563
2000	11 068	10 113 439 530
2001	11 782	10 527 625 056
2002	12 935	12 633 100 780
2003	13 917	14 032 156 945
2004	15 015	16 175 950 733
2005	16 085	19 279 025 807
2006	16 946	21 308 899 176
2007	18 668	25 444 807 031
2008	19 375	29 786 806 130
2009	20 178	31 479 425 424
2010	21 049	33 734 910 246

Figure 2 - Frais médians par admission pour IU en milliers de dollars US

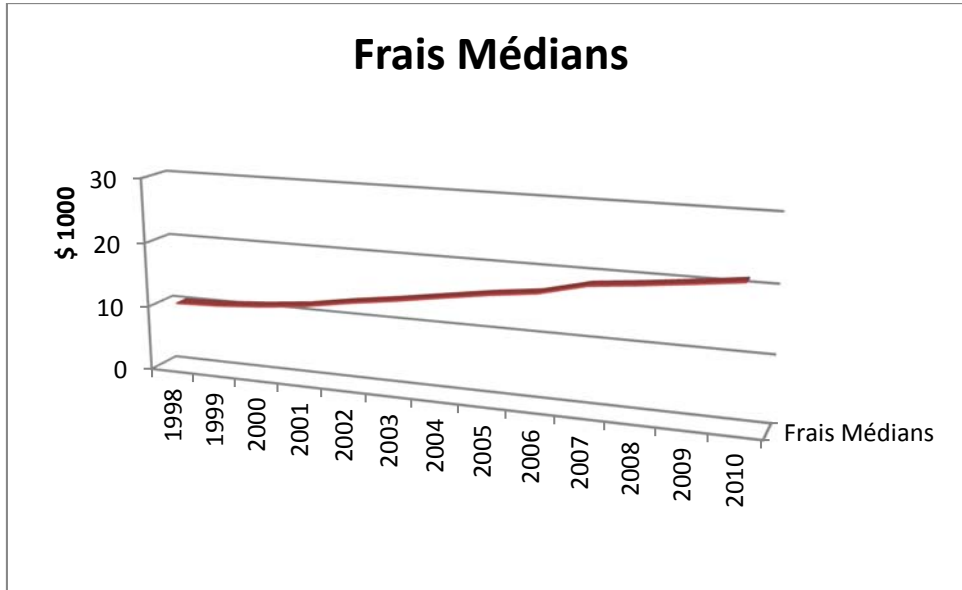
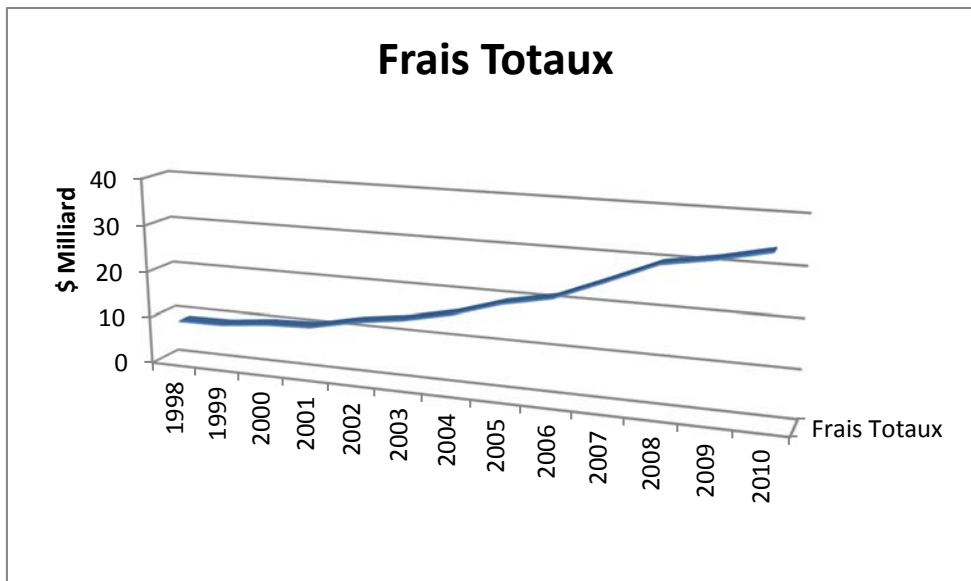


Figure 3 - Frais totaux annuels pour les admissions pour IU en milliard de dollars US



Facteurs prédictifs de sepsis

Le tableau 4 démontre les variables prédisant une admission avec un diagnostic de sepsis (comme diagnostic primaire ou secondaire). Le sexe féminin est protecteur contre une admission pour une IU avec sepsis (OR 0.76, $p < 0.0001$) tandis que les patients de race Afro-Américaine avaient un risque légèrement plus élevé d'avoir une hospitalisations dans un contexte de sepsis (OR 1.09, $p < 0.0001$). Les patients assurés par Medicare avaient aussi plus de risque d'être admis avec un diagnostic de sepsis comparé à ceux assurés par Medicaid (OR 0.97, $p < 0.0001$) ou les patients avec assurance privée (OR 0.91, $p < 0.0001$). Les patients soignés dans un centre non-académique avaient 0.88 fois le risque d'avoir un code de sepsis comparé à ceux hospitalisés dans un centre académique ($p < 0.0001$).

Tableau 4 - Facteurs prédictifs d'être admis avec sepsis

Variable		OR	IC	p-value
Âge		1.0054	1.00525-1.00550	<0.0001
Sexe	Homme	Référence		-
	Femme	0.758	0.756-0.761	<0.0001
Race	Blanc	Référence		-
	Afro-Américain	1.087	1.082-1.093	<0.0001
	Autre	0.989	0.983-0.994	<0.0001
Assurance	Medicare	Référence		-
	Medicaid	0.973	0.966-0.980	<0.0001
	Privée	0.912	0.907-0.917	<0.0001
	Autre	0.782	0.775-0.790	<0.0001
Revenu	<25 000	Référence		-
	25 - 34 999	1.003	0.998-1.008	=0.236
	35 - 44 999	0.981	0.976-0.986	<0.0001
	>45 000	0.950	0.945-0.954	<0.0001
Statu Académique	Académique	Référence		-
	Non-académique	0.876	0.872-0.879	<0.0001

Facteurs prédictifs de mortalité

Les prédictifs de mortalité sont détaillés dans le tableau 5. L'âge plus avancé est un prédictif indépendant de mortalité (OR 1.03, $p < 0.0001$). Le sexe féminin est un facteur protecteur contre la mortalité relié aux IU (OR 0.85, $p < 0.0001$). Comparé aux Caucasiens, les Afro-Américains avaient un risque important de subir une mortalité liée aux IU (OR 1.13, $p < 0.0001$) tandis que ceux des autres races avaient moins de risque comparé aux caucasiens (OR 0.98, $p = 0.0007$). Comparé aux patients assurés par Medicare, ceux assurés par Medicaid (OR 1.26, $p < 0.0001$) et ceux avec assurance privée (OR 1.04, $p < 0.0001$) avaient plus de risque de décéder secondaire à une hospitalisation pour des IU. Un revenu annuel plus élevé ($> \$45\ 000$) conférait une protection contre la mortalité reliée aux IU comparé à ceux avec un revenu annuel inférieur à $\$25\ 000$ (OR 0.96, $p < 0.0001$). Finalement, les patients soignés aux centres non-académiques avaient plus de risque de mortalité comparé à ceux ayant eu leur hospitalisation à un centre académique (OR 1.09, $p < 0.0001$).

Tableau 5 - Facteurs prédicteurs de mortalité secondaire aux IU

Variable		OR	IC	Petit p
Âge		1.03196	1.0316-1.0323	<0.0001
Sexe	Homme	Référence		-
	Femme	0.848	0.842-0.854	<0.0001
Race	Blanc	Référence		-
	Afro-Américain	1.134	1.122-1.146	<0.0001
	Autre	0.980	0.969-0.992	=0.0007
Assurance	Medicare	Référence		-
	Medicaid	1.261	1.24-1.28	<0.0001
	Privée	1.043	1.029-1.057	<0.0001
	Autre	1.315	1.286-1.344	<0.0001
Revenu	<25 000	Référence		-
	25 - 34 999	1.0034	0.993-1.014	=0.5
	35 - 44 999	0.965	0.955-0.975	<0.0001
	>45 000	0.964	0.954-0.974	<0.0001
Statu Académique	Académique	Référence		-
Variable	Non-académique	1.0936	1.085-1.103	<0.0001

DISCUSSION

Les IU sont parmi les infections les plus fréquentes, et représentent un fardeau en terme de morbidité, mortalité et de coûts de soins pour la population des patients hospitalisés.(2) Des études en 2000 ont démontré que les IU sont responsables pour des dépenses du système de santé dans l'ordre de \$1.03 milliard pour les hommes et \$2.47 milliard pour les femmes chaque année aux États-Unis.(94, 95) Ces dépenses verront une augmentation avec les changements démographiques de la population américaine, avec le taux croissant des maladies chroniques.(123-125)

Par ailleurs, l'incidence croissant des infections causées par des microorganismes résistants aux antibiotiques aura des impacts importants autant sur le front des soins cliniques que sur le front économique.(126, 127)

Cette étude présente plusieurs données remarquables. L'étude démontre un accroissement stable dans l'incidence des admissions pour les IU au courant de la dernière décennie. Ceci va à l'encontre des données citées par des études pour les années 1990 où l'incidence parmi les hommes était stable, et le traitement des IU intra hospitalier pour les femmes était en déclin.(94-96) Ceci est potentiellement secondaire à une augmentation marquée dans la résistance des germes urinaires aux antibiotiques.(126, 128, 129) Une contribution importante peut être attribuée à un changement dans les tendances de reporter les codes diagnostiques reliés aux infections urinaires tel que noté pour les infections respiratoires; ainsi, il est possible que certains patients ayant été admis en sepsis ne soient pas inclus dans d'autres études.(106, 107) Par ailleurs, certaines études ont démontré que certains diagnostics sont omis chez les patients avec plusieurs comorbidités; il se peut en effet que les chiffres démontrés dans

l'actuelle étude sous-estiment le fardeau des IU chez les patients admis dans un contexte de sepsis.(107, 130, 131) En ce qui concerne l'âge, 53.9% de la population de l'étude est âgé de 75 ans ou plus; malgré un ajustement statistique pour l'âge et les comorbidités, une pondération résiduelle peut en partie expliquer les tendances observées.

La mortalité associée aux IU pour tous les groupes de patients constitue une autre trouvaille importante. Spécifiquement, l'accroissement de mortalité a devancé l'incidence dans toutes les sous-populations sauf les patients âgés de 75 ans ou plus. Il est impossible d'attribuer cette trouvaille à une cause exacte avec une étude épidémiologique de niveau macro, cependant, la résistance aux antibiotiques pourrait encore expliquer la discordance entre la mortalité et l'incidence si on considère que les traitements actuels deviennent de plus en plus inefficaces.(132-134) Par contraste, le seuil d'admission pour certaines conditions pourrait être plus bas pour la population gériatrique; or, tandis qu'un patient plus jeune puisse bénéficier d'un traitement en externe (oral ou par ABAD), à cause de son statut fonctionnel, un patient gériatrique puisse nécessiter une hospitalisation pour une infection moins sévère.(135)

Parmi les tendances explorées, seule la mortalité chez les patients avec IU sans sepsis avait diminué. Ce paramètre pourrait être, encore ici, la réflexion d'une sélectivité diminuée quant à l'admission des patients avec des infections moins sévères, chez des patients avec plus de comorbidités.

La dépense médiane par hospitalisation a vu une augmentation statistiquement significative durant la période de l'étude, plus que doublant de 1998 à 2010. Ce phénomène n'est pas limité aux IU, mais représente actuellement un problème important du système de santé américain. Selon une étude récente, la majeure contribution aux coûts croissants des soins est attribuée à l'augmentation des prix des médicaments, des appareils médicaux et des soins intra-

hospitaliers.(124) À l'échelle nationale américaine, les dépenses pour les soins hospitaliers représentent 31.4% des dépenses sur les soins de santé, avec une augmentation totale des dépenses allant jusqu'à 133.8% entre 2000 et 2010.(136) Des études antérieures ont démontré des chiffres de dépense pour les IU plus bas (\$1.36 milliard pour les femmes et 734 million pour les hommes, pour un total de 2.1 milliard en 2000).(94-96) Malgré un ajustement pour l'inflation, ces chiffres demeurent nettement inférieurs à ceux de l'étude actuelle. Ce phénomène reflète vraisemblablement la méthodologie de sélection des patients tel que mentionné ci-haut; par ailleurs, ces études n'incluent pas dans leur méthodologies s'il s'agit de frais ou de coûts réels qui ont été pris en considération.(107) En effet, les patients ayant un diagnostic de sepsis ont plus de probabilité d'être admis aux soins intensifs, avec des coûts associés qui sont plus importants.(40, 137)

Outre les trouvailles reliées aux changements dans les tendances temporelles d'incidence, de mortalité et de coût reliés aux IU, cette étude a également exploré les variables prédicteurs de résultats cliniques. L'âge a été identifié comme facteur de risque indépendant autant pour avoir le diagnostic de sepsis que pour la mortalité.(138) Le sexe masculin était également un prédicteur indépendant d'être admis avec un diagnostic de sepsis et de la mortalité relié aux IU. Il est intéressant de noter que, malgré l'ajustement multivarié, les femmes avaient 15% moins de risque d'avoir une mortalité reliée aux IU. Les tendances de consultation pour les maladies peuvent ainsi jouer un rôle; certaines études suggèrent que les hommes ont tendance à consulter à un stade plus avancé de la maladie.(139, 140) La race afro-américaine était également un prédicteur de sepsis et de mortalité. Il est possible que la race confère un risque particulier lié aux comorbidité, cependant, il y a eu ajustement pour les comorbidités dans le modèle, alors une corrélation de causalité définitive est difficile à établir.(141)

Bien que d'autres études avaient démontré un avantage de survie chez les patients avec assurance privée, dans la présente étude, ces patients, comparé aux patients assurés par Medicare avaient 1.04 fois le risque de décéder en lien avec l'hospitalisation pour l'IU. Les patients avec assurance privée bénéficient généralement d'une infrastructure plus robuste permettant d'avoir des traitements à domicile et des séjours plus courts. Ce phénomène pourrait expliquer que seuls les patients les plus malades sont admis.

Un revenu plus élevé conférait une protection contre le sepsis lié aux IU et un taux de mortalité plus bas. Ce phénomène pourrait être expliqué par un meilleur état de santé chez cette sous-population tel que démontré pour d'autres processus pathologiques.(142)

LIMITATIONS

Cette étude souffre d'une limitation importante qui affecte tous les études sur les IU tel que décrit par Foxman et al.(143) En effet, le spectre des maladies classifiées comme des IU s'étend de la bactériurie asymptomatique au sepsis sévère avec dysfonction multi-organe. Par ailleurs, outre le défi de bien documenter le diagnostic, certaines études souffrent de limitations liées aux biais d'information. Bien que cette étude ne se base pas sur des diagnostics reportés par les patients, les données administratives du NIS ne permettent pas de retenir une identification spécifique du patient; alors, un patient pourrait contribuer à plusieurs admissions. Il s'agit d'une limitation de plusieurs bases de données administratives.(124, 130, 131) L'absence d'identification empêche l'ajustement du modèle statistique pour de multiples admissions. Finalement, les données disponibles ne permettent pas de distinguer entre une IU nosocomiales et une IU acquise en communauté.(36, 143-145)

CONCLUSIONS

Cette étude a exploré l'épidémiologie des admissions hospitalières pour les IU. Les admissions ainsi que les mortalités associées aux IU démontrent un accroissement important depuis la dernière décennie. Les patients de sexe masculin, ceux de race afro-américaine, les patients assurés par Medicaid ou ceux sans assurance, ainsi que les patients soignés dans des centres non-académiques avaient un risque plus élevé de mortalité lié aux IU.

L'étude a servi avant tout à décrire les tendances temporelles des admissions pour les IU et à élucider les prédicteurs de mauvaise évolution de l'état de santé des patients. Les limitations conférées par la base de données ne permettent pas de conclure à des associations causales. Par contre, cette étude souligne des indicateurs de qualité de soins potentiellement utiles pour adapter les politiques de soins de santé pour certaines sous-populations particulièrement vulnérables.

Bibliographie

1. Alan J. Wein LRK, Andrew C. Novick, Alan W. Partin. Campbell-Walsh Urology. Wein, editor. Philadelphia, USA: Elsevier; 2012.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature reviews Urology*. 2010 Dec;7(12):653-60. PubMed PMID: 21139641.
3. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European urology*. 2008 11;54(5):1164-75.
4. Bartlett JG, Gorbach SL. Anaerobic bacteria in suppurative infections of the male genitourinary system. *The Journal of urology*. 1981 Mar;125(3):376-8. PubMed PMID: 7206087.
5. Finegold SM. Therapy for infections due to anaerobic bacteria: an overview. *The Journal of infectious diseases*. 1977 Mar;135 Suppl:S25-9. PubMed PMID: 321708.
6. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infectious disease clinics of North America*. 2003 Jun;17(2):261-78, viii. PubMed PMID: 12848470.
7. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic Escherichia coli. *Nat Rev Microbiol*. 2004 02;2(2):123-40.
8. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgrad Med J*. 2005 02;81(952):83-6.
9. Saemann MD, Weichhart T, Horl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest*. 2005 04;35(4):227-35.
10. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Bhang JL, Wobbe CL, Stapleton A. Variation in frequency of the virulence-factor gene in Escherichia coli clones colonizing the stools and urinary tracts of healthy prepubertal girls. *The Journal of infectious diseases*. 2003 Oct 1;188(7):1059-64. PubMed PMID: 14513428.
11. Garabe M. BR, Berklund-Johansen T.E., Cek H.M., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology Guidelines*. 2013.
12. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):431-6. PubMed PMID: 12094098.
13. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *The New England journal of medicine*. 1996 Aug 15;335(7):468-74. PubMed PMID: 8672152.
14. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 ed. Kasper, editor: McGraw-Hill; 2005.
15. Educational Review Manual in Urology. 3 ed. Association AU, editor: Castle Connolly Graduate Medical; 2011.
16. Pinggera GM, Feuchtner G, Frauscher F, Rehder P, Strasser H, Bartsch G, et al. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *European urology*. 2005 Feb;47(2):243-9. PubMed PMID: 15661421. Epub 2005/01/22. eng.

17. Wright OR, Safranek S. Urine dipstick for diagnosing urinary tract infection. *American family physician*. 2006 Jan 1;73(1):129-30. PubMed PMID: 16417075. Epub 2006/01/19. eng.
18. Anderson GG, Martin SM, Hultgren SJ. Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2004 Oct;6(12):1094-101. PubMed PMID: 15380779.
19. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *The New England journal of medicine*. 2003 Jul 17;349(3):259-66. PubMed PMID: 12867610.
20. Nicolle L, Anderson PA, Conly J, Mainprize TC, Meuser J, Nickel JC, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2006 May;52:612-8. PubMed PMID: 16739835. Pubmed Central PMCID: 1531733.
21. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2001;12(1):15-20. PubMed PMID: 11294525. Epub 2001/04/11. eng.
22. McLaughlin SP, Carson CC. Urinary tract infections in women. *The Medical clinics of North America*. 2004 Mar;88(2):417-29. PubMed PMID: 15049585. Epub 2004/03/31. eng.
23. DeAlleaume L, Tweed EM, Bonacci R. Clinical inquiries. When are empiric antibiotics appropriate for urinary tract infection symptoms? *The Journal of family practice*. 2006 Apr;55(4):338, 41-2. PubMed PMID: 16608674. Epub 2006/04/13. eng.
24. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW, et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *The New England journal of medicine*. 1980 Aug 21;303(8):409-15. PubMed PMID: 6993946. Epub 1980/08/21. eng.
25. Wigton RS, Hoellerich VL, Ornato JP, Leu V, Mazzotta LA, Cheng IH. Use of clinical findings in the diagnosis of urinary tract infection in women. *Archives of internal medicine*. 1985 Dec;145(12):2222-7. PubMed PMID: 2934038. Epub 1985/12/01. eng.
26. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *The New England journal of medicine*. 1982 Aug 19;307(8):463-8. PubMed PMID: 7099208. Epub 1982/08/19. eng.
27. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Mar 1;52(5):e103-20. PubMed PMID: 21292654. Epub 2011/02/05. eng.
28. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Annals of internal medicine*. 2005 Jan 4;142(1):20-7. PubMed PMID: 15630106. Pubmed Central PMCID: PMC3722605. Epub 2005/01/05. eng.
29. Engel G, Schaeffer AJ, Grayhack JT, Wendel EF. The role of excretory urography and cystoscopy in the evaluation and management of women with recurrent urinary tract infection. *The Journal of urology*. 1980 Feb;123(2):190-1. PubMed PMID: 7354514. Epub 1980/02/01. eng.
30. Fairchild TN, Shuman W, Berger RE. Radiographic studies for women with recurrent urinary tract infections. *The Journal of urology*. 1982 Aug;128(2):344-5. PubMed PMID: 7109105. Epub 1982/08/01. eng.

31. Fowler JE, Jr., Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *The New England journal of medicine*. 1981 Feb 19;304(8):462-5. PubMed PMID: 7453771. Epub 1981/02/19. eng.
32. Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999 Jul 21;282(3):236-7. PubMed PMID: 10422990.
33. Becopoulos T, Georgoulas D, Constantinides C, Stathakis H, Kosmidis J. Acute prostatitis: which antibiotic to use first. *J Chemother*. 1990 Aug;2(4):244-6. PubMed PMID: 2230908. Epub 1990/08/01. eng.
34. Benway BM, Moon TD. Bacterial prostatitis. *The Urologic clinics of North America*. 2008 Feb;35(1):23-32; v. PubMed PMID: 18061021. Epub 2007/12/07. eng.
35. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 8;344(10):699-709. PubMed PMID: 11236773.
36. Chang R, Greene MT, Chenoweth CE, Kuhn L, Shuman E, Rogers MA, et al. Epidemiology of hospital-acquired urinary tract-related bloodstream infection at a university hospital. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2011 Nov;32(11):1127-9. PubMed PMID: 22011543. Pubmed Central PMCID: 3198822.
37. Jerkeman M, Braconier JH. Bacteremic and non-bacteremic febrile urinary tract infection--a review of 168 hospital-treated patients. *Infection*. 1992 /;20(3):143-5.
38. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *The Journal of infectious diseases*. 1983 07/;148(1):57-62.
39. Saint S, Kaufman SR, Rogers MAM, Baker PD, Boyko EJ, Lipsky BA. Risk factors for nosocomial urinary tract-related bacteremia: a case-control study. *Am J Infect Control*. 2006 09/;34(7):401-7.
40. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *PharmacoEconomics*. 2004;22(12):793-813. PubMed PMID: 15294012. Epub 2004/08/06. eng.
41. Pittoni GM, Scatto A. Economics and outcome in the intensive care unit. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009 Apr;22(2):232-6. PubMed PMID: 19390250. Epub 2009/04/25. eng.
42. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001 Jul;29(7):1303-10. PubMed PMID: 11445675. Epub 2001/07/11. eng.
43. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *The New England journal of medicine*. 1993 Oct 28;329(18):1328-34. PubMed PMID: 8413414.
44. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010 Sep 15;51 Suppl 2:S198-208. PubMed PMID: 20731577. Epub 2010/09/03. eng.
45. Bernard L, El H, Pron B, Lothe 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 Dec;26(6):445-51. PubMed PMID: 11722682. Epub 2001/11/28. eng.

46. Mohammadi S, MacKay K, Ward TT, Forrest GN. Clinical outcomes of a veterans affairs outpatient antimicrobial treatment program. *Southern medical journal*. 2013 Jun;106(6):345-9. PubMed PMID: 23736174.
47. Yong C, Fisher DA, Sklar GE, Li SC. A cost analysis of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT): an Asian perspective. *International journal of antimicrobial agents*. 2009 Jan;33(1):46-51. PubMed PMID: 18823759. Epub 2008/10/01. eng.
48. Conant MM, Erdman SM, Osterholzer D. Mandatory infectious diseases approval of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): clinical and economic outcomes of averted cases. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Feb 13. PubMed PMID: 24532684. Epub 2014/02/18. Eng.
49. Boscia JA, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infectious disease clinics of North America*. 1987 Dec;1(4):893-905. PubMed PMID: 3333664.
50. Evans DA, Williams DN, Laughlin LW, Miao L, Warren JW, Hennekens CH, et al. Bacteriuria in a population-based cohort of women. *The Journal of infectious diseases*. 1978 Dec;138(6):768-73. PubMed PMID: 368263.
51. Juthani-Mehta M. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in older adults. *Clinics in geriatric medicine*. 2007 Aug;23(3):585-94, vii. PubMed PMID: 17631235.
52. Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2008 Oct;29 Suppl 1:S41-50. PubMed PMID: 18840088.
53. Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. *Infectious disease clinics of North America*. 2011 Mar;25(1):103-15. PubMed PMID: 21315996.
54. Ha US, Cho YH. Catheter-associated urinary tract infections: new aspects of novel urinary catheters. *International journal of antimicrobial agents*. 2006 Dec;28(6):485-90. PubMed PMID: 17045784.
55. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *The Urologic clinics of North America*. 1999 Nov;26(4):821-8. PubMed PMID: 10584622.
56. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerging infectious diseases*. 2001 Mar-Apr;7(2):342-7. PubMed PMID: 11294737. Pubmed Central PMCID: 2631699.
57. McNaughton Collins M, Barry MJ. Epidemiology of chronic prostatitis. *Current opinion in urology*. 1998 Jan;8(1):33-7. PubMed PMID: 17035840. Epub 2006/10/13. eng.
58. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *The Journal of urology*. 1998 Apr;159(4):1224-8. PubMed PMID: 9507840.
59. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology*. 1997 Jun;49(6):809-21. PubMed PMID: 9187684. Epub 1997/06/01. eng.
60. Tan JK, Png DJ, Liew LC, Li MK, Wong ML. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Singapore: a population-based study. *Singapore medical journal*. 2002 Apr;43(4):189-93. PubMed PMID: 12188063.
61. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *The Journal of urology*. 2001 Mar;165(3):842-5. PubMed PMID: 11176483.

62. Ejike CE, Ezeanyika LU. Prevalence of chronic prostatitis symptoms in a randomly surveyed adult population of urban-community-dwelling Nigerian males. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008 Apr;15(4):340-3. PubMed PMID: 18380824.
63. Charles H. Hennekens JEB. *Epidemiology in Medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 1987.
64. Gordis L. *Epidemiology*. Fourth ed: Elsevier; 2009.
65. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*. Fifth ed: Oxford University Press; 2008.
66. OQLF. Office québécois de la langue française [cited 2014 2014/04]. Available from: <http://www.oqlf.gouv.qc.ca/>.
67. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Memorial Fund quarterly*. 1966 Jul;44(3):Suppl:166-206. PubMed PMID: 5338568. Epub 1966/07/01. eng.
68. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *The New England journal of medicine*. 1996 Sep 26;335(13):966-70. PubMed PMID: 8782507. Epub 1996/09/26. eng.
69. Brook RH, McGlynn EA, Shekelle PG. Defining and measuring quality of care: a perspective from US researchers. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*. 2000 Aug;12(4):281-95. PubMed PMID: 10985266. Epub 2000/09/14. eng.
70. Sloan JA, Halyard MY, Frost MH, Dueck AC, Teschendorf B, Rothman ML. The Mayo Clinic manuscript series relative to the discussion, dissemination, and operationalization of the Food and Drug Administration guidance on patient-reported outcomes. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007 Nov-Dec;10 Suppl 2:S59-63. PubMed PMID: 17995474. Epub 2007/11/13. eng.
71. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Valiquette L. Outcomes research: a methodologic review. *European urology*. 2006 Aug;50(2):218-24. PubMed PMID: 16762484.
72. Kleinbaum DG. *Logistic Regression A Self-Learning Text*. Third ed. M. Gail KK, J.M. Samet, A. Tsiatis, W. Wong, editor: Springer Science; 2010.
73. Szklo M. Design and conduct of epidemiologic studies. *Preventive medicine*. 1987 Mar;16(2):142-9. PubMed PMID: 3495793. Epub 1987/03/01. eng.
74. Badwan K, Maxwell K, Venkatesh R, Figenshau RS, Brown D, Chen C, et al. Comparison of laparoscopic and percutaneous cryoablation of renal tumors: a cost analysis. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2008 Jun;22(6):1275-7. PubMed PMID: 18578660. Epub 2008/06/27. eng.
75. Benoit RM, Gronberg H, Naslund MJ. A quantitative analysis of the costs and benefits of prostate cancer screening. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2001;4(3):138-45. PubMed PMID: 12497031. Epub 2002/12/24. Eng.
76. Wilson LS, Tesoro R, Elkin EP, Sadetsky N, Broering JM, Latini DM, et al. Cumulative cost pattern comparison of prostate cancer treatments. *Cancer*. 2007 Feb 1;109(3):518-27. PubMed PMID: 17186528. Epub 2006/12/23. eng.
77. Luz J, Green MS. Sickness absenteeism from work--a critical review of the literature. *Public health reviews*. 1997;25(2):89-122. PubMed PMID: 9322420. Epub 1997/01/01. eng.
78. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D. Lost productive work time costs from health conditions in the United States: results from the American Productivity Audit. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and*

- Environmental Medicine. 2003 Dec;45(12):1234-46. PubMed PMID: 14665809. Epub 2003/12/11. eng.
79. Walsh DC, Connor E, Tracey LV, Goldberg GA, Egdahl RH. Posthospital convalescence and return to work. *Health affairs*. 1989 Fall;8(3):76-90. PubMed PMID: 2551807. Epub 1989/01/01. eng.
80. Bodenheimer T. High and rising health care costs. Part 1: seeking an explanation. *Annals of internal medicine*. 2005 May 17;142(10):847-54. PubMed PMID: 15897535. Epub 2005/05/18. eng.
81. OECD. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [cited 2014]. Available from: <http://www.oecd.org/>.
82. Corporation R. The Rand Corporation [cited 2014 April 2014].
83. Munoz E, Mallett E, Gerold T, Goldstein J, Wise L. Access and quality of care for urology patients under diagnostic related group reimbursement. *The Journal of urology*. 1988 Jun;139(6):1256-9. PubMed PMID: 3131544. Epub 1988/06/01. eng.
84. Munoz E, Barrau L, Goldstein J, Benacquista T, Mulloy K, Wise L. DRG prospective, "all payor systems," financial risk, and hospital cost in pulmonary medicine non CC stratified DRGs. *Chest*. 1988 Oct;94(4):855-61. PubMed PMID: 3139375. Epub 1988/10/01. eng.
85. Munoz E, Boiardo R, Mulloy K, Goldstein J, Brewster JG, Wise L. Economies of scale, physician volume for urology patients, and DRG prospective hospital payment system. *Urology*. 1990 Nov;36(5):471-6. PubMed PMID: 2122571. Epub 1990/11/01. eng.
86. Munoz E, Goldstein J, Lory MH, Brewster JG, Johnson H, Kahn BA, et al. The DRG hospital payment system, surgical readmissions and cost containment. *The American surgeon*. 1990 Nov;56(11):683-7. PubMed PMID: 2122786. Epub 1990/11/01. eng.
87. Munoz E, Mulloy K, Goldstein J, Josephson J, Tenenbaum N, Wise L. Physicians' patient load per DRG, the consumption of hospital resources, and the incentives of the DRG prospective payment system. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*. 1990 Aug;65(8):533-8. PubMed PMID: 2116807. Epub 1990/08/01. eng.
88. HHS-WebSite. [cited 2014 01]. Available from: <http://www.hhs.gov/about/>.
89. AHRQ-WebSite. [cited 2014 01]. Available from: <http://www.ahrq.gov/about/index.html>.
90. HCUP-WebSite. [cited 2014 01]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/>.
91. NIS-WebSite. [cited 2014 01]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>.
92. WHO-ICD. [cited 2014 01]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/#>.
93. ICD-9-WebSite. [cited 2014 01]. Available from: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/staticpages/icd-9-code-lookup.aspx>.
94. Griebing TL. Urologic diseases in america project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *The Journal of urology*. 2005 Apr;173(4):1288-94. PubMed PMID: 15758784.
95. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *The Journal of urology*. 2005 Apr;173(4):1281-7. PubMed PMID: 15758783.
96. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, et al. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *The Journal of urology*. 2005 Mar;173(3):933-7. PubMed PMID: 15711342.

97. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83. PubMed PMID: 3558716. Epub 1987/01/01. eng.
98. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Journal of clinical epidemiology*. 1992 Jun;45(6):613-9. PubMed PMID: 1607900.
99. D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *Journal of clinical epidemiology*. 1996 12/;49(12):1429-33.
100. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med*. 1993 11/;32(5):382-7.
101. Hartz AJ, Kuhn EM, Kayser KL, Pryor DP, Green R, Rimm AA. Assessing providers of coronary revascularization: a method for peer review organizations. *Am J Public Health*. 1992 12/;82(12):1631-40.
102. Roos LL, Sharp SM, Cohen MM, Wajda A. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches. *Journal of clinical epidemiology*. 1989 /;42(12):1193-206.
103. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Medical care*. 1998 Jan;36(1):8-27. PubMed PMID: 9431328.
104. site UCBW. Population estimates methodology. 2013.
105. AHA-WebSite. [cited 2015 1]. Available from: <http://www.aha.org/research/rc/stat-studies/fast-facts.shtml#community>.
106. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine*. 2007 May;35(5):1244-50. PubMed PMID: 17414736.
107. Lindenauer PK, Lagu T, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 Apr 4;307(13):1405-13. PubMed PMID: 22474204.
108. Liu V, Turk BJ, Rizk NW, Kipnis P, Escobar GJ. The association between sepsis and potential medical injury among hospitalized patients. *Chest*. 2012 Sep;142(3):606-13. PubMed PMID: 22383667.
109. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54. PubMed PMID: 12700374.
110. Rothberg MB, Cohen J, Lindenauer P, Maselli J, Auerbach A. Little evidence of correlation between growth in health care spending and reduced mortality. *Health affairs*. 2010 Aug;29(8):1523-31. PubMed PMID: 20679657.
111. Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005 12/07;294(21):2712-9.
112. Metersky ML, Tate JP, Fine MJ, Petrillo MK, Meehan TP. Temporal trends in outcomes of older patients with pneumonia. *Archives of internal medicine*. 2000 12/11;160(22):3385-91.
113. Ruhnke GW, Coca-Perraillon M, Kitch BT, Cutler DM. Marked reduction in 30-day mortality among elderly patients with community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine*. 2011 02/;124(2):171-8.

114. Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 May 9;307(18):1934-40. PubMed PMID: 22546608. Epub 2012/05/02. eng.
115. P R. Multiple imputation of missing values: further update of ice, with an emphasis an categorical variables. *Stata Journal*. 2009;9(3):466-77.
116. Benneyworth BD, Gebremariam A, Clark SJ, Shanley TP, Davis MM. Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2011 Jun;127(6):e1533-41. PubMed PMID: 21576303. Pubmed Central PMCID: PMC3103275. Epub 2011/05/18. eng.
117. Statistics USBoL. [cited 2014 1]. Available from: <http://www.bls.gov/cpi/>.
118. Calculator CI. [cited 2014 1]. Available from: <http://data.bls.gov/cgi-bin/cpicalc.pl>.
119. site HW. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Nationwide Inpatient Sample (NIS) [cited 2013 9]. Available from: <http://www.hcupus.ahrq.gov/nisoverview.jsp>.
120. Bureau USC. [cited 2013 9]. Available from: <http://www.census.gov/popest/estimates.html>.
121. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Jr., Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010 May 5;303(17):1723-8. PubMed PMID: 20442388. Pubmed Central PMCID: 3142962.
122. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine*. 2000 Feb 15;19(3):335-51. PubMed PMID: 10649300. Epub 2000/01/29. eng.
123. Mitka M. IOM report: Aging US population, rising costs, and complexity of cases add up to crisis in cancer care. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013 Oct 16;310(15):1549-50. PubMed PMID: 24129449. Epub 2013/10/17. eng.
124. Moses H, 3rd, Matheson DH, Dorsey ER, George BP, Sadoff D, Yoshimura S. The anatomy of health care in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013 Nov 13;310(18):1947-63. PubMed PMID: 24219951. Epub 2013/11/14. eng.
125. Pandya A, Gaziano TA, Weinstein MC, Cutler D. More americans living longer with cardiovascular disease will increase costs while lowering quality of life. *Health affairs*. 2013 Oct;32(10):1706-14. PubMed PMID: 24101059. Epub 2013/10/09. eng.
126. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012 Sep;55(6):807-15. PubMed PMID: 22700828. Pubmed Central PMCID: 3491852.
127. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. 2011 07/23;378(9788):369-71.
128. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infectious disease clinics of North America*. 2003 06;17(2):243-59.
129. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the

North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International journal of antimicrobial agents*. 2006 06;27(6):468-75.

130. Goto M, Ohl ME, Schweizer ML, Perencevich EN. Accuracy of Administrative Code Data for the Surveillance of Healthcare-Associated Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013 Dec 9. PubMed PMID: 24218103. Epub 2013/11/13. Eng.

131. Tieder JS, Hall M, Auger KA, Hain PD, Jerardi KE, Myers AL, et al. Accuracy of administrative billing codes to detect urinary tract infection hospitalizations. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):323-30. PubMed PMID: 21768320. Pubmed Central PMCID: PMC3146355. Epub 2011/07/20. eng.

132. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence*. 2013 Aug 27;5(1). PubMed PMID: 24200870. Epub 2013/11/10. Eng.

133. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis*. 2011 05;11(5):381-93.

134. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 07/01;53(1):60-7.

135. Supervia A, Aranda D, Marquez MA, Aguirre A, Skaf E, Gutierrez J. Predicting length of hospitalisation of elderly patients, using the Barthel Index. *Age and ageing*. 2008 May;37(3):339-42. PubMed PMID: 18339617. Epub 2008/03/15. eng.

136. KFF-WebSite. [cited 2014 1]. Available from: <http://kff.org/health-costs/report/health-care-costs-a-primer/>.

137. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Critical care medicine*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S109-16. PubMed PMID: 11445744. Epub 2001/07/11. eng.

138. Luis A Destarac EWE. Sepsis in Older Patients: An Emerging Concern in Critical Care. *ADVANCES IN SEPSIS*. 2002;2(1):15.

139. Graham MM, Westerhout CM, Kaul P, Norris CM, Armstrong PW. Sex differences in patients seeking medical attention for prodromal symptoms before an acute coronary event. *American heart journal*. 2008 Dec;156(6):1210-6 e1. PubMed PMID: 19033022.

140. Stevens JA, Ballesteros MF, Mack KA, Rudd RA, DeCaro E, Adler G. Gender differences in seeking care for falls in the aged Medicare population. *American journal of preventive medicine*. 2012 Jul;43(1):59-62. PubMed PMID: 22704747.

141. Frierson GM, Howard EN, DeFina LE, Powell-Wiley TM, Willis BL. Effect of race and socioeconomic status on cardiovascular risk factor burden: the Cooper Center Longitudinal Study. *Ethnicity & disease*. 2013 Winter;23(1):35-42. PubMed PMID: 23495620.

142. Clark AM, DesMeules M, Luo W, Duncan AS, Wielgosz A. Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nature reviews Cardiology*. 2009 Nov;6(11):712-22. PubMed PMID: 19770848.

143. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-month : DM*. 2003 Feb;49(2):53-70. PubMed PMID: 12601337. Epub 2003/02/26. eng.

144. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *The American journal of medicine*. 1996 Jun 24;100(6A):3S-12S. PubMed PMID: 8678095. Epub 1996/06/24. eng.

145. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest*. 2001 Feb;119(2 Suppl):397S-404S. PubMed PMID: 11171776. Epub 2001/02/15. eng.

