



HAL
open science

Epidémiologie des infections urinaires communautaires

Louise Savoye-Rossignol

► **To cite this version:**

Louise Savoye-Rossignol. Epidémiologie des infections urinaires communautaires. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066378 . tel-01275795

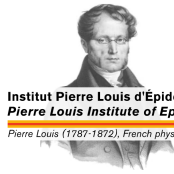
HAL Id: tel-01275795

<https://theses.hal.science/tel-01275795>

Submitted on 18 Feb 2016

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

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



THÈSE PRÉSENTÉE À L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

ÉCOLE DOCTORALE : PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE À PARIS :
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE.

Par Louise ROSSIGNOL, née SAVOYE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : Épidémiologie

Épidémiologie des infections urinaires communautaires

Directeur de recherche : Thomas HANSLIK

Soutenue le 30 septembre 2015 à Paris

Devant la commission d'examen formée de :

M. Thomas HANSLIK, directeur de thèse, PUPH, HDR

M. Bruno FANTIN, rapporteur, PUPH, HDR

M. Laurent LETRILLART, rapporteur, PU, HDR

M. François BRICAIRE, examinateur, PUPH, HDR

M. Raphaël LEPEULE, examinateur, Docteur en médecine

Mme. Anne-Marie MAGNIER, examinateur, PU

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse, le Professeur Thomas Hanslik, pour avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et pour m'avoir offert la possibilité de poursuivre ma formation de recherche au sein de l'équipe du réseau Sentinelles. Son regard a toujours été critique et avisé et ses conseils, aussi nombreux que précieux. Merci pour la confiance qu'il m'a accordé pour la réalisation de ce travail, pour sa rigueur et sa disponibilité.

Je remercie tous les membres du jury, pour avoir accepté d'évaluer mon travail les Professeurs Anne-Marie Magnier, François Bricaire, le Docteur Raphaël Lepeule et tout particulièrement mes deux rapporteurs les Professeurs Bruno Fantin et Laurent Letriliart.

Je remercie l'ensemble du comité scientifique de l'étude Druti : Thierry Blanchon, Bruno Coignard, Beate Heym, Yann Le Strat, Sylvie Maugat et Sophie Vaux.

Un grand merci à toute l'équipe du réseau Sentinelles pour m'avoir accompagnée et soutenue. Je suis infiniment reconnaissante aux médecins généralistes, qui ont participé à cette étude. Pour finir, un grand merci à l'équipe du département de médecine générale qui m'a accueillie pendant mes deux années de clinicat.

Une partie de ce travail de thèse a été financé par l'InVS, la Direction Générale de la Santé, la fondation d'entreprise Groupe Pasteur Mutualité et l'Association Française d'Urologie. Merci pour leur soutien.

Je dédie ce travail :

A mes parents et en particulier Mamoun, pour tout ce qu'ils m'ont appris et permis d'apprendre.

A mes sœurs, qui ont toujours été à mes côtés.

A Nicolas, Sixtine, Julie et Myrtille mes raisons de vivre et de vouloir rendre ce monde meilleur.

A tous les membres de ma famille et belle famille, pour leur soutien sans faille.

A tous mes proches, pour leur présence et leur fidélité, en particulier Annabel, Josselin et Marc.

A tous ceux qui sont perdus ou qui souffrent en espérant que les trop rares moments passés ensembles puissent les aider.

A la Mémoire de tous ceux dont l'existence a croisé la mienne, en espérant avoir hérité de leur amour et respect d'autrui. Puisse ce travail leur rendre hommage.

Sommaire

Sommaire	4
1. Glossaire	5
2. Introduction.....	6
3. Etat de l'art.....	9
a. Infections urinaires et saisonnalité.....	9
b. Infections urinaires communautaires et résistances aux antibiotiques.....	12
4. Evaluation de la saisonnalité des infections urinaires	20
5. Etude Druti (Drug resistant urinary tract infection).....	27
a. Incidence des infections urinaires et de la résistance aux antibiotiques chez les femmes vues en médecine générale.....	28
b. Facteurs associés aux infections urinaires résistantes aux antibiotiques chez les femmes vues en médecine générale	54
6. Discussion.....	66
7. Bibliographie	71
8. Production scientifique effectuée durant la thèse	79
a. Publications dans le cadre de la thèse.....	79
b. Publications en dehors de la thèse.....	80
9. Annexes	83
a. Annexe 1 : Synthèse de la littérature des études de facteurs de risques des infections urinaires à bactéries résistantes aux antibiotiques.....	84

1. Glossaire

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique -Hôpitaux de Paris
BLSE	β -lactamase à spectre étendu
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DGS	Direction Générale de la Santé
EBLSE	Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu
ECBU	Examen cytbactériologique des urines
FQ	Fluoroquinolone
I	Intermédiaire
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IU	Infection Urinaire
IUC	Infection Urinaire Compliquée
LABM	Laboratoires privés d'analyses médicales
Onerba	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
OR	Odds ratio
R	Résistant
Raisin	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
Rémic	Référentiel en microbiologie médicale
S	Sensible
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline
UMR	Unité Mixte de Recherche
UPMC	Université Pierre et Marie Curie

2. Introduction

Les infections urinaires sont une des plus fréquentes infections bactériennes. Une étude d'incidence américaine, basée sur des auto-déclarations, a retrouvé une incidence annuelle de 12% chez les femmes [48]. Ces infections, à l'origine de nombreuses prescriptions d'antibiotiques en médecine générale, participent à la pression de sélection des résistances bactériennes aux antibiotiques [27]. Elles sont principalement causées par des entérobactéries, dont en premier lieu *Escherichia coli* (*E. coli*), qui représente 70 à 80 % des bactéries isolées en cas de prélèvement urinaire [3,41]. Les premiers travaux de recherche sur l'épidémiologie des infections urinaires se sont tout d'abord intéressés à l'évaluation de l'incidence de cette pathologie et aux facteurs associés aux infections urinaires, ainsi qu'au risque de récurrence. Plus récemment, des travaux de recherche ont montré :

- **Une variation saisonnière pour de nombreuses infections bactériennes.** Une saisonnalité des septicémies à *E. coli* a récemment été montrée aux USA [8]. Or les infections urinaires sont la principale porte d'entrée de ces septicémies et l'hypothèse d'une saisonnalité des infections urinaires a déjà été avancée.
- **Une évolution croissante de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables d'infection urinaire,** en particulier chez *E. coli* [12,16,65,77,86,102,118]. Les données récentes pour *E. coli* situent la proportion de résistance à l'amoxicilline autour de 40%, à l'amoxicilline/acide clavulanique entre 20 et 25%, aux fluoroquinolones entre 10 et 20%, aux aminosides entre 3 et 10%, à la fosfomycine entre 1 et 5% et aux céphalosporines de 3^{ème} génération entre 1 et 3% [32,41,75,118].
- **L'existence de facteurs de risque d'acquisition des infections urinaires à bactéries résistantes.** Plusieurs travaux ont été réalisés à l'étranger sur ce thème, identifiant des premiers déterminants tels que : les antécédents d'hospitalisation, la prise antérieure

d'antibiotique, le cathétérisme urinaire, la récurrence des cystites, l'âge, le sexe masculin, le diabète, ou les voyages [11,15,17,23,24,64,66,82,106,108,121,129] (Annexe 1).

Nous avons souhaité poursuivre ces voies de recherche :

- **Une saisonnalité des infections urinaires a déjà été recherchée avec des résultats contradictoires.** D'autres méthodes statistiques permettent une analyse temporelle plus précise, par ailleurs possibles sur de plus grandes bases de données aujourd'hui disponibles.
- Concernant la résistance bactérienne dans les infections urinaires deux raisons principales nous ont conduits à réaliser une recherche épidémiologique en France métropolitaine chez les femmes non institutionnalisées consultant un médecin généraliste pour une infection urinaire :
 - **Les indicateurs de résistance bactérienne sont principalement le reflet de la résistance bactérienne des infections liées aux soins** (données hospitalières ou de laboratoires d'analyse). Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'incidence communautaire des infections urinaires à bactéries résistantes aux antibiotiques, en particulier à *E. coli*. En effet, il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) en cas de suspicion d'infection urinaire. Sa prescription dépend du tableau clinique et du terrain. En conséquence, les données de surveillance passive de la résistance aux antibiotiques basées uniquement sur des données d'ECBU prélevés de façon sélective peuvent conduire à surestimer la résistance aux antibiotiques, induisant une incertitude sur le traitement antibiotique empirique à préconiser.
 - **Les facteurs de risque retrouvés dans la littérature sont parfois contradictoires et là encore essentiellement basées sur des populations non communautaires.** L'annexe 1 regroupe les références des travaux portant sur l'étude de ces facteurs de risques. Seules

deux études concernaient exclusivement des patients vus en médecine générale. Aucune étude n'a été réalisée en France (Annexe 1).

3. Etat de l'art

Afin de répondre aux questions soulevées, un état de l'art a été réalisé et est présenté ci-dessous en deux parties. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la saisonnalité des infections urinaires. Les méthodes statistiques connues et les bases de données disponibles ont permis de débiter le travail de thèse par cette thématique. Concernant la résistance aux antibiotiques, la deuxième partie de cet état de l'art montrera pourquoi il a été nécessaire de mettre en place une étude épidémiologique avec recueil de données cliniques, sociologiques et bactériologiques, afin de compléter les connaissances épidémiologiques sur les infections urinaires communautaires.

a. Infections urinaires et saisonnalité

La saisonnalité reflète une variation cyclique plus ou moins prévisible. De nombreuses maladies, infectieuses en particulier, présentent une variation saisonnière de leur épidémiologie. L'analyse des phénomènes de saisonnalité peut permettre d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies. Dans le cas du choléra, la mise en évidence d'une association entre la propagation du choléra et celle du phytoplancton a permis de construire un modèle prédictif des épidémies de choléra basé sur l'analyse d'images satellite des côtes marines [74]. Au-delà de l'amélioration des connaissances scientifiques sur le choléra, la possibilité de prédire deux mois à l'avance une épidémie de choléra peut permettre d'organiser le système de soins et de réduire l'impact potentiel de l'épidémie sur la population. L'objectif de l'analyse des séries temporelles peut ainsi être descriptif, explicatif, prédictif ou interventionnel.

Concernant la saisonnalité des infections urinaires communautaires, elle a été évoquée par deux équipes, en 1979 et 1983. La première concluait à une augmentation hivernale des incidences des infections urinaires chez l'enfant [38]. Les auteurs attribuaient cette différence à une corrélation avec les infections respiratoires hautes. La deuxième a retrouvé un pic d'incidence au mois d'août, en se basant sur les résultats d'ECBU chez la femme sur une période de trois ans[10].

Plus récemment, ce sont les infections invasives à bactéries à Gram négatif, dont *E. coli*, qui ont été étudiées. Ces dernières études ont toutes utilisé une analyse de séries temporelles de résultats bactériologiques positifs, à l'aide d'une régression de Poisson. Une analyse des facteurs associés a parfois été faite, notamment des facteurs environnementaux, comme la température extérieure. Aux USA et en Israël, l'incidence des septicémies à Gram négatif et en particulier à *E. coli* étaient plus importante l'été, avec une augmentation allant de 12 à 21% [20,36,97]. Indépendamment de la saison, une augmentation de l'incidence en fonction de la température extérieure a pu être montrée, estimée à 3,5% pour 10°F [36]. Une autre étude américaine sur des septicémies à *E. coli* communautaires a retrouvé des résultats similaires (augmentation de 35% de l'incidence estivale par rapport à l'hiver et de 7% pour 10°F) [8]. Ces dernières études américaine et israélienne ont utilisé des méthodes statistiques plus élaborées permettant de montrer à plusieurs reprises une saisonnalité estivale des septicémies à Gram négatif. Les mécanismes avancés par les auteurs pour expliquer cette saisonnalité ont été par exemple une saisonnalité liée à une augmentation de la colonisation environnementale (nourriture et eau) et endogène du tractus digestif liée à la température, ou liée à des changements comportementaux (notamment l'activité sexuelle) en période estivale. Seule l'augmentation de la colonisation de l'eau en fonction de la température a actuellement été démontrée [68]. Des travaux sur les mécanismes sous-jacents de cette saisonnalité restent donc à faire.

La mise en évidence de la saisonnalité des septicémies à Gram négatif permet de faire l'hypothèse d'une saisonnalité des infections urinaires. Pour poursuivre l'étude de cette saisonnalité, se baser sur la surveillance passive des ECU présenterait un biais de sélection important, cet examen n'étant pas systématique dans les infections urinaires. Par ailleurs, il n'existe pas, en France, de surveillance syndromique des infections urinaires. D'autres bases de données publiques ou privées ont déjà été utilisées pour l'analyse de la saisonnalité d'autres pathologies :

- La base *Google Insights for Search*, constituée par les requêtes faites auprès du moteur de recherche de Google, a par exemple été utilisée pour la dengue, la dépression, la grippe, etc.

... [9,53,95,130]. Il est possible de télécharger les données à partir de *Google Insights for Search*. Des requêtes à partir de mots clés peuvent être faites pour différents pays et différentes périodes. Les données récupérées sont exprimées en "fractions de recherches" par semaine.

- La base *IMS-Health France*, constituée par le recueil hebdomadaire des ventes de médicaments d'un échantillon de 59% des pharmacies communautaires françaises, permet d'étudier les séries temporelles des ventes de médicaments et donc des pathologies associées. Il faut pour cela que le choix des médicaments soit suffisamment spécifique [96,123].

L'utilisation de ces bases de données, qui pourrait permettre d'établir des séries temporelles utiles pour étudier la saisonnalité des infections urinaires, nécessite des outils statistiques adaptés. Une série temporelle est une série de mesures répétées dans le temps. Elle se constitue dès qu'un indicateur est enregistré pendant une période donnée. Son analyse permet par exemple de décrire les tendances et d'évaluer les facteurs associés aux variations. La première analyse est visuelle à partir de l'observation des données réelles réparties dans le temps. L'analyse peut ensuite permettre de connaître la tendance dans le temps ou de comparer simplement l'incidence de l'évènement en fonction des saisons. Un article récent a permis de comparer trois principales méthodes actuellement utilisées : la comparaison de séries temporelles, les modèles géométriques (analyse spectrale en utilisant des fonctions cosinus et sinus), et les modèles linéaires généralisés [22]. En fonction de la méthode utilisée, il est possible ou pas de quantifier la saisonnalité, de connaître le moment du pic, et d'ajuster à des co-variables.

Fort de ces constats, il est apparu intéressant de tester l'hypothèse d'une saisonnalité des infections urinaires en milieu communautaire à partir de ces deux bases de données et de ces méthodes statistiques. Ces travaux sont présentés dans la section 4 de la présente thèse.

Le Chapitre 3.b est issu de l'article « Infections urinaires communautaires et résistances aux antibiotiques », parue dans la revue « Tout Prévoir » en octobre 2013 (n° 44, pages 29-32). Le texte n'a pas été modifié, à part la numérotation des références. Sa retranscription dans le manuscrit de thèse a été autorisée par la revue « Tout prévoir ».

b. Infections urinaires communautaires et résistances aux antibiotiques

Les infections urinaires communautaires représentent la deuxième cause d'infections bactériennes en ville. La résistance aux antibiotiques est de plus en plus fréquente. Il est important de connaître les facteurs de risques d'infection à bactéries résistantes aux antibiotiques, afin de guider le choix du traitement.

Une pathologie fréquente participant à la pression de sélection

À l'âge de 24 ans, un tiers des femmes ont eu au moins une infection urinaire dans leur vie [48]. C'est un motif fréquent de consultation. L'Observatoire de la médecine générale estimait à 34 le nombre médian de consultations pour cystite ou cystalgie par an et par omnipraticien, et à 2 celui pour pyélonéphrite [107], soit, en France, un nombre total à 2 249 000, en 2009. Ces infections sont principalement causées par des entérobactéries, dont en premier lieu *l'Escherichia coli (E. coli)*, qui représente 70 à 80 % des bactéries isolées de prélèvements urinaires [90,115].

Même si la mortalité de cette pathologie est faible, sa morbidité, son coût et son impact sur la résistance des bactéries aux antibiotiques sont importants [27,78]. Les infections urinaires sont à l'origine de nombreuses prescriptions d'antibiotiques, qui participent à la pression de sélection de résistance bactérienne aux antibiotiques [27]. Costelloe et coll ont réalisé une revue de la littérature évaluant la prescription d'antibiotiques en soins primaires au niveau individuel sur le développement de la résistance aux antibiotiques. Concernant les infections urinaires, cinq études ont été retrouvées. Sur un ensemble des 14 358 participants, l'odds ratio global d'acquisition de résistance était de 2,5 (intervalle de confiance à 95 % IC = 2,1-2,9) à deux mois et de 1,33 (IC = 1,2-1,5) à 12

mois, comparativement à des sujets contrôles n'ayant pas reçu d'antibiotiques dans les mois précédant l'infection urinaire [27].

Augmentation des résistances de *Escherichia coli*

En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques est principalement assurée par les laboratoires de bactériologie à travers des réseaux tels que ceux du Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) ou de l'Onerba (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques). Le réseau Onerba produit des proportions de résistance par souche bactérienne et le réseau Raisin produit notamment des données d'incidences rapportées à 1 000 journées d'hospitalisation. Depuis le milieu des années 2000, une augmentation de la résistance d'*E. coli* aux antibiotiques est rapportée en France [71]. Cette augmentation est également observée chez nos voisins européens [42]. Les données récentes situent la proportion de résistance d'*E. coli* à l'amoxicilline autour de 40 %, aux fluoroquinolones entre 10 et 20 %, et aux céphalosporines de troisième génération entre 1 et 3 % [32,40,75,118]. Des résistances à d'autres classes d'antibiotiques sont également observées (Tableau 1).

Tab. 1 : Proportion d'*Escherichia coli* résistants dans les infections urinaires [32,40,75,118]

Antibiotique	Proportion d' <i>E. coli</i> résistants dans les infections urinaires
Amoxicilline	40 %
Amoxicilline / Acide clavulanique	20 % - 25 %
Fluoroquinolones	10 % - 20 %
Aminosides	3 % - 10 %
Fosfomycine	1 % - 5 %
Céphalosporines de 3 ^e génération	1 % - 3 %

La surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé montre que l'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) varie de 0,17 EBLSE / 1 000 journées d'hospitalisations dans l'inter-région Ouest à 0,54 dans les établissements de santé de l'AP-HP et 0,39 dans les établissements de santé de l'inter-région Nord [71]. Comme le montre la Figure 1, les EBLSE ont au cours du temps rattrapé les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (Sarm) pour les dépasser en 2010 (respectivement 0,44 et 0,42 pour 1 000 journées d'hospitalisation) [72].

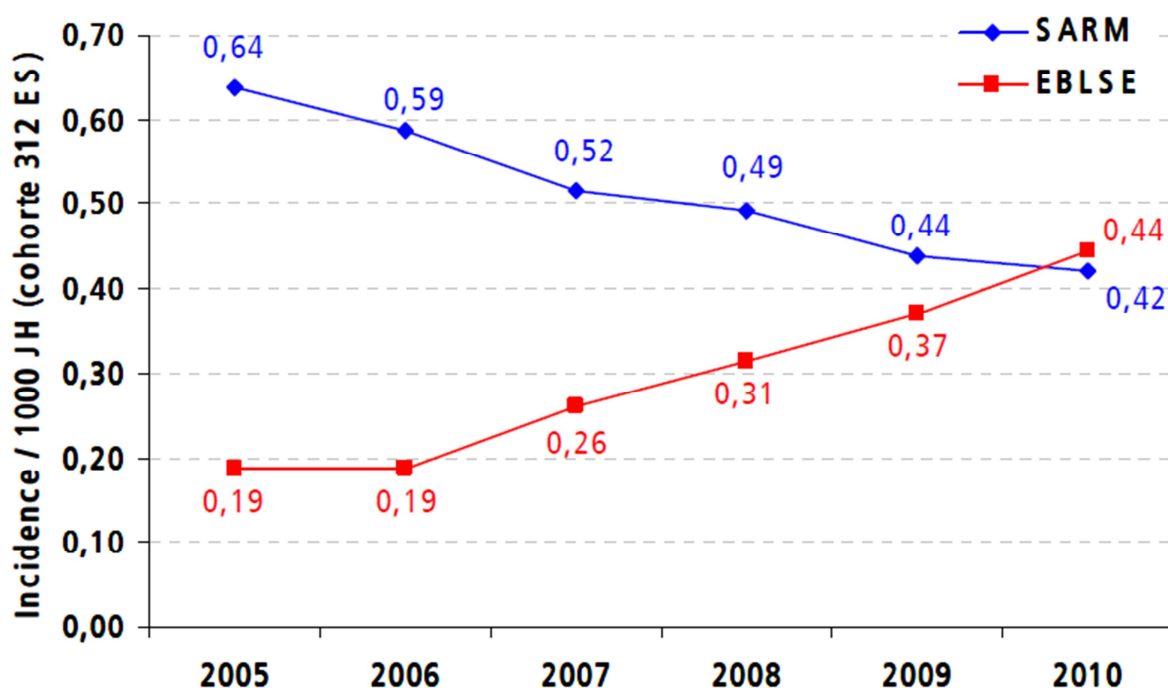


Fig. 1 : Densités d'incidence des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) pour 1 000 journées d'hospitalisation en France (cohorte de 312 établissements participant consécutivement de 2005 à 2010) (source : Jarlier V, *et al.* Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France – Réseau BMRRaisin-Résultats 2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 84 p. Disponible à partir du lien : www.invs.sante.fr.)

Des indicateurs à améliorer pour la surveillance communautaire

Ces résultats basés sur des laboratoires privés d'analyses médicales (LABM) n'utilisent aucun dénominateur de population exposée et sont donc exprimés en proportion de résistance au sein de l'espèce. Ils ne permettent pas d'apprécier l'incidence de la résistance aux antibiotiques en médecine de ville et ne couvrent malheureusement pas l'ensemble du territoire français. Les LABM recueillent des données exclusivement basées sur les prélèvements prescrits. Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [3] portant sur la prise en charge des cystites prévoient la réalisation d'une bandelette urinaire pour confirmer l'infection, mais pas la réalisation systématique d'un examen cyto bactériologique des urines. Les données basées sur des LABM ne sont donc pas représentatives des infections urinaires ayant motivé le recours à une consultation en médecine générale. Une étude suisse a récemment montré que les proportions de résistance parmi les prélèvements prescrits en routine étaient supérieures à celles observées parmi des prélèvements pratiqués de façon systématique chez des patients consultant pour une infection urinaire [79]. En France, une étude a montré qu'un tiers des malades souffrant d'infection urinaire basse non compliquée avaient un ECBU, ainsi que la moitié de ceux ayant une infection urinaire haute ou compliquée [60]. Les indicateurs produits jusque-là en France sont donc le reflet de la résistance bactérienne dans une population spécifique (celle des patients ayant eu un ECBU) et non le reflet de la résistance bactérienne dans la communauté.

Des recommandations thérapeutiques en cours de réévaluation

L'Afssaps a édité en 2008 des recommandations de prise en charge des infections urinaires [3]. Elles sont actuellement en cours de réévaluation après l'alerte de pharmacovigilance concernant le risque d'atteinte pulmonaire consécutive à l'utilisation du nitrofurane. Les prochaines recommandations se baseront sur ces données de pharmacovigilance et sur l'évolution des résistances aux antibiotiques.

Déterminants des infections urinaires résistantes

Plusieurs travaux ont déjà été réalisés à l'étranger, permettant d'identifier les facteurs de risques d'infections urinaires à germes résistants aux antibiotiques : antécédents d'hospitalisation, prise antérieure d'antibiotiques, cathétérisme vésical, cystites récidivantes, âge croissant, sexe masculin, diabète, voyages [11,15,24,66]. Face à l'augmentation de l'incidence des infections causées par des souches à *E. coli* résistantes aux traitements usuels, la mise en évidence de ces facteurs de risque d'infections urinaires à bactéries résistantes aux antibiotiques permet d'adapter les recommandations thérapeutiques en milieu communautaire. De façon plus générale, l'optimisation de la dose et de la durée du traitement est nécessaire à la maîtrise de l'antibiorésistance. Ainsi, il a été montré que l'antibiorésistance était associée à la longueur du traitement [27]. En milieu hospitalier, des études ont montré l'efficacité de nouvelles méthodes de gestion de la prescription d'antibiotiques, telle que la rotation des antibiotiques prescrits (afin de limiter la pression de sélection qui résulte de l'usage prépondérant d'une molécule) [57,103,122]. De même, la désescalade thérapeutique lors de la réévaluation du traitement d'un épisode infectieux (afin de limiter la pression de sélection résultant d'une exposition prolongée aux antibiotiques) est sous utilisée et pourrait être davantage promue à l'hôpital comme en ville [34].

En pratique

L'existence de facteurs de risque est un premier levier pour contrôler au mieux l'écologie bactérienne. Leur identification est importante, ce d'autant que les moyens médicamenteux de lutte contre les germes résistants sont de plus en plus réduits : le risque d'impasse thérapeutique est réel [89]. La prescription d'une antibiothérapie consiste à choisir une molécule, une dose journalière, une durée de traitement, sans oublier une réévaluation précoce de la pertinence de la prescription. Des doses d'antibiotiques subinhibitrices, des traitements prolongés et l'utilisation systématique de la même classe d'antibiotiques créent les conditions propices à l'émergence de l'antibiorésistance. En pratique, afin de préserver la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, il est donc souhaitable de prescrire des traitements en dose suffisante, pendant des durées minimales, et de savoir changer

souvent d'antibiotiques d'un patient à l'autre (si la pathologie le permet). Cette règle de bonne conduite pourrait donc se résumer par trois mots : « Pour l'antibiothérapie : brutalité, rapidité, infidélité » !

c. Place du microbiote dans la résistance aux antibiotiques

E. coli, responsable de 70 à 80% des infections urinaires, est un bacille Gram négatif constitutif de la flore sous-dominante du microbiote intestinale. L'acquisition de caractères de virulence lui permet de devenir pathogène et d'être responsable d'infection urinaire, de gastro-entérite, de méningite ou de sepsis [73]. Le microbiote intestinal représente donc le réservoir principal des germes responsables des infections urinaires et joue un rôle dans la résistance aux antibiotiques.

La flore intestinale est composée d'une flore dominante (principalement des bactéries anaérobies), d'une flore sous-dominante (principalement des entérobactéries dont *E. coli*), d'une flore de transit et d'une flore fécale. Plusieurs travaux ont permis d'étudier l'impact de la prise d'antibiotique sur la flore intestinale. L'association entre le portage dans les selles de *E. coli* résistant aux fluoroquinolones ou producteur de β -lactamase à spectre étendu et la prise d'antibiotique dans les mois qui précèdent a été mise en évidence dans des populations hospitalières mais aussi chez des sujets sains issus de la population générale [29,35,91]. D'autres études ont permis de mettre en évidence l'apparition de clone résistant après la prise d'antibiotique chez des sujets sains, ainsi que chez des patients soumis à une antibiothérapie curative [31,44]. Dans une méta-analyse, une prise d'antibiotiques ancienne de un, deux ou douze mois était associée à des infections urinaires à germes résistants, avec des odds ratio de 4,4 [3,78 ; 5,12], 2,5 [2,1 ; 2,9] et 1,3 [1,2 ; 1,5], respectivement [27]. La persistance dans les selles de ces bactéries résistantes jusqu'à douze mois après la prise d'antibiotique suggère que ces souches résistantes acquièrent aussi des caractéristiques facilitant la colonisation à long terme du tractus digestif. C'est ce qu'a montré une étude sur des clones de *E. coli* résistant aux fluoroquinolones provenant de volontaires exposés à la ciprofloxacine. L'étude de leurs caractéristiques génétiques, propriétés métaboliques, réponse au stress et capacité de colonisation intestinale a permis de conclure que ces souches étaient très adaptées au milieu commensal [30]. Une fois sélectionnées leur éradication pouvait s'avérer compliquée.

Le principal facteur associé à l'émergence des germes résistants dans le microbiote intestinal est la prise d'antibiotique, qu'elle soit volontaire (prise d'antibiotique à des fins curatives) ou involontaire (antibiotique présent dans l'environnement, l'eau, la nourriture, ...). La prise d'antibiotique agit de deux façons : la sélection de clones résistants déjà présents dans la flore commensale et l'acquisition de mutations conférant des résistances aux antibiotiques [59]. Le mécanisme principal d'acquisition de résistance est le transfert plasmidique de gène de résistance. Ces transferts sont nombreux et peuvent se faire intra et inter espèces aussi bien au niveau du tractus digestif de l'homme que de celui des animaux ou dans l'environnement [33]. L'acquisition de germes résistants peut donc se faire au niveau intra individuel mais aussi inter individuel.

En conclusion, le microbiote intestinal est un réservoir naturel de résistance aux antibiotiques. Le tractus digestif est aussi un lieu de passage des germes de l'environnement (eau, nourriture,...), et des antibiotiques (à usage individuel ou présent dans l'environnement). Ceci entraîne des échanges avec la flore commensale, pouvant être à l'origine de l'émergence et à la propagation de clones résistants.

4. Evaluation de la saisonnalité des infections urinaires

Afin de pouvoir évaluer la saisonnalité des infections urinaires basses, nous avons analysé les séries temporelles des bases *IMS-Health France* de 2000 à 2012 (à partir des ventes de la classe thérapeutique G04A1 : fosfomycine et le sulfaméthoxazole), et de la base de *Google Insights for Search* de 2004 à 2011 (incluant deux requêtes « cystite » et « infection urinaire », pour huit pays : France, Allemagne, Italie, Chine, Australie, Afrique du Sud, USA et Brésil). Une analyse dite "spectrale" de ces séries temporelles a permis de rechercher un phénomène saisonnier et de calculer la périodicité de ce phénomène. La variation saisonnière entre la moyenne hivernale et estivale a été calculée et évaluée avec le test de Mann-Whitney.

Un pic estival des ventes de fosfomycine et des requêtes Google a ainsi été mis en évidence en France. De la même manière, un pic estival des requêtes Google a été retrouvé en Allemagne, en Italie, aux USA et en Chine. Au Brésil et en Australie, un pic des requêtes Google a également été mis en évidence durant l'été austral. Les ventes de fosfomycine en France durant l'hiver et l'été étaient respectivement de 62,2 et 74,4 boîtes pour 100 000 habitants par semaine, soit une augmentation de 20 % des ventes l'été comparativement à l'hiver. Les résultats de cette analyse sont en faveur de l'existence d'une saisonnalité annuelle des infections urinaires, avec une augmentation estivale de leur incidence. Les infections urinaires étant une pathologie infectieuse très fréquente en ville, la mise en place de mesures de contrôles de ces augmentations estivales pourrait avoir un impact sur la qualité de vie des patientes concernées tout en réduisant la consommation d'antibiotique et donc la pression de sélection sur l'acquisition des résistances dans la flore bactérienne.

A Method to Assess Seasonality of Urinary Tract Infections Based on Medication Sales and Google Trends

Louise Rossignol^{1,2,3*,9}, Camille Pelat^{4,5,9}, Bruno Lambert⁶, Antoine Flahault^{3,7}, Emmanuel Chartier-Kastler⁸, Thomas Hanslik^{3,9}

1 Département de médecine générale, UPMC Univ Paris 06, Paris, France, **2** UMRS 707, UPMC Univ Paris 06, Paris, France, **3** U707, INSERM, Paris, France, **4** U738, INSERM, Paris, France, **5** UMRS 738, Université Paris Diderot, Paris, France, **6** IMS-Health, La Défense, France, **7** Descartes School of Medicine, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **8** Urologist hospital universitaire Pitié-Salpêtrière AP-HP, faculté de médecine Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris, France, **9** Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

Abstract

Background: Despite the fact that urinary tract infection (UTI) is a very frequent disease, little is known about its seasonality in the community.

Methods and Findings: To estimate seasonality of UTI using multiple time series constructed with available proxies of UTI. Eight time series based on two databases were used: sales of urinary antibacterial medications reported by a panel of pharmacy stores in France between 2000 and 2012, and search trends on the Google search engine for UTI-related terms between 2004 and 2012 in France, Germany, Italy, the USA, China, Australia and Brazil. Differences between summers and winters were statistically assessed with the Mann-Whitney test. We evaluated seasonality by applying the Harmonics Product Spectrum on Fast Fourier Transform. Seven time series out of eight displayed a significant increase in medication sales or web searches in the summer compared to the winter, ranging from 8% to 20%. The eight time series displayed a periodicity of one year. Annual increases were seen in the summer for UTI drug sales in France and Google searches in France, the USA, Germany, Italy, and China. Increases occurred in the austral summer for Google searches in Brazil and Australia.

Conclusions: An annual seasonality of UTIs was evidenced in seven different countries, with peaks during the summer.

Citation: Rossignol L, Pelat C, Lambert B, Flahault A, Chartier-Kastler E, et al. (2013) A Method to Assess Seasonality of Urinary Tract Infections Based on Medication Sales and Google Trends. PLoS ONE 8(10): e76020. doi:10.1371/journal.pone.0076020

Editor: Vishnu Chaturvedi, California Department of Public Health, United States of America

Received: June 18, 2013; **Accepted:** August 16, 2013; **Published:** October 25, 2013

Copyright: © 2013 Rossignol et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: E. Chartier-Kastler is a consultant for Zambon laboratory and B. Lambert is employed by a commercial company IMS-Health. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: rossignol@u707.jussieu.fr

These authors contributed equally to this work.

Introduction

Urinary tract infection (UTI) is considered to be the most common bacterial infection, with *Escherichia coli* (*E. coli*) involved in 70–80% of cases [1,2]. It affects mainly women. By the age of 24, one third of women have experienced at least one UTI [3].

Seasonal variation in the incidence of *E. coli* bloodstream infection has recently been reported in different countries [4]. UTI is the primary source of these infections [5]. Despite this fact, little is known about the seasonality of UTIs in the community. If seasonality was evidenced, it could help to implement infection control interventions and to orient research along pathophysiological pathways [6,7].

There is a lack of historical systems of UTI surveillance in the population. Indeed, to our knowledge, there is no available UTI incidence time series to test the seasonality of UTI in the community. Epidemiological studies based on microbiological databases are exposed to biases as many uncomplicated UTI are diagnosed and treated without microbiological confirmation. In such a context, non-clinical databases such as medication sales and

web searches can be used for studying seasonal trends. They have already proved to be useful proxies for other diseases [8,9,10,11,12].

Here, we analysed multiple time series of medication sales and Google search data 1) to test if a seasonality of UTI exists or not, and 2) if seasonality exists, to determine its magnitude.

Materials and Methods

Ethical considerations

This study was conducted by the Sentinel network. The Sentinel network is regulated by the mixed research unit UMR-S 707 of INSERM and University of Paris VI: Pierre and Marie Curie, in collaboration with the French Institute for Public Health Surveillance (Institut de veille sanitaire, InVS). It has obtained a research authorisation from the French independent administrative authority protecting privacy and personal data (CNIL), n°471 393. This study does not involve human participants and specific ethical approval is not required for this study.

Table 1. Seasonal variations in the eight time series between summer and winter.

	Mean in winter (sd)	Mean in summer (sd)	Proportion of increase	p value, Mann-Whitney's test
Fosfomycin and sulfamethizole sales in France [#] (2000–2012)	62.2 (10.9)	74.4 (13.0)	20%	<0.001
Google searches [*] (2004–2011)				
France	53.7 (13.4)	61.7 (14.1)	15%	<0.001
USA	77.0 (7.0)	84.6 (6.4)	10%	<0.001
Germany	50.3 (12.7)	54.2 (10.9)	8%	<0.001
Italy	59.5 (10.6)	70.7 (12.9)	19%	<0.001
China	54.2 (11.7)	62.7 (12.1)	16%	<0.001
Brazil	30.8 (10.7)	27.1 (5.6)	13%	0.003
Australia	55.5 (16.3)	53.2 (9.0)	4%	0.01

[#] expressed as number of boxes per week per 100,000 inhabitants.

^{*}Google searches containing the terms cystitis and/or urinary tract infection. Each is rescaled between 0 and 100 by Google Trends internal processes at download. sd = standard deviation.

doi:10.1371/journal.pone.0076020.t001

Data

A database containing aggregated medication sales was provided by IMS-Health France, a private company collecting data from 59% of French community pharmacies [13]. Their medication sales data are provided for free, within an agreement between Inserm and IMS Health, and can only be used for scientific research. The provided data consisted of weekly aggregated sales of 593 therapeutic classes, following the Anatomical Classification of the European Pharmaceutical Marketing Research Association [14]. There are many therapeutic classes including antibiotics, many of them having several indications (i.e. fluoroquinolone can be used for UTIs or respiratory infections). However, therapeutic class G04A1 includes only antibiotics with no indication other than uncomplicated UTI in France [15]. The oral form of fosfomycin represented 97% of the sales in this class. This antibiotic is recommended by French guidelines as the first line treatment for uncomplicated UTIs in women [16]. The remaining 3% of the therapeutic class G04A1 was sulfamethizole (as single component substance), an antibiotic still prescribed only for patients with uncomplicated UTI [15,17]. Thus, therapeutic class G04A1 represented a specific indicator of UTI. The IMS-Health database covered the period between 4 September 2000 and 2 September 2012. Sales were measured in numbers of boxes, per week, per 100,000 inhabitants.

Temporal trends in web searches containing either *cystitis* or *urinary tract infection* (or both) were downloaded from Google Trends [18]. This is a public web facility of Google Inc., showing how often a particular search term is searched for, relative to the total number of searches, in various countries and languages. The queries from eight countries were studied: Germany, France, Italy, the USA, Australia, South Africa, China, and Brazil (countries were picked in both hemispheres, with at least one on each continent and, for Europe, one in the north, one in the middle and one in the south). Queries were translated into the native language of the country: *cystite* and *infection urinaire* for France, *cystitis* and *urinary tract infection* for the USA, Australia and South Africa, *blasenentzündung* and *harnwegsinfektion* for Germany, *cistite* and *infezioni delle vie urinarie* for Italy, *膀胱炎* and *尿路感染* for China, and *cistite* and *infecção urinária* for Brazil. Each point of the time series represents the search fraction of the requested query over all queries made the same week in the country. Google Trends does not directly report this fraction but instead rescales it between 0 and 100, 100 being the highest point of the time series. The

Google database covered the period between 11 January 2004 and 30 December 2012.

Analysis

First, we calculated the mean and standard deviation (sd) of observations in the summer (i.e. week 25 to week 38, June to September) and the winter (i.e. week 51 to week 11, December to March), for each time series. Statistical differences were determined via the Mann-Whitney test. Then, seasonality was evaluated using the Harmonic Product Spectrum (HPS).

Most of the studied time series displayed some secular trends, often including a long-term tendency to increase. Thus, before looking for seasonal patterns, we estimated and removed these secular trends, using cubic smoothing splines [19]. The smoothing parameter was determined through generalised cross-validation, using the *mgcv* package of the R software package [20]. The frequency spectrum was obtained with Fast Fourier Transform (FFT) on medication sales data from 4 September 2000 to 2 September 2012, and on Google data from 11 January 2004 and 30 December 2012 [21]. We identified the fundamental frequency by applying the HPS method to the frequency spectrum of the detrended time series [22].

Results

All the time series could be analysed with the exception of South Africa, where the volume of search data was not reported before 2011. We thus discarded this series.

Annual peaks were in the summer for UTI drug sales in France and Google searches in France, Germany, Italy, the USA, and China. They were in the winter for Google searches in Brazil and Australia, i.e. during the austral summer for this southern hemisphere country. The mean (sd) of drug sales in France during the summer was 74.4 (13.0) boxes per 100,000 inhabitants per week. It was 62.2 (10.9) boxes per 100,000 inhabitants per week during the winter, that is, a 20% increase ($p < 0.001$). UTI-related searches on Google were more frequent in the summer compared with the winter, with increases ranging from 8% to 19% (Table 1).

The fundamental period found by HPS was one year for the eight series: 52.17 weeks for sales of the therapeutic class G04A1 in France, and 52.22 weeks for the Google search series in France, Italy, Germany, the USA, China, Brazil, and Australia. Figure 1

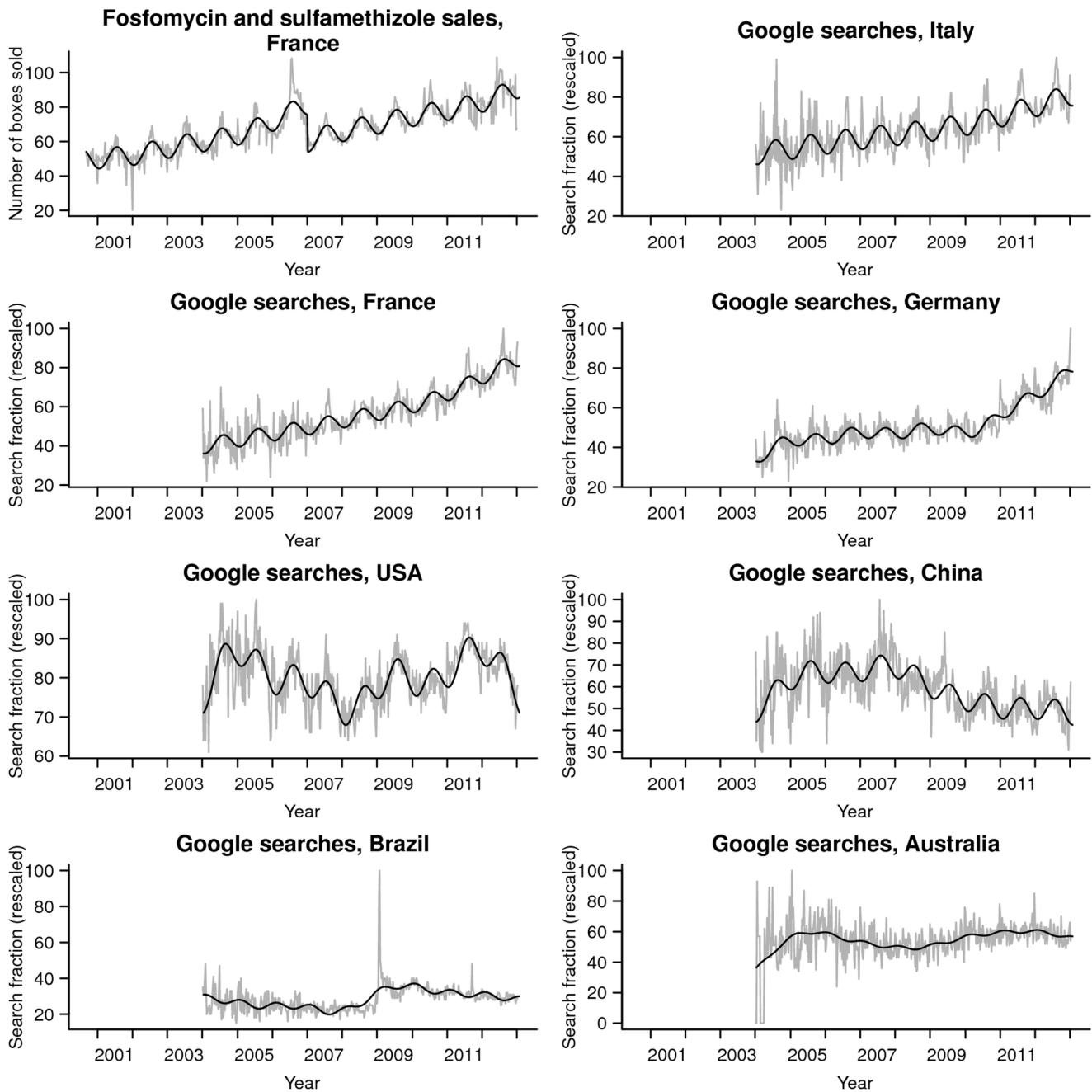


Figure 1. Time series of antibiotic sales and Google search queries for urinary tract infections. Using “fosfomycin and sulfamethazole” for antibiotic sales, 2000–2012, in France and “cystitis or urinary tract infection” for Google search queries, 2004–2012 in France, the USA, Brazil, Italy, Germany, China and Australia indicated in grey. Black lines show the model’s predictions. The horizontal axis represents the time of year, the vertical axis for antibiotic sales represents drug sales (in number of boxes per 100,000 inhabitants), and the vertical axis for Google search queries represents search fraction. Search fractions are rescaled between 0 and 100 by Google Trends internal processes at download.
doi:10.1371/journal.pone.0076020.g001

plots the one-year pattern fitted to all time series: it clearly captures the major seasonal variations.

Discussion

This study provides evidence of the seasonality of UTI, based on specific non-clinical indicators. Peaks were in the summer in France, Germany, Italy, the USA, and China, and during the austral summer in Brazil and Australia. The summer increase

ranged from 8% to 20%, compared to winter periods. The fundamental frequency analysis conducted here was not hypothesis-driven, yet consistently returned a 52-week fundamental period for all series.

The seasonality of UTIs was first suspected in Canada [23]. The authors conducted their study in a specific population, and only culture-positive cases of UTI were included. Also, the method used did permit an estimate of the magnitude of the seasonal variations. Time series analyses were later performed for bloodstream

infections in different countries [5,24,25,26]. All these studies suggested seasonality of *E. coli* bloodstream infections, with summer increases ranging from 12% to 35% compared to the winter or to the rest of the year. No explanation was provided to explain the summer increases. In some previous studies, it was shown that higher temperature was associated with increased frequency of *E. coli* bloodstream infections [5,24,26]. Other hypotheses than the effect of temperature have been proposed, such as reduced micturition due to relative dehydration or more frequent sexual activity due to behavioural changes in the summer [27]. Divergent results have been found, for community-acquired infections caused by extraintestinal pathogenic *E. coli*, including UTI in children, with peak periods during the winter months [28,29]. Such discrepancy could be explained by the fact that these studies did not include UTI only, but also any other kind of *E. coli* infections, or within specific populations (i.e. children). This could result in different pathophysiology and thus in different epidemiology.

During 2011, Google modified their geographical assignment, with retroactive application from 01/01/2011 [30]. Search trend data being given as fraction of the total search volume, this change in geographical assignment would have an impact only if the new defined areas were very discrepant from the old ones in terms of search patterns. This did not appear to be the case, as no irregularity like a sudden increase or drop in mean search fraction was noticed around the date of 01/01/2011 on the time series we downloaded. Also, during 2011 Google updated its categorization taxonomy [31]. However, this did not affect our data since we did not use categories when specifying our queries of interest, but used only keywords.

It is noteworthy here that consistent results were obtained from two different data sources: medication sales and Google search trends, and from seven different countries. When no historical systems of disease surveillance in the population are available, such proxies have already been validated for studying seasonal trends of other diseases, such as gastroenteritis, influenza, dengue, and depression [8,9,10,11].

This study has several limitations. First, we supposed that there was a stationary link between the incidences and the proxies we used. However, regarding the Google searches, any publicised event relating to the studied disease can prompt searches, as has been seen previously, for example, in the case influenza during the increase in avian flu cases in 2005 or during the 2009 pandemic [8,32,33]. In our study, the Google UTI searches in Brazil peaked in January 2009, in conjunction with the death of a Brazilian top model from a UTI, which was highly covered by the press [34].

References

- Keating KN, Perfetto EM, Subedi P (2005) Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5: 457–466.
- Stamm WE, Hooton TM (1993) Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 329: 1328–1334.
- Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD (2000) Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 10: 509–515.
- Richet H (2012) Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 18: 934–940.
- Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM (2009) Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infection: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 15: 947–950.
- Fisman DN (2007) Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health* 28: 127–143.
- Zeger SL, Irizarry R, Peng RD (2006) On time series analysis of public health and biomedical data. *Annu Rev Public Health* 27: 57–79.
- Pelat C, Turbelin C, Bar-Hen A, Flahault A, Valleron A (2009) More diseases tracked by using Google Trends. *Emerg Infect Dis* 15: 1327–1328.
- Pelat C, Boelle PY, Turbelin C, Lambert B, Valleron AJ (2010) A method for selecting and monitoring medication sales for surveillance of gastroenteritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19: 1009–1018.
- Althouse BM, Ng YY, Cummings DA (2011) Prediction of dengue incidence using search query surveillance. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1258.
- Yang AC, Huang NE, Peng CK, Tsai SJ (2010) Do seasons have an influence on the incidence of depression? The use of an internet search engine query data as a proxy of human affect. *PLoS One* 5: e13728.
- Brownstein JS, Freifeld CC, Madoff LC (2009) Digital disease detection—harnessing the Web for public health surveillance. *N Engl J Med* 360: 2153–2155, 2157.
- Conseil de l'Ordre des pharmaciens (2008) Les Pharmaciens. Panorama au 1er janvier 2008.
- EphMRA (2012) Anatomical Classification. Available: <http://www.ephmra.org>. Accessed 2012 Aug 19.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2008) Résumé des caractéristiques du produit : Monuril Adulte. Available: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67951706&typedoc=R&ref=R0152956.htm>. Accessed 2013 Jun 5.

The interpretation of Google searches must therefore always be cautious, and based on several years of observation to avoid such biases, as was done in the present study. Second, there may be a bias in the number of Google searches related, say, to the more frequent use of search engines in the summer. However, Google uses a method to rescale the fraction of searches. If people use search engines more in the summer, this is taken into account in their model. So, the time series reflected well the seasonal variation in specific queries. Moreover, we verified that the Google searches fit well with antibiotic sales in France, which provided reassurance on the pertinence of this proxy for studying seasonality (the lag was at two weeks, data not shown). Third, drug sales estimates were based on a therapeutic class that did not include all antibiotics given for UTI treatment. However, our aim was not to estimate UTI incidence, but only to test seasonality. Thus, completeness was not necessary here, as it was more important to have a specific indicator of UTI, as was the case with the therapeutic class used in this study. Fourth, we observed temporal trends in multiple UTI time series, which increased regularly between 2000 and 2012, either in drug sales or in Google searches. We have no explanations for these trends (the method we used does not permit us to conclude that they reflected an increase in the incidence of UTI). However, our analyses were adjusted based on these trends, which consequently did not alter seasonality estimation.

Conclusions

To conclude, it was shown here that seasonality of UTI searches exists in various countries, resulting in increases in the summer. The magnitude of these increases has been estimated for the first time, to our knowledge. As UTI is a very frequent disease, any intervention that can help to decrease its incidence will have a useful impact. For example, a next step following this work would be to test control measures such as the reinforcement of UTI prevention measures during the summer.

Acknowledgments

We thank IMS–Health France for providing their databases.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LR TH. Performed the experiments: BL CP LR. Analyzed the data: LR CP TH. Contributed reagents/materials/analysis tools: LR CP. Wrote the paper: LR CP TH AF BL ECK.

16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2008) Recommandations de bonne pratique:diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Available: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-argumentaire.pdf. Accessed 2013 Jun 5.
17. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2011) Résumé des caractéristique du produit : Rufol. Available: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63584814&typedoc=R&ref=R0190065.htm>. Accessed 2013 Jun 5.
18. Google (2012) Google insights for search. Available: <http://www.google.com/insights/search/#>. Accessed 2013 Jun 5.
19. Hastie T, Tibshirani R (1995) Generalized additive models for medical research. *Stat Methods Med Res* 4: 187–196.
20. Wood SN (2001) Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 73: 3–36.
21. Singleton RC (1979) Mixed Radix Fast Fourier Transforms, in *Programs for Digital Signal Processing*; Committee IDSP, editor.
22. Schroeder MR (1968) Period histogram and product spectrum: new methods for fundamental-frequency measurement. *J Acoust Soc Am* 43: 829–834.
23. Anderson JE (1983) Seasonality of symptomatic bacterial urinary infections in women. *J Epidemiol Community Health* 37: 286–290.
24. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, Furuno JP, Harris AD, et al. (2008) Summer peaks in the incidences of gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29: 1124–1131.
25. Chazan B, Colodner R, Edelstein H, Raz R (2011) Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infections in northern Israel. *Clin Microbiol Infect* 17: 851–854.
26. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN (2011) Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One* 6: e25298.
27. Freeman JT, Anderson DJ, Sexton DJ (2009) Seasonal peaks in *Escherichia coli* infections: possible explanations and implications. *Clin Microbiol Infect* 15: 951–953.
28. George DB, Manges AR (2010) A systematic review of outbreak and non-outbreak studies of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* causing community-acquired infections. *Epidemiol Infect* 138: 1679–1690.
29. Stansfeld JM (1966) Clinical observations relating to incidence and aetiology of urinary-tract infections in children. *Br Med J* 1: 631–635.
30. Google (2011) Note: An improvement to our geographical assignment was applied retroactively from 1/1/2011. Available: <https://support.google.com/trends/answer/1383240?hl=en>. Accessed 2013 Jul 31.
31. Google (2012) Update to Vertical Taxonomy. Available: <https://support.google.com/trends/answer/2370165?hl=en>. Accessed 2013 Jul 31.
32. Valdivia A, Lopez-Alcalde J, Vicente M, Pichiule M, Ruiz M, et al. (2010) Monitoring influenza activity in Europe with Google Flu Trends: comparison with the findings of sentinel physician networks - results for 2009–10. *Euro Surveill* 15.
33. Valdivia A, Monge-Corella S (2010) Diseases tracked by using Google trends, Spain. *Emerg Infect Dis* 16: 168.
34. FoxNews.com (2009) Model dies after losing hands, feet to urinary tract infection. Available: <http://www.foxnews.com/story/0,2933,482548,00.html>. Accessed 2013 Jun 5.

L'article ci-dessus contient les références suivantes : [3-5,8-10,18,20,25,36,39,46,48-54,61,78,95-97,99,105,110,115,116,119,120,127,130,131]

5. Etude Druti (Drug resistant urinary tract infection)

Afin de compléter les données existantes sur l'épidémiologie des infections urinaires en milieu communautaire, nous avons mené en 2012-2013 une étude transversale nationale auprès des médecins du réseau Sentinelles (étude Druti). Les objectifs de cette étude étaient d'estimer l'incidence nationale des femmes consultant en médecine générale pour infection urinaire à entérobactéries résistantes aux antibiotiques et les proportions de résistance nationales. L'objectif du second volet de l'étude Druti était d'identifier les déterminants des infections urinaires communautaires à entérobactérie résistante.

Cette étude transversale a été menée avec un plan d'échantillonnage à deux degrés auprès de médecins généralistes répartis sur toute la France. Il leur était demandé d'inclure toute femme non institutionnalisée consultant pour une infection urinaire présumée. L'analyse des examens cytbactériologiques des urines, systématiquement réalisés, a été centralisée dans un seul laboratoire.

Ce travail a pu être mené grâce à un partenariat scientifique entre le réseau Sentinelles et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Son financement a été assuré par l'InVS, la Direction Générale de la Santé, la fondation d'entreprise Groupe Pasteur Mutualité et l'Association Française d'Urologie.

a. Incidence des infections urinaires et de la résistance aux antibiotiques chez les femmes vues en médecine générale

Le premier objectif de l'étude Druti était d'estimer l'incidence annuelle des infections urinaires et en particulier l'incidence des infections urinaires due à *E. coli* résistant aux fluoroquinolones.

Le taux d'incidence annuelle des infections urinaires présumées en médecine générale a été estimé à 3 200 pour 100 000 femmes de 18 ans et plus en France [IC 95%: 2 400-4 000], avec un taux d'incidence annuelle des infections urinaires confirmées (ECBU positif) à 2 400 pour 100 000 femmes de 18 ans et plus [IC 95%: 1 800-3 000], des infections urinaires à *E. coli* à 2 000 pour 100 000 femmes de 18 ans et plus [IC 95%: 1 500-2 500], des infections urinaires à *E. coli* résistant aux fluoroquinolones à 102 pour 100 000 femmes de 18 ans et plus [IC 95%: 75-129]. Parmi les souches d'*E. coli* isolées, la résistance (I + R) était élevée pour l'amoxicilline (38%) et le cotrimoxazole (18,1%). La résistance à la ciprofloxacine et à la céfotaxime était faible (1,9%). Seules six *E. coli* producteurs de β -lactamase à spectre étendu ont été trouvées (1,6%).

La principale originalité de cette étude, qui en fait la force également, a été le recueil systématique d'un échantillon d'urine pour la réalisation d'un ECBU pour toutes les patientes se présentant en médecine générale avec une infection urinaire présumée, permettant de limiter les biais d'estimation de fréquence de la résistance liée au mode de sélection des prélèvements dans les études épidémiologiques basées sur des données de surveillance passive.

Cet article est en cours de soumission.

Title: Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: A cross sectional study

Running title: Incidence of resistance in urinary tract infections

Louise Rossignol^{a, b, c§}, Sophie Vaux^d, Sylvie Maugat^d, Alexandre Blake^d, Roxane Barlier^{a, b, c}, Beate Heym^{e, f}, Yann Le Strat^d, Thierry Blanchon^{b, c}, Thomas Hanslik^{c, e, f}, Bruno Coignard^d

Affiliations:

^aDépartement de médecine générale, UPMC Univ Paris 06, 27 rue Chaligny, 75012 Paris, France;

^bSorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, 56, boulevard Vincent Auriol - CS 81393 - 75646 Paris, France;

^cINSERM, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, 56, boulevard Vincent Auriol - CS 81393 - 75646 Paris, France;

^dInstitut de Veille Sanitaire, 12, rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice cedex, France

^eHopital universitaire Ambroise Paré AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle - 92100 Boulogne-Billancourt, France;

^fUniversité Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 55 Avenue de Paris, 78000 Versailles, France.

§Corresponding author

Email addresses:

LR: louise.rossignol@iplesp.upmc.fr

SV: s.vaux@invs.sante.fr

SM: s.maugat@invs.sante.fr

AB: blake.alexandre@hotmail.fr

RB: roxane.barlier@gmail.com

BH: beate.heym@apr.aphp.fr

YLS: y.lestrat@invs.sante.fr

TB: thierry.blanchon@upmc.fr

TH: thomas.hanslik@apr.aphp.fr

BC: b.coignard@invs.sante.fr

Key words: urinary tract infection, epidemiology, antibiotic resistance, incidence, general population, general practitioner

Summary

Objectives

In 2012 and 2013, a cross-sectional survey was conducted in women visiting a general practitioner (GP) for a urinary tract infection (UTI) to estimate the annual incidence of UTIs, especially the incidence of UTIs due to *Escherichia coli* (*E. coli*) resistant to fluoroquinolone (FQ).

Patients and methods

A two-stage sampling design was performed. At the first stage, a list of GPs was stratified by region. At the second stage, GPs proposed inclusion in the study to all women matching the eligibility criteria. Sampling weights were post-stratified using the number of consultations for all GPs in France. Urine analyses were performed for each woman visiting a GP for a UTI and centralized in one laboratory. For analysis, isolates were considered to be resistant when tests revealed resistance (R) or intermediate (I) susceptibility to a particular antimicrobial agent; otherwise, they were considered to be susceptible (S).

Results

Among 538 included women urine culture confirmed UTI in 75.2% of cases, mostly *E. coli* (82.8% of positive urine culture). Among *E. coli*, resistance (I + R) was most common to amoxicillin (38% [95%CI:31.1-44.5]) and to trimethoprim/sulfamethoxazole (18.1% [95%CI:12.0-24.1]). Resistance to ciprofloxacin and cefotaxime was lower (1.9% in both cases, [95%CI:0.3-3.5]), as it was for nitrofurantoin (0.4 [95%CI:0-1,0]) and fosfomicin (0). Extended-spectrum β -lactamase represented 1.6% of *E. coli* [95%CI:0.2-2.9]. Annual incidence rate of confirmed UTI and of *E. coli* UTI were estimated at 2,400 per 100,000 women [95%CI: 1,800-3,000] and at 2,000 per 100,000 women [95%CI: 1,500-2,500], respectively. Incidence rate of UTI due to FQ resistant *E. coli* was estimated at 102 per 100,000 women [95%CI: 75-129].

Conclusions

Active surveillance data confirmed that first choice empirical treatment with fosfomycin or nitrofurantoin is appropriate in uncomplicated UTI. FQ resistance does not seem to increase compared to previous estimates but still remains in the community. Extended-spectrum β -lactamase is now found in a community population and represents a warning and confirms that surveillance should continue.

Introduction

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common community-onset infections. UTIs are due to Enterobacteriaceae, particularly *Escherichia coli* (*E. coli*). *E. coli* accounted for 70-80% of positive urine cultures.[1] Enterobacteriaceae are part of the commensal digestive tract flora, which exposed those bacteria to selective pressure produced by antibiotic prescription.[2] An increasing prevalence of antimicrobial resistance is observed for UTIs.[2,3] Since 2000, *E. coli* isolates resistant to extended-spectrum cephalosporin by production of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) have emerged worldwide in both community and hospital settings.[4,5] Unfortunately, ESBL-positive isolates are also commonly resistant to fluoroquinolone and trimethoprim/sulfamethoxazole, two antibiotics widely used to treat community-onset UTIs.[4] In France, prevalence of antimicrobial resistance in UTIs due to *E. coli* has increased for inpatient and in faecal carriage among healthy subjects.[6,7] For community-onset UTIs, French data are scant. Information about antibiotic resistance for uncomplicated UTIs are limited because they do not require systematic urine cultures.[8]

The aim of this study was to estimate the annual incidence of UTI caused by antibiotics resistant *E. coli* among women visiting a general practitioner (GP) in France.

Materials and Methods

Design and study population

The Drug Resistant Urinary Tract Infection (Druti) study was conducted in France between January 2012 and February 2013 by the GPs of the Sentinelles network.[9] This was a prospective, national observational survey. Eligible patients were female patients 18 years of age and older visiting their GP for presumed UTI; i.e., complaining of at least one clinical symptoms of UTI for less than seven days (pain or bladder tenderness, pollakiuria, or urinary urgency). Additional eligibility criteria included: living in France at least six months in a year, not being institutionalised (in hospital or nursing home), having a good understanding of the French language, not having cognitive disorders, and not having been eligible for the study in the last eight weeks. To be included, women had to agree to participate, to have not taken an antibiotic in the last seven days, to have seen their GP in a working day for transportation of urine samples (Monday, Tuesday, Wednesday and Thursday) and to be able to provide a midstream urine sample during the consultation. For each included patient, the GP administered a questionnaire that was completed during the consultation. The questionnaire included questions regarding the patient's demographic characteristics (age, household members, and nationality), clinical status (chronic diseases and comorbidities, particularly pregnancy, urinary tract disorder, previous UTIs, and urinary catheterisation), history of pharmacological treatments before consultation (especially antibiotic use by the patient or a member of the patient's household), previous hospitalisation, contact with a professional or personal healthcare worker by the patient or a member of the patient's household, international travel, contact with an animal (with information on possible antibiotic treatments administered to this animal) and the consumption of raw meat. To recover any missing data, within two weeks of inclusion, a trained investigator telephoned the GP and the patient to verify the information.

Concerning uncomplicated and complicated UTIs, various classifications are reported.[8,10,11] According to French recommendations, cystitis were defined as local symptoms (pain or bladder tenderness, pollakiuria, or urinary urgency) and pyelonephritis were defined as UTI with fever > 38°. Complicated UTI was defined as UTI occurring in a woman with urinary tract anomalies, pregnant, aged 65 years and older or treated for a chronic disease (diabetes, cancer, or renal insufficiency). To define countries at high risk of drug resistance, a wide definition was chosen based on previous publications;[1,12,13] if a country was located in Central/South America, Eastern/Southern Europe, Africa or Asia, it was considered to be high risk.

Sample size

The sample size was calculated from an expected proportion of fluoroquinolone resistance of 18% with a precision of 4.5%, leading to the inclusion of 280 positive samples for *E. coli* [14]. On the basis of a proportion of positive urine culture of 70% and a proportion of *E. coli* isolated from a positive sample of 77% [1], it was necessary to include 520 urine samples. Considering a median number of consultations for UTI of 16 per year per GP and a proportion of eligible patients included of 34%, it was necessary to recruit 96 GPs to obtain 520 included patients.

Bacteriological analyses and definitions

All urine cultures, bacterial identification and susceptibility testing were performed at the same laboratory: the Department of Microbiology of Ambroise Paré University Hospital, Paris. Leukocyte and erythrocyte counts per mm³ of urine were acquired using Kova[®] slides (Greiner bio one, Courtaboeuf, France). Microscopic examination after Gram staining was carried out for each sample, and the presence of bacteria was noted. Urine cultures were performed in a semi-quantitative manner using calibrated loops for plating. Isolated colonies were obtained for identification and susceptibility testing. All samples were plated on a chromogenic medium for urine analysis (uriselect4[®]; Biorad, Marnes-la-Coquette, France). When Gram-positive bacteria were observed at the microscopic examination, a selective

medium for Gram-positive bacteria (CAN agar + 5% sheep blood, bioMérieux, Craaponne, France) was added. Media were incubated at 35°C for 24 hours. In the event of discordance between the microscopic examination and the culture results, media were incubated for 48 hours. Urine samples were maintained at 4°C for one week.

After incubation, the number of bacteria and the identity of the infecting microorganism were determined, and its antimicrobial susceptibility was tested. Identification was carried out by matrix-associated laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI TOF, Bruker, Ettlingen, Germany). Antimicrobial susceptibility testing was conducted using the disk diffusion method according to the recommendations of the French Society of Microbiology and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.[15,16] ESBL production was detected by the API 20E and VITEK 2 systems (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), the double-disc synergy test, the MicroScan ESBL plus ESBL confirmation panel (Dade Behring, Sacramento, CA), and the Etest ESBL (AB Biodisk, Piscataway, NJ).[15,17,18] As previously described, ESBL was identified by specific PCR and sequencing.[18,19]

Isolates were considered to be resistant when tests revealed resistance or intermediate susceptibility to a particular antimicrobial agent; otherwise, they were considered to be susceptible. Multidrug resistance (MDR) was defined as acquired resistance to at least three of the following antimicrobial categories: penicillins, penicillins and β -lactamase inhibitors, antipseudomonas penicillins and β -lactamase inhibitors, monobactams, carbapenems, non-extended spectrum cephalosporins, extended-spectrum cephalosporins, anti-MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) cephalosporins, cephamycins, aminoglycosides, tetracyclines, glycylicyclines, folate pathway inhibitors, fluoroquinolones, phenicols, phosphonic acids and polymyxins (antimicrobial categories were dropped if species had intrinsic resistance).[20] This definition of multidrug resistance Enterobacteriaceae (MDREB) (acquired resistance to at least three classes of antibiotic) is the definition proposed by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC);

it responds to a need for standardisation at an international level, even if it does not take into account specific antibiotics used preferentially to treat UTIs. This definition does not overlap with the commonly accepted definition of MDR bacteria, such as MRSA or ESBL Enterobacteriaceae (ESBLE).

Statistical analysis

The sampling design (stratification, stages and sampling weights) was taken into account in all analyses to make inference to the population [21]. Collection of samples was based on two-stage stratified random sampling. At the first stage, the sampling frame of all GPs in France was stratified in five strata defined as five French inter-regions (North, East, West, South-West, and South-East). GPs of the Sentinelles' network participating in the biological sampling protocol were assumed to be selected from each stratum of a sampling frame using simple random sampling. This hypothesis means that each sampling unit (GPs participating in the study) had, in each stratum, the same probability of being selected and saw the same proportion of patients with UTI as other practitioners in France. At the second stage, GPs proposed inclusion in the study and collected urine samples from all women matching with the eligibility criteria. Strata and stages were used to accurately estimate associated variances. Sampling weights were post-stratified using the number of consultations for GPs participating in the study compared to the number of consultations for all GPs in France provided by the national health insurance system (CNAM).

For the descriptive analysis, we expressed the estimated proportions with 95% confidence intervals (CIs) of the qualitative variables in the population. Incidences of UTI and UTI due to *E. coli* resistant to antibiotics were estimated taking into account the sampling design. The annual incidence rate was calculated as the incidence divided by the size of the French female population over 18 (at the first January 2012: 25 862,849 women).[22] Categorical variables were compared using the Pearson squared Chi² test, while the Student's t-test was used to compare continuous data. A *p-value* of (*p*) ≤ 0.05 was considered statistically

significant. Data were collected with EPI-Data and analysed with the R survey package [23] or Stata®.

Ethical considerations

The study obtained research authorisation from the French independent administrative authority protecting privacy and personal data (CNIL), number 911 485 and from the local human investigation committee of *Ile de France V*.

Results

Out of the expected 96 GPs, 87 GPs participated in the study (North: 13, East: 13, West: 14, South-East: 26, South-West: 21). In total, GPs saw 1,569 women with symptoms of UTI (Figure 1). Urine samples were collected for 538 included women. The three main reasons for non-inclusion were unavailability for the transport of the urine sample (34%), lack of time of the GP for inclusion (18%), and previous antibiotic treatment in the last seven days (14%).

Mean age of the included women was 45 years old. The majority of participants had a history of previous UTI (84% [95%CI: 80-88]), but few had recurrent UTI (\geq three episodes in the last twelve months) (7% [95%CI: 5-10]). Clinical symptoms were pain or bladder tenderness in 93% [95%: 90-96] of cases, pollakiuria in 92% [95%: 88-95], urinary urgency in 76% [95%: 69-82], flank or pelvic pain in 43% [95%: 36-51], hematuria in 23% [95%:19-28], and fever in 7% [95%: 5-11]. Complicated UTIs represented 23% of UTI cases [95%: 18-28].

Excluded women had less pollakiuria (91%), urinary urgency (64%) and flank or pelvic pain (34%) (with $p = 0,03$, $p < 0,01$ and $p < 0,01$, respectively).

An empirical antibiotic treatment was prescribed in 97% cases [95%: 95-98].

Out of the 538 included patients, 393 (75.2%) had a positive urine culture. Among the 393 urine samples with significant bacteriuria, 421 bacteria were isolated: 366 urine samples (93.1% [95%: 90.5-95.9]) had only one bacteria, 26 samples (6.6% [95%: 3.9-9.4]) had two bacteria and one sample (0.3% [95%: 0.0-1.3]) had three different bacteria. The most common pathogen was *E. coli* (82.8%[95%: 77.0-88.6]), followed by *Proteus mirabilis* (4.3%[95%: 1.6-7.1]) (Table 1).

Among *E. coli*, resistance (I + R) was most common to amoxicillin (38%) and to trimethoprim/sulfamethoxazole (18.1%). Resistance to ciprofloxacin was low (1.9%), as it

was to cefotaxime (1.9%) (Table 2). MDR concerned 20.4% [95% CI: 14.8-25.9] of *E. coli* (64 isolates) and resistance to at least one antibiotic concerned 43% [95% CI: 36.0-49.5] of *E. coli* (129 isolates). MDR *E. coli* were mainly resistant to penicillin (99%), trimethoprim/sulfamethoxazole (56%) and fluoroquinolone (16%).

Six *E. coli* produced classical ESBLs (1.6% [95%CI: 0.2-2.9]), of which, three belonged to CTX-M group 1, two to CTX-M group 14 and one to CTX-M group 15. All ESBL *E. coli* were associated with at least one of these following factors: hospitalisation, travel abroad or contact with a traveler, or previous antibiotic intake

The annual incidence rate of confirmed UTI in general practice was estimated at 2,400 per 100,000 women in France [95%CI: 1,800-3,000], with an annual incidence rate of UTI due to *E. coli* in general practice at 2,000 for 100,000 women [95%CI: 1,500-2,500], and with an annual incidence rate of UTI due to FQ resistant *E. coli* in general practice at 102 for 100,000 women [95%CI: 75-129] (Table 3)

Discussion

A quarter of women visiting GP for presumed UTI had a negative urine culture. Antibiotic resistance rates were less than expected for third generation cephalosporin and fluoroquinolone, more than expected for trimethoprim/sulfamethoxazole and MDR, and as expected for fosfomycin and nitrofurantoin (low) and amoxicillin (high). The present study also permitted us to update annual incidence rates of presumed UTI in general practice to 3,200 for 100,000 women in France [95%CI: 2,400-4,000], with an annual incidence rate of presumed UTI with positive urine culture of 2,400 for 100,000 women.

It is difficult to compare our results with those previously published. In Switzerland, incidence rates of visits to a GP for lower UTI has been estimated at 1.6 per 100 inhabitants per year, but that study was conducted among men and women. As 84% of the patients were women, and as the denominator included men and women, a lower rate than the one we estimated in women only was awaited.[24] In Canada, incidence rates of UTI with positive urine culture has been estimated at 17.5 per 1,000 inhabitants per year, an incidence still lower than our estimates, probably owing to the design of the study based on passive surveillance (thus excluding many uncomplicated cases of lower UTI).[25]

In the Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis study (ARESC), 74.6% of patients had a positive urine culture, mostly *E. coli* (76.7% of the positive urine cultures).[11] In ECO.SENS II, 72.1% of patients had a positive urine culture, mostly *E. coli* (74.2% of the positive urine cultures).[26] However, both included only uncomplicated lower UTIs. Our proportion of *E. coli* is higher than other studies because of patient characteristics: lower proportions of *E. coli* are reported in studies based on complicated or recurrent UTIs and in routine samples versus solicited one.[1,24] Available, epidemiological data are mainly produced by passive surveillance, based on data from clinical microbiology laboratories. As

standard care for uncomplicated UTIs does not require a microbiological work-up,[10,27] patients with complicated UTIs, with comorbidity or recent antimicrobial exposure, or with healthcare-related infections tend to be overrepresented in epidemiological studies based on passive surveillance.[24,28,29] As a consequence, surveillance in community settings only based on data from routine clinical microbiological laboratories overestimate antimicrobial resistance.[24,27,28] Indeed, the European recommendations with antimicrobial resistance surveillance stated that generating rates of resistance based on indiscriminate samples from ambulatory patients would lead to an overestimate of the rates of resistance.[30] This has been demonstrated in a recent study where *E.coli* in UTIs showed higher susceptibility to antibiotics in solicited samples collected with a specific protocol than in routine samples.[24] Consequently, a recommendation of empirical antibiotic therapy for UTIs based on the results of an epidemiological study conducted with a systematic collection of urine samples would be more appropriate than a recommendation based on laboratory passive reporting. Thus, the main interest of our study was to estimate, on a national scale, relevant antimicrobial resistance rates among women seen by GPs for a suspected UTI.

From 2003–2006, the ARESC found resistance rates of *E. coli* isolated from uncomplicated UTIs to be 17.6% for cefuroxime and 8.3% for ciprofloxacin in different European countries. In France, the rates were 10.7% and 1.6%, respectively.[11] Resistance rates to ciprofloxacin exceeded 10% in Italy, Russia, Spain and Brazil. More recent data from ECO-SENS II (2007-2008) found resistant rates of *E. coli* isolated from UTIs at 1.2% for cefotaxime and 3.9% for ciprofloxacin in different European countries.[26] In our study, we observed lower rates for cefuroxime (2%), cefotaxime (1.9%) and ciprofloxacin (1.9%).

Only six ESBLs were identified from our samples (1.6%). Previously reported estimates in France varied from no EBLs isolates among women visiting their GP for presumed UTI in 2008 [31] to 1.83% of urine samples in a study based on passive surveillance.[24,32] Even if it is not possible here to detect a potential increase in the incidence of ESBL-related to

UTIs, the fact that such bacteria are present in clinical samples of patients living in the community represents a real warning. The unexpectedly high rate of resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole or high proportion of MDR *E. coli* also constitutes warnings. Comparing our results to those of the ARES study, trimethoprim/sulfamethoxazole resistance increased by seven points, almost reaching the threshold of 20%.[11] This threshold represented the resistance prevalence at which the agent is no longer recommended for empirical treatment of acute cystitis.[33] in addition, the proportion of MDR *E. coli* , based on the ECDC definition has been chosen for MDR *E. coli*,[20] doubled compared to the ARES data, in which the same definition was used for MDR.[11]

For other antibiotics, resistance rates were at the expected levels: low for fosfomicin and nitrofurantoin and high for amoxicillin. The 38% resistance rate to ampicillin was very close to the 39% of the French ARES results and thus the highest rate in Europe (except the Netherlands).[11] The activity of amoxicillin is dramatically reduced; this antibiotic cannot be used for empirical treatment of uncomplicated cystitis. Empirical antibiotics could be fosfomicin or nitrofurantoin with susceptibility rates, in our study at 100% and 99.6%, respectively. These rates were estimated in other European or American countries from 92% to 100%.[11,26,34]

The estimates of the present study were used for the last French guidelines. For example, empirical treatment for uncomplicated cystitis is actually fosfomicin trometamol as first choice, pivmecillinam as second choice, and nitrofurantoin or fluoroquinolone as third choice.[27] Cotrimoxazole is not considered as a drug of first choice because resistance rates for *E. coli* are close to 20%, as recommended.[10,35] In France, use of nitrofurantoin has been restricted to second choice due to adverse events (in particular hepatotoxicity with concurrent pulmonary reactions).[27]

Using a systematic collection of urine samples for all women visiting their GP for presumed UTIs and taking into account the sampling design, permit us to be confident in our estimation

of the real antimicrobial resistance in UTI among outpatients. The sampling design and the post-stratification corrected biases due to drop outs and the geographical repartition. Finally, one strength of the study lies in the prospective and standardised collection of data, which limited recall and information bias.

The results of the present study should be interpreted taking into account the fact that the population of the study were women visiting their GP for presumed UTI. The study does not take into account women with UTI who do not consult a GP (visit to another specialist, self-medication, spontaneous healing). Indeed, a US study estimated that only 50% of UTIs had a medical visit.[36] Such data are not available in France. Another limitation is the lack of results regarding pivmecillinam. This drug was not available in France at time of the study and thus was not tested in the laboratory.

Our results show that active surveillance of resistance UTIs in the community is required to complete passive surveillance and healthcare associated surveillance. Our data confirmed that the first choice of empirical treatment in uncomplicated UTI could be fosfomicin, fluoroquinolone or nitrofurantoin. Extended-spectrum β -lactamase had been found in community population and even if rate was low, it represents a warning and confirmed that studies such as the one presented here, should be repeated.

Acknowledgements

We thank all the GPs and their patients. We thank Pr Richard Bonnet, National reference center for ESBL for ESBL analysis.

Funding

Authors report grants from The French Institute for Public Health Surveillance (Institut de veille sanitaire, InVS), grants from Health General Direction of France (DGS), grants from Corporate foundation GPM, grants from French Urology Association during the conduct of the study. They had no role in the study design, data collection, analyses, decision to publish or preparation of the manuscript.

Transparency declarations

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

LR, SM, SV, TB, BC and TH conceived and designed the experiments. LR, SM and BH performed the experiments. SV, SM, AB, LR and YLS analyzed the data. LR, SV, SM, AB, YLS, BH, TB, BC and TH wrote the paper.

Figure

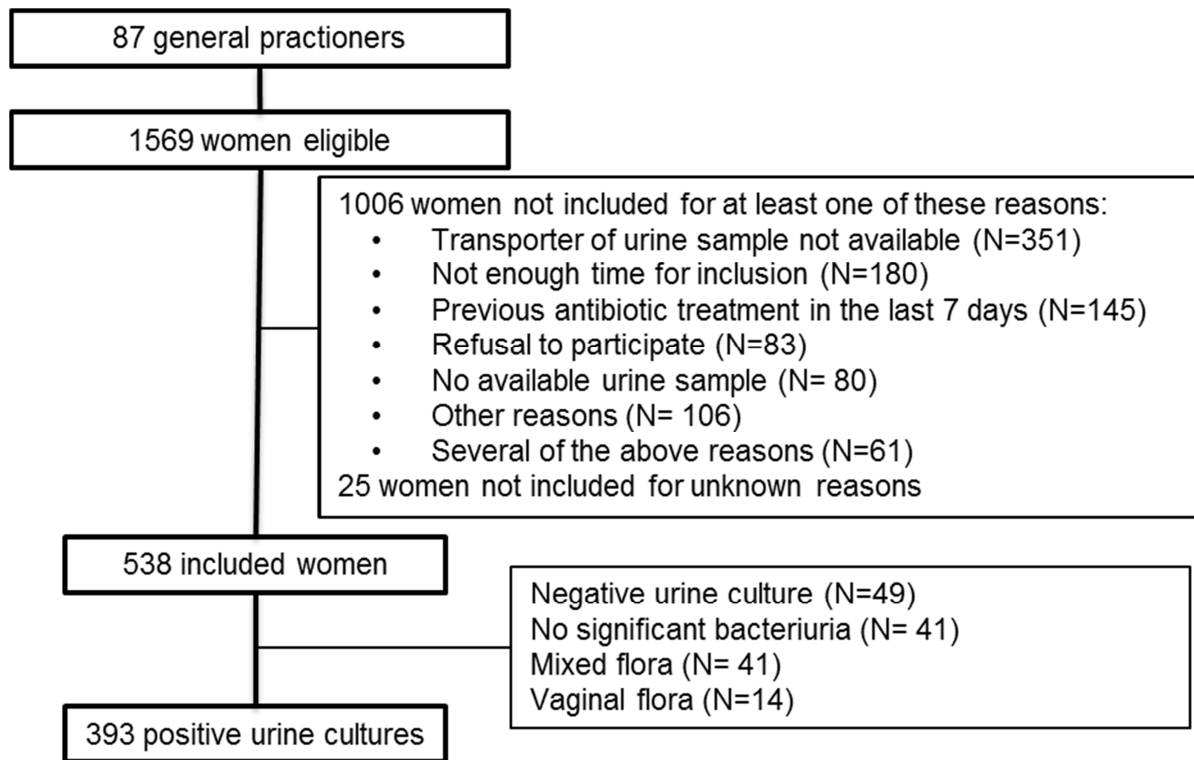


Figure 1 - Flow chart

Tables

Table 1: Distribution of pathogens in positive urine culture

	n	Estimated proportion [95%CI]*	(%)
Enterobacteriaceae	369	90.8 [86.1-95.6]	
<i>Escherichia coli</i>	331	82.8 [77.0-88.6]	
<i>Proteus mirabilis</i>	16	4.3 [1.6-7.1]	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	2.1 [0.3-3.9]	
<i>Citrobacter koseri</i>	7	1.8 [0.4-3.2]	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	0.6 [0.1-1.1]	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.2 [0.0-0.5]	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.2 [0.0-0.5]	
<i>Raoultella planticola</i>	1	0.1 [0.0-0.4]	
Others	52	9.1 [4.4-13.9]	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	24	5.6 [2.8-8.3]	
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	4.6 [4.0-8.9]	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7	2.0 [0.2-3.8]	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1.3 [0.0-3.0]	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.7 [0.0-2.2]	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.4 [0.0-1.3]	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	0.2 [0.0-0.7]	

* estimated proportion with the sampling design and 95% confidence intervals (CIs); n: size in the study population

Table 2: Resistance rates among 331 *Escherichia coli* from urinary tract infection of women over 18 visiting a French GP in 2012-2013

	S		I		R		
	n	Estimated proportion [95%CI]*	n	Estimated proportion [95%CI]*	n	Estimated proportion [95%CI]*	
Amoxicillin	215	62.0 [55.5-68.9]	0	0.0	116	38.0 [31.1-44.5]	
Amoxicillin/clavulanate	307	91.3 [87.9-94.6]	12	5.2 [2.1-8.4]	12	3.5 [1.5-5.5]	
Cefuroxime	323	98.0 [96.4-99.7]	0	0.0	8	2.0 [0.3-3.6]	
Cefotaxime	323	98.1 [96.5-99.7]	2	0.4 [0.0-0.9]	6	1.5 [0.1-3.0]	
Ceftazidime	323	98.1 [96.5-99.7]	5	1.0 [0.0-2.1]	3	0.9 [0.0-2.1]	
Carbapenems	331	100.0	0	0.0	0	0.0	
Fosfomycin	331	100.0	0	0.0	0	0.0	
Nitrofurantoin	328	99.6 [99.0-99.9]	0	0.0	3	0.4 [0.0-1.0]	
Nalidixic acid	311	94.6 [92.1-97.1]	3	0.7 [0.0-1.7]	17	4.6 [0.2-7.1]	
Ofloxacin	312	94.9 [92.6-97.3]	8	2.3 [0.8-3.8]	11	2.8 [1.1-4.4]	
Ciprofloxacin	323	98.1 [96.5-99.7]	2	0.4 [0.0-0.9]	6	1.5 [0.1-3.0]	
Aminoglycoside	327	98.7 [97.0-99.9]	0	0.0	4	1.3 [0.0-3.0]	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	278	81.9 [75.9-88.0]	2	0.3 [0.0-0.7]	51	17.8 [11.7-24.0]	

* estimated proportion with the sampling design and 95% CI; ** acquired resistance to at least 3 classes of antibiotics (23; C3G: cephalosporin third generation).

Table 3: Incidence rate of medical consultation for urinary tract infection (UTI) among women over 18 years old in mainland France, 2012-2013

	Estimated size in the population n [95%CI]*	Estimated incidence rate** (%) [95%CI]*
Presumed urinary tract infection (UTI)	823,073 [623,614 – 1 040,532]	3,200 [2,400-4,000]
UTI with positive urine culture	626,046 [465,196 – 786,896]	2,400 [1,800-3,000]
Uncomplicated cystitis	463,274 [344,245– 582,303]	1,800 [2,200-1,800]
Complicated UTI	125,209 [93,039 – 157,379]	480 [360-610]
Pyelonephritis	37,563 [27,912 – 47,214]	150 [110-180]
UTI due to <i>E. coli</i>	518,446 [381,981 – 654,911]	2,000 [1,500-2,500]
UTI due to C3G resistant <i>E. coli</i>	9,850 [7,258 – 12,443]	38 [28-48]
UTI due to FQ resistant <i>E. coli</i>	26,441 [19,481 - 33,400]	102 [75-129]

* estimated size with the sampling design and 95% CI; ** estimated incidence rate in general practice per 100,000 women over 18 in mainland France per year; C3G: third generation cephalosporin; FQ: fluoroquinolone.

References

1. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T (2008) Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 54: 1164-1175.
2. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD (2010) Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340: c2096.
3. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, et al. (2001) Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 345: 1007-1013.
4. Pitout JD, Laupland KB (2008) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8: 159-166.
5. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL (2011) *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 66: 1-14.
6. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, et al. (2013) National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother* 68: 954-959.
7. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, et al. (2013) 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother* 68: 562-568.
8. (ANSM) (2008) recommandations de bonne pratique:diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte.
9. Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, et al. (2006) Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res* 15: 413-421.
10. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, et al. (2013) Guidelines on Urological Infections.
11. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, et al. (2009) The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 34: 407-413.
12. Kahlmeter G (2003) An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 51: 69-76.
13. Vodovar D, Marcade G, Raskine L, Malissin I, Megarbane B (2013) [Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase: epidemiology, risk factors, and prevention]. *Rev Med Interne* 34: 687-693.
14. (ECDC) (2010) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.
15. Société française de microbiologie (2013) Recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie.

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2013) Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Versions 1.3 and 2.0
17. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A (1988) Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 10: 867-878.
18. De Champs C, Chanal C, Sirot D, Baraduc R, Romaszko JP, et al. (2004) Frequency and diversity of Class A extended-spectrum beta-lactamases in hospitals of the Auvergne, France: a 2 year prospective study. *J Antimicrob Chemother* 54: 634-639.
19. Eckert C, Gautier V, Saladin-Allard M, Hidri N, Verdet C, et al. (2004) Dissemination of CTX-M-type beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1249-1255.
20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18: 268-281.
21. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, Lafont S, Orgogozo JM, et al. (1998) Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am J Epidemiol* 148: 298-306.
22. Insee (2015) estimations de population, pyramide des âges au 1er janvier 2012.
23. Lumley T (2004) Analysis of complex survey samples. *Journal of Statistical Software* 9: 1-19.
24. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Muhlemann K (2011) Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect* 17: 1845-1851.
25. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD (2008) Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect* 57: 441-448.
26. Kahlmeter G, Poulsen HO (2012) Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 39: 45-51.
27. SPILF (2014) Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.
28. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE (2004) Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 39: 75-80.
29. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S (1999) Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice? *APMIS* 107: 676-680.
30. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, et al. (2004) European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 10: 349-383.
31. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, et al. (2014) Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis* 14: 137.
32. De Mouy D. Epidémiologie des infections urinaires communautaires chez l'homme, étude Aforcapibio, données 2009; 2010; Paris.

33. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, et al. (1999) Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 29: 745-758.
34. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, et al. (2006) Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). Int J Antimicrob Agents 27: 468-475.
35. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, et al. (2011) 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. Clin Infect Dis 52: e103-120.
36. Keating KN, Perfetto EM, Subedi P (2005) Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 5: 457-466.

L'article ci-dessus contient les références suivantes :

[3,14,19,26-28,32,37,41-43,47,56,58,65,67,70,75,76,78-80,83-86,90,92,98,101,104,112,114,124,125,132]

b. Facteurs associés aux infections urinaires résistantes aux antibiotiques chez les femmes vues en médecine générale

Profitant de la mise en place de l'étude Druti sur l'incidence des infections urinaires en médecine générale, une analyse des facteurs associés aux infections urinaires résistantes aux antibiotiques a été menée. Elle a pu bénéficier du plan de sondage pour la réalisation des régressions logistiques.

Compte-tenu de la faible incidence des résistances aux fluoroquinolones et aux céphalosporines dans notre population, cette analyse n'a pas pu être menée pour ces résistances. Il a été choisi d'étudier les entérobactéries résistantes à plus de trois classes d'antibiotiques. Cette définition d'entérobactéries multirésistances s'est basée sur la définition proposée par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [85].

Parmi les femmes consultant en médecine générale, les facteurs associés aux infections urinaires à entérobactérie multirésistante étaient l'utilisation de pénicilline par la patiente au cours des trois derniers mois (odds ratio (OR) = 3,1; [1,2 - 8,0]), l'hébergement d'un résident d'un pays à haut risque de résistance aux antibiotiques dans les douze mois précédents l'épisode d'infection urinaire (OR = 4,0; [1,2 - 15,1]), et la consommation de viande crue dans les trois derniers mois (OR = 0,3; [0,1 - 0,9]).

En revanche, les analyses n'ont pas retrouvé certains facteurs connus comme l'antécédent d'hospitalisation, les antécédents d'infections urinaires ou les voyages personnels [11,15,17,23,24,64,66,82,106,108,121,129]. Ainsi, pour les femmes présentant une infection urinaire à germe résistant vues en médecine générale, peu de paramètres individuels seraient accessibles à des interventions permettant de maîtriser l'antibiorésistance. Cette dernière serait alors le reflet de l'écologie microbienne dans l'environnement.

L'article ci-dessus contient les références suivantes :

[2,6,11,19,23,24,27,28,37,41-43,47,48,55,58,64,65,70,75,76,81,83-85,90-94,109,111-113,121,124].

6. Discussion

Les travaux menés lors de cette thèse sur l'épidémiologie des infections urinaires ont montré :

- **Une saisonnalité des infections urinaires** à partir d'une analyse spectrale sur des grandes bases de données communautaires.
- **Une incidence encore faible, en milieu communautaire, des infections urinaires à entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones**, inférieure à celle observée en milieu hospitalier ou lors d'études basées sur une surveillance passive ambulatoire, alors qu'émerge la résistance par β -lactamase à spectre étendu.
- **Un faible nombre de facteurs identifiés comme étant associés aux infections à entérobactérie multi-résistante chez les femmes vues en médecine générale pour une infection urinaire (voire l'absence de facteurs associés aux infections à entérobactérie résistante à une seule classe d'antibiotique)**, suggérant un rôle prédominant de l'environnement, comparativement à des facteurs de risque répondant à des comportements individuels.

L'étude de la saisonnalité des infections urinaires s'est en partie basée sur l'utilisation de *Google Insights for Search*. L'utilisation d'une autre base de données comme *IMS-Health France* a permis de retrouver des résultats similaires. La reproductibilité de la saisonnalité des infections urinaires à travers les différents pays et sur les deux bases de données utilisées dans ce travail de thèse est un critère fort pour conclure à l'existence de cette saisonnalité. L'observation d'un gradient entre les pays européens du nord et du sud, ainsi que l'inversion de la saisonnalité dans l'hémisphère sud (été austral) permettent de faire l'hypothèse d'une relation entre le climat et cette saisonnalité. Deux études ont déjà mis en évidence une relation entre la température extérieure et l'augmentation de

l'incidence des infections urinaires [8,36]. Pour autant les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été démontrés [50].

L'étude Druti a permis de compléter les données de la surveillance passive en recueillant de façon systématique les urines des patientes se présentant en médecine générale avec des symptômes urinaires. Cette première étude épidémiologique nationale sur l'incidence des infections urinaires communautaires résistantes aux antibiotiques chez la femme montre que les niveaux de résistance aux antibiotiques dans les infections urinaires communautaires restent plus faibles qu'en milieu de soin (hôpitaux, laboratoires de ville). Une étude suisse publiée en 2011 a évalué l'intérêt d'une surveillance active par rapport à une surveillance passive en comparant les résistances des *E. coli* provenant d'échantillons d'urine collectés en routine à celles d'*E. coli* provenant d'échantillons d'urine collectés de façon systématique spécifiquement pour l'étude [79]. Les taux de résistance des *E. coli* ont été plus élevés dans le groupe « routine » que dans le groupe « sollicité ». L'évaluation de la circulation des souches résistantes et des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu dans le milieu communautaires complète ainsi les données des réseaux de surveillance existants. Aucune étude n'ayant été menée auparavant selon la méthode mise en œuvre pour l'étude Druti, on ne dispose d'aucune donnée de référence pour estimer, en milieu communautaire, la tendance évolutive de l'incidence des infections urinaires à entérobactérie résistante aux antibiotiques. En revanche, l'étude Européenne ECO SENS, basée sur une surveillance passive des infections urinaires sans risque de complication, a montré une augmentation des infections à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu entre le début et la fin des années 1999-2008 [76]. De même, en milieu hospitalier, l'incidence des infections à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu a quasiment triplé en France entre 2003 et 2010 [19]. L'histoire de la diffusion des résistances aux antibiotiques fait craindre que l'incidence des infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu continuera d'augmenter même en ville, sachant l'importante capacité de diffusion et de transmission horizontale de ces résistances plasmidiques [88]. Ainsi, ces souches sont aujourd'hui présentes dans la flore

commensale de 6% des sujets bien portants vus dans les Centre d'Examens de Santé conventionné par l'Assurance Maladie pour des bilans systématiques [92]. Les mécanismes responsables de cette émergence de résistance ne sont pas clairement établis [62]. Comme nous l'avons constaté à l'issue de l'étude Druti, peu de comportements individuels ont été identifiés comme étant associés à une infection par une entérobactérie résistante aux antibiotiques. De plus, les facteurs retrouvés dans l'étude Druti n'avaient pas la même force d'association que dans les études à partir de populations hospitalières [6,64,109,121]. Des mécanismes environnementaux plus collectifs pourraient donc intervenir de façon prédominante dans l'acquisition de ces infections à germe résistant [62].

Le rôle de l'environnement dans la résistance aux antibiotiques a fait l'objet de nombreuses recherches [87]. Plusieurs travaux ont ainsi montré un rôle des interactions hommes-animaux [1,69,128]. Concernant la résistance aux antibiotiques chez les animaux, en Chine, par exemple, les *E. coli* multi-résistants représentaient 76,8% des souches isolées chez des poulets malades en 1993 et 90,2% des souches en 2013 [21]. Un même constat a été fait aux USA où les *E. coli* résistants à au moins trois antibiotiques à partir de prélèvements d'origine humaine, bovine, ovine et avicole ont augmenté de 7,2% dans les années 1950 à 63,6% dans les années 2000 [117]. L'usage d'antibiotique pour l'homme et pour les animaux (élevage, domestique) provoque une pression de sélection de souches résistantes au sein du monde animal, mais également dans l'environnement, les antibiotiques utilisés et leurs métabolites se retrouvant dans la nature [126]. Les eaux usées, notamment en provenance des hôpitaux, représentent un réservoir pour ces antibiotiques, et également pour les bactéries porteuses de mécanismes de résistance. Les bactéries présentes dans l'environnement génèrent naturellement par mutations des gènes résistants aux antibiotiques. Puis, la pression exercée par les antibiotiques présents dans l'environnement peut favoriser la sélection de nouveaux clones résistants. De plus, on observe également des transferts horizontaux de gènes parmi les bactéries provenant des eaux usées [45,63]. Le traitement des eaux usées devient un défi dans la gestion des résistances aux antibiotiques. De nombreux systèmes d'adsorption des

antibiotiques ont été créés [7]. Leur évaluation est actuellement en cours. Ils représentent un des axes de recherche dans la limitation de la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

Récemment, des experts internationaux se sont réunis afin de proposer un programme de lutte contre la résistance aux antibiotiques [100]. Les mesures suivantes ont été proposées :

- Utilisation rationnelle des antibiotiques pour tous (homme, animaux,...)
- Mise en place de mesures de contrôle du risque infectieux dans les systèmes de soins
- Développement de stratégies pour réduire le risque d'exposition de l'environnement
- Développement de test diagnostique rapide pour la mise en évidence de la résistance
- Promotion de la recherche sur la prévention et la surveillance des résistances aux antibiotiques
- Promotion de la recherche et du développement de nouvelles stratégies antimicrobiennes et de nouveaux agents
- Amélioration des connaissances générales sur l'usage des antibiotiques et le risque d'augmentation des résistances

Ces propositions ont été résumées par la figure 2 (Tirée de l'article de Roca *et al.*[100]).

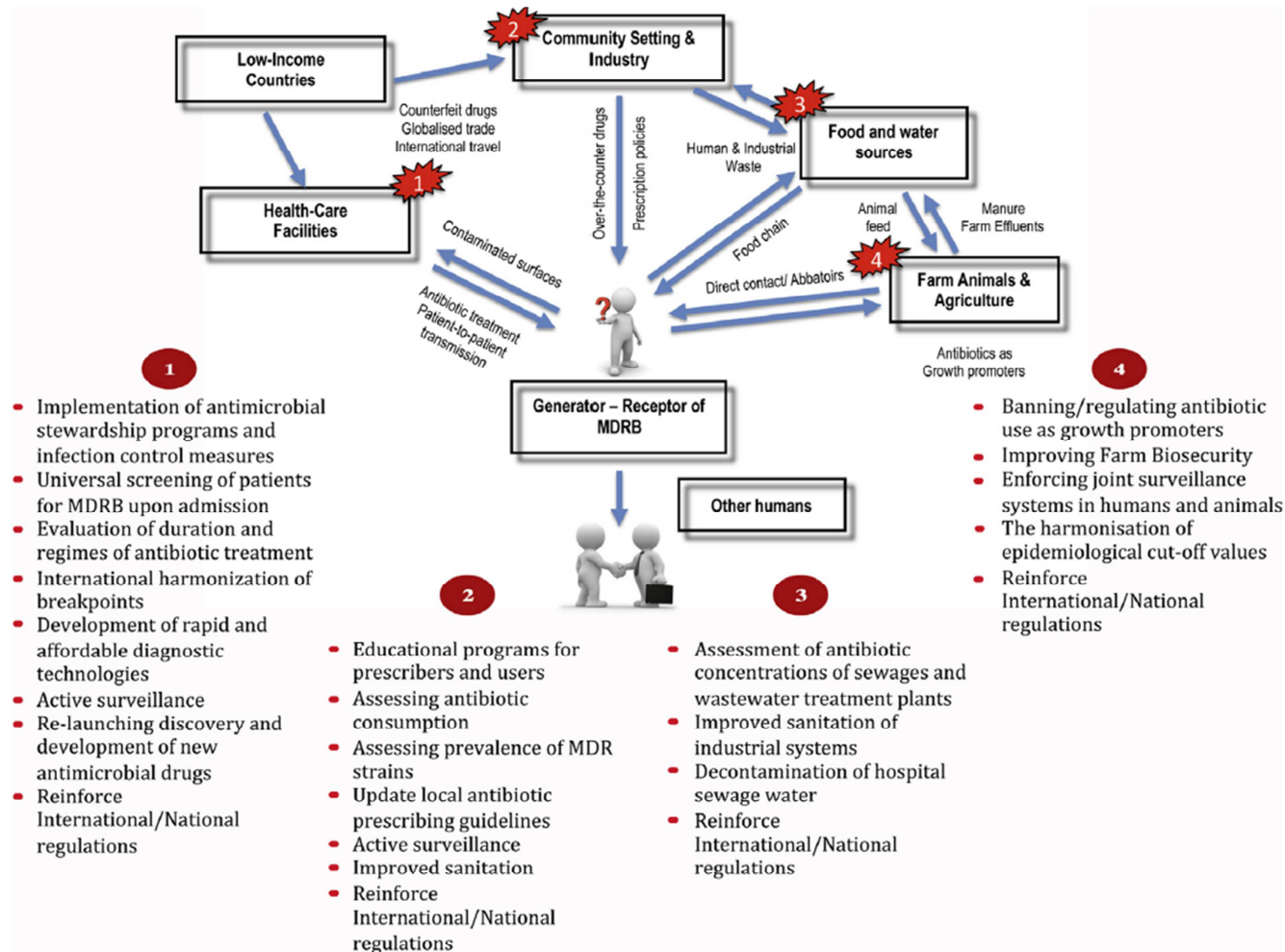


FIG. 1. Intervention measures to tackle antibiotic resistance. Flow of antibiotic resistance genes, antimicrobial agents and pathogens ultimately generating multidrug-resistant bacteria and reaching a human host. Measures to prevent the emergence and dissemination of antibiotic resistance are shown at different key points.

Figure 2 : Tirée de l'article de Roca *et al.*[100]

7. Bibliographie

1. Abraham S, Wong HS, Turnidge J, Johnson JR, Trott DJ (2014) Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. *J Antimicrob Chemother* 69: 1155-1157.
2. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, et al. (2011) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 66 Suppl 6: vi47-56.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2008) Recommandations de bonne pratique: diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte.
4. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2008) Résumé des caractéristiques du produit : Monuril Adulte.
5. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2011) Résumé des caractéristique du produit : Rufol.
6. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorli L, Montero M, Salvado M, et al. (2012) Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect* 64: 478-483.
7. Ahmed MB, Zhou JL, Ngo HH, Guo W (2015) Adsorptive removal of antibiotics from water and wastewater: Progress and challenges. *Sci Total Environ* 532: 112-126.
8. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM (2009) Seasonal variation in Escherichia coli bloodstream infection: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 15: 947-950.
9. Althouse BM, Ng YY, Cummings DA (2011) Prediction of dengue incidence using search query surveillance. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1258.
10. Anderson JE (1983) Seasonality of symptomatic bacterial urinary infections in women. *J Epidemiol Community Health* 37: 286-290.
11. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F (2005) Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 56: 914-918.
12. Arya SC, Agarwal N (2009) Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int* 103: 994-995.
13. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, et al. (2010) Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 16: 147-151.
14. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S (1999) Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice? *APMIS* 107: 676-680.
15. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, et al. (2009) Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates in Switzerland 1997-2007. *Infection* 37: 534-539.
16. Brown PD (1999) Antibiotic Selection for Urinary Tract Infection: New Microbiologic Considerations. *Curr Infect Dis Rep* 1: 384-388.

17. Brown PD, Freeman A, Foxman B (2002) Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 34: 1061-1066.
18. Brownstein JS, Freifeld CC, Madoff LC (2009) Digital disease detection--harnessing the Web for public health surveillance. *N Engl J Med* 360: 2153-2155, 2157.
19. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, et al. (2013) National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother* 68: 954-959.
20. Chazan B, Colodner R, Edelstein H, Raz R (2011) Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infections in northern Israel. *Clin Microbiol Infect* 17: 851-854.
21. Chen X, Zhang W, Yin J, Zhang N, Geng S, et al. (2014) *Escherichia coli* isolates from sick chickens in China: changes in antimicrobial resistance between 1993 and 2013. *Vet J* 202: 112-115.
22. Christiansen CF, Pedersen L, Sorensen HT, Rothman KJ (2012) Methods to assess seasonal effects in epidemiological studies of infectious diseases--exemplified by application to the occurrence of meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect* 18: 963-969.
23. Colgan R, Johnson JR, Kuskowski M, Gupta K (2008) Risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in patients with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 846-851.
24. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R (2008) Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. *Infection* 36: 41-45.
25. Conseil de l'Ordre des pharmaciens (2008) Les Pharmaciens. Panorama au 1er janvier 2008.
26. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, et al. (2004) European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 10: 349-383.
27. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD (2010) Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340: c2096.
28. De Champs C, Chanal C, Sirot D, Baraduc R, Romaszko JP, et al. (2004) Frequency and diversity of Class A extended-spectrum beta-lactamases in hospitals of the Auvergne, France: a 2 year prospective study. *J Antimicrob Chemother* 54: 634-639.
29. de Lastours V, Chau F, Tubach F, Pasquet B, Ruppe E, et al. (2010) Independent behavior of commensal flora for carriage of fluoroquinolone-resistant bacteria in patients at admission. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 5193-5200.
30. de Lastours V, Bleibtreu A, Chau F, Burdet C, Duval X, et al. (2014) Quinolone-resistant *Escherichia coli* from the faecal microbiota of healthy volunteers after ciprofloxacin exposure are highly adapted to a commensal lifestyle. *J Antimicrob Chemother* 69: 761-768.
31. de Lastours V, Chau F, Roy C, Larroque B, Fantin B (2014) Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother* 69: 3393-3400.
32. De Mouy D. *Epidémiologie des infections urinaires communautaires chez l'homme, étude Aforcapibio, données 2009; 2010; Paris.*
33. Devirgiliis C, Barile S, Perozzi G (2011) Antibiotic resistance determinants in the interplay between food and gut microbiota. *Genes Nutr* 6: 275-284.
34. Duchene E, Montassier E, Boutoille D, Caillon J, Potel G, et al. (2012) Why is antimicrobial de-escalation under-prescribed for urinary tract infections? *Infection*.

35. Duerink DO, Lestari ES, Hadi U, Nagelkerke NJ, Severin JA, et al. (2007) Determinants of carriage of resistant *Escherichia coli* in the Indonesian population inside and outside hospitals. *J Antimicrob Chemother* 60: 377-384.
36. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN (2011) Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One* 6: e25298.
37. Eckert C, Gautier V, Saladin-Allard M, Hidri N, Verdet C, et al. (2004) Dissemination of CTX-M-type beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1249-1255.
38. Elo J, Sarna S, Tallgren LG (1979) Seasonal variations in the occurrence of urinary tract infections among children in an urban area in Finland. *Ann Clin Res* 11: 101-106.
39. EphMRA (2012) Anatomical Classification
40. Etienne M, Frebourg N, Lefevre E, Pons JL, Caron F. Cystites aiguës simples en médecine générale: bien moins de résistance que les dans les autres séries d'infections urinaires communautaires; 2010; Paris.
41. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, et al. (2014) Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis* 14: 137.
42. European Centre for Disease Prevention and Control (2010) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.
43. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2013) Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Versions 1.3 and 2.0
44. Fantin B, Duval X, Massias L, Alavoine L, Chau F, et al. (2009) Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis* 200: 390-398.
45. Finley RL, Collignon P, Larsson DG, McEwen SA, Li XZ, et al. (2013) The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clin Infect Dis* 57: 704-710.
46. Fisman DN (2007) Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health* 28: 127-143.
47. Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, et al. (2006) Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res* 15: 413-421.
48. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD (2000) Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 10: 509-515.
49. FoxNews.com (2009) Model dies after losing hands, feet to urinary tract infection.
50. Freeman JT, Anderson DJ, Sexton DJ (2009) Seasonal peaks in *Escherichia coli* infections: possible explanations and implications. *Clin Microbiol Infect* 15: 951-953.
51. George DB, Manges AR (2010) A systematic review of outbreak and non-outbreak studies of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* causing community-acquired infections. *Epidemiol Infect* 138: 1679-1690.
52. Google (2011) Note: An improvement to our geographical assignment was applied retroactively from 1/1/2011.

53. Google (2012) Update to Vertical Taxonomy.
54. Google (2012) Google insights for search.
55. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365: 579-587.
56. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, et al. (2013) Guidelines on Urological Infections.
57. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, et al. (2003) Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 31: 1908-1914.
58. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, et al. (2011) 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. *Clin Infect Dis* 52: e103-120.
59. Gustafsson I, Sjolund M, Torell E, Johannesson M, Engstrand L, et al. (2003) Bacteria with increased mutation frequency and antibiotic resistance are enriched in the commensal flora of patients with high antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 52: 645-650.
60. Haab F, Costa P, Colau JC, Gerard A, Liard F, et al. (2006) [Management of urinary tract infections in women. Epidemiologic survey of 7916 women in general practice]. *Presse Med* 35: 1235-1240.
61. Hastie T, Tibshirani R (1995) Generalized additive models for medical research. *Stat Methods Med Res* 4: 187-196.
62. Hawkey PM, Jones AM (2009) The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 64 Suppl 1: i3-10.
63. Heuer OE, Kruse H, Grave K, Collignon P, Karunasagar I, et al. (2009) Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture. *Clin Infect Dis* 49: 1248-1253.
64. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, et al. (2007) Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 60: 92-99.
65. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE (2004) Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 39: 75-80.
66. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, Kochen MM (2005) Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scand J Infect Dis* 37: 256-261.
67. Insee (2015) Estimations de population, pyramide des âges au 1er janvier 2012.
68. Ishii S, Ksoll WB, Hicks RE, Sadowsky MJ (2006) Presence and growth of naturalized *Escherichia coli* in temperate soils from Lake Superior watersheds. *Appl Environ Microbiol* 72: 612-621.
69. Jakobsen L, Garneau P, Bruant G, Harel J, Olsen SS, et al. (2012) Is *Escherichia coli* urinary tract infection a zoonosis? Proof of direct link with production animals and meat. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 1121-1129.
70. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A (1988) Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 10: 867-878.

71. Jarlier V, Arnaud I, Carbonne A (2010) Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2009. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
72. Jarlier V, Arnaud I, Carbonne A (2011) Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
73. Johnson JR (2003) Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 17: 261-278, viii.
74. Jutla A, Akanda AS, Huq A, Faruque AS, Colwell R, et al. (2013) A water marker monitored by satellites to predict seasonal endemic cholera. *Remote Sens Lett* 4: 822-831.
75. Kahlmeter G (2003) An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 51: 69-76.
76. Kahlmeter G, Poulsen HO (2012) Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 39: 45-51.
77. Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF (2003) Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin. *Clin Infect Dis* 36: 183-187.
78. Keating KN, Perfetto EM, Subedi P (2005) Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5: 457-466.
79. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Muhlemann K (2011) Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect* 17: 1845-1851.
80. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD (2008) Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J Infect* 57: 441-448.
81. Le TP, Miller LG (2001) Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance: a decision and cost analysis. *Clin Infect Dis* 33: 615-621.
82. Lee G, Cho YH, Shim BS, Lee SD (2010) Risk factors for antimicrobial resistance among the *Escherichia coli* strains isolated from Korean patients with acute uncomplicated cystitis: a prospective and nationwide study. *J Korean Med Sci* 25: 1205-1209.
83. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, Lafont S, Orgogozo JM, et al. (1998) Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am J Epidemiol* 148: 298-306.
84. Lumley T (2004) Analysis of complex survey samples. *Journal of Statistical Software* 9: 1-19.
85. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18: 268-281.
86. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, et al. (2001) Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 345: 1007-1013.

87. Marshall BM, Levy SB (2011) Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev* 24: 718-733.
88. Michel-Briand Y (2007) [Resistance to the latest beta-lactams: mechanisms of acquisition and spread of resistance in Enterobacteriaceae]. *Bull Acad Natl Med* 191: 35-50; discussion 50-31.
89. Morel CM, Mossialos E (2010) Stoking the antibiotic pipeline. *BMJ* 340: c2115.
90. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T (2008) Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 54: 1164-1175.
91. Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, et al. (2012) Patient's origin and lifestyle associated with CTX-M-producing *Escherichia coli*: a case-control-control study. *PLoS One* 7: e30498.
92. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, et al. (2013) 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother* 68: 562-568.
93. ONERBA (2014) Annual report 2011-2012. ONERBA.
94. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, et al. (2011) Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17: 1216-1222.
95. Pelat C, Turbelin C, Bar-Hen A, Flahault A, Valleron A (2009) More diseases tracked by using Google Trends. *Emerg Infect Dis* 15: 1327-1328.
96. Pelat C, Boelle PY, Turbelin C, Lambert B, Valleron AJ (2010) A method for selecting and monitoring medication sales for surveillance of gastroenteritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19: 1009-1018.
97. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, Furuno JP, Harris AD, et al. (2008) Summer peaks in the incidences of gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29: 1124-1131.
98. Pitout JD, Laupland KB (2008) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8: 159-166.
99. Richet H (2012) Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 18: 934-940.
100. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, et al. (2015) The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect* 6: 22-29.
101. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL (2011) *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 66: 1-14.
102. Sandegren L, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson DI (2008) Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 62: 495-503.
103. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, et al. (2006) Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 57: 1197-1204.
104. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, et al. (2009) The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 34: 407-413.

105. Schroeder MR (1968) Period histogram and product spectrum: new methods for fundamental-frequency measurement. *J Acoust Soc Am* 43: 829-834.
106. Serefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H (2009) Bloodstream infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for multidrug-resistance. *Braz J Infect Dis* 13: 403-407.
107. SFMG (2010) données en consultation pour "cystite - cystalgie". paris.
108. Shigehara K, Uchibayashi T, Maeda E, Namiki M (2009) Detection of drug-resistant *Escherichia coli* in patients with complicated cystitis: analysis of risk factors. *Int J Urol* 16: 808-812.
109. Siedelman L, Kline S, Duval S (2012) Risk factors for community- and health facility-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing bacterial infections in patients at the University of Minnesota Medical Center, Fairview. *Am J Infect Control* 40: 849-853.
110. Singleton RC (1979) Mixed Radix Fast Fourier Transforms, in *Programs for Digital Signal Processing*; Committee IDSP, editor.
111. Skurnik D, Bonnet D, Bernede-Bauduin C, Michel R, Guette C, et al. (2008) Characteristics of human intestinal *Escherichia coli* with changing environments. *Environ Microbiol* 10: 2132-2137.
112. Société française de microbiologie (2013) Recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie.
113. Soraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA (2013) Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae--a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One* 8: e69581.
114. SPILF (2014) Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.
115. Stamm WE, Hooton TM (1993) Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 329: 1328-1334.
116. Stansfeld JM (1966) Clinical observations relating to incidence and aetiology of urinary-tract infections in children. *Br Med J* 1: 631-635.
117. Tadesse DA, Zhao S, Tong E, Ayers S, Singh A, et al. (2012) Antimicrobial drug resistance in *Escherichia coli* from humans and food animals, United States, 1950-2002. *Emerg Infect Dis* 18: 741-749.
118. Thibaut S, Caillon J, Huart C, Grandjean G, Lombrail P, et al. (2010) Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains identified in community acquired infections in France (MedQual, 2004-2007). *Med Mal Infect* 40: 74-80.
119. Valdivia A, Lopez-Alcalde J, Vicente M, Pichiule M, Ruiz M, et al. (2010) Monitoring influenza activity in Europe with Google Flu Trends: comparison with the findings of sentinel physician networks - results for 2009-10. *Euro Surveill* 15.
120. Valdivia A, Monge-Corella S (2010) Diseases tracked by using Google trends, Spain. *Emerg Infect Dis* 16: 168.
121. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, et al. (2011) Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 66: 650-656.
122. van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, van der Werken C, et al. (2005) Antibiotic rotation and development of gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 480-487.

123. Viboud C, Charu V, Olson D, Ballesteros S, Gog J, et al. (2014) Demonstrating the use of high-volume electronic medical claims data to monitor local and regional influenza activity in the US. *PLoS One* 9: e102429.
124. Vodovar D, Marcade G, Raskine L, Malissin I, Megarbane B (2013) [Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase: epidemiology, risk factors, and prevention]. *Rev Med Interne* 34: 687-693.
125. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, et al. (1999) Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 29: 745-758.
126. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, et al. (2013) The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 13: 155-165.
127. Wood SN (2001) Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 73: 3-36.
128. Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C (2014) Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother* 69: 287-291.
129. Wright SW, Wrenn KD, Haynes M, Haas DW (2000) Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients. *Am J Emerg Med* 18: 143-146.
130. Yang AC, Huang NE, Peng CK, Tsai SJ (2010) Do seasons have an influence on the incidence of depression? The use of an internet search engine query data as a proxy of human affect. *PLoS One* 5: e13728.
131. Zeger SL, Irizarry R, Peng RD (2006) On time series analysis of public health and biomedical data. *Annu Rev Public Health* 27: 57-79.
132. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, et al. (2006) Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 27: 468-475.

8. Production scientifique effectuée durant la thèse

a. Publications dans le cadre de la thèse

Publications déjà publiées ou acceptées

- **Rossignol L**, Pelat C, Flahault A, Lambert B, Chartier-Kastler E, Hanslik T. Seasonality of urinary tract infections in women. Plos one. 2013 Oct 25 ; 8(10).
- **Rossignol L**, Maugat S, Blake A, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, Blanchon T, Coignard B, Hanslik T. Risk factors for antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae UTI in general practice in France in 2012: a nested case-control study. Accepté en cours de publication dans *Journal of Infection*.

Publications didactiques

- **Rossignol L**. Infections urinaires communautaires et résistances aux antibiotiques. Tout prévoir, 2013 oct ; 445 : 29-32.

Valorisation

- Aucun

Communications, Posters

- **Rossignol L**, Maugat S, Blake A, Barlier R, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, Blanchon T, Coignard B, Hanslik T I. Etude Druti : Epidémiologie et prise en charge des infections urinaires en médecine générale en France métropolitaine. 8ème Congrès de la médecine générale France, Paris, 3-6 avril 2014.
- **Rossignol L**, Pelat C, Lambert B, Flahault A, Chartier-Kastler E, Hanslik T.. Saisonnalité des infections urinaires en France et dans le monde. 8ème Congrès de la médecine générale France, Paris, 3-6 avril 2014.

- Blake A, **Rossignol L**, et al. Druti (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections) – Résistance aux antibiotiques des infections urinaires communautaires, France, 2012. 33ème RICAI, Paris, 27-28 novembre 2013.
- **Rossignol L**, et al. Druti (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections) – Déterminants des infections urinaires communautaires à entérobactéries résistantes aux antibiotiques, France, 2012. 33ème RICAI, Paris, 27-28 novembre 2013.

Publications soumises

- **Rossignol L**, Vaux S, Maugat S, Blake A, Heym B, Le Strat Y, Blanchon T, Hanslik T, Coignard B. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting from a cross sectional study. En cours de soumission.
- François M, Vaux S, Souty C, Le Strat Y, Dervaux B, Maugat S, Rondet C, Sarazin, M, Heym B, Hanslik T, Coignard B, **Rossignol L**. The economic burden of community urinary tract infections in women over 18 visiting in general practice in France. En cours de soumission.

Publications en perspective

- Infection urinaire en médecine générale : évaluation de la performance diagnostique du pari du médecin et de la patiente. En cours d'écriture.
- Facteurs prédictifs de guérison d'infection urinaire chez les femmes de plus de 18 ans consultant en médecine générale. En cours d'écriture.

b. Publications en dehors de la thèse

Publications déjà publiées ou acceptées

- Lungarde K, Blaizeau F, Auger-Aubin I, Floret D, Gilberg S, Jestin C, Hanslik T, Le Goaster C, Lévy-Bruhl D, Blanchon T, **Rossignol L**. How French physicians manage with a future change in the primary vaccination of infants against diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis?

A qualitative study with focus groups. BMC Family Practice, BMC Fam Pract. 2013 Jun 19;14:85.

- Blaizeau F, Lasserre A, **Rossignol L**, Blanchon T, Kernéis S , Hanslik T, Levy-Bruhl D. Vaccivar: Évaluation des pratiques des médecins généralistes concernant la vaccination contre la varicelle chez les adolescents de 12 à 18 ans. Med Mal Infect. 2012 Sep;42(9):429-34.
- **Rossignol L**, Guthmann JP, Kernéis S, Aubin-Auger I, Lasserre A, Chauvin P, Pelat C, Hanslik T, Lévy-Bruhl D, Blanchon T. Barriers to implementation of the new targeted BCG vaccination in France: a cross sectional study. Vaccine. 2011; 29: 5232-7.
- Thierry P, Lasserre A, **Rossignol L**, Kernéis S , Blaizeau F, Stheneur C, Blanchon T, Levy-Bruhl D, Hanslik T. Human Papillomavirus vaccination in general practice in France, three years after the implementation of a targeted vaccine recommendation based on age and sexual history. Hum Vaccin Immunother. Accepté en juillet 2015.

Communications, Posters

- Roger C, Blaizeau F, **Rossignol L**, Cohen M, Ollandini D, Floret D, Béhar M, Blanchon T. Étude Prativac : Perceptions des médecins généralistes et des pédiatres sur un changement de parcours vaccinal en France. 8ème Congrès de la médecine générale France, Paris, 3-6 avril 2014.
- Boiron K, Sarazin M, Debin M, Raude J, **Rossignol L**, Colizza V, Guerrisi C., Blanchon T. Etude EVAG : acceptabilité du vaccin contre la grippe saisonnière dans la population générale. 8ème Congrès de la médecine générale France, Paris, 3-6 avril 2014
- Thierry C, Gelly J, Cornet P, **Rossignol L**. Evaluation par des patients d'affiches de prévention réalisées par des externes en stage de médecine ambulatoire. 13ème Congrès du CNGE, Clermont Ferrand, 28-29 novembre 2013

- Blaizeau F, Lasserre A, **Rossignol L**, Blanchon T, Kernéis S , Hanslik T, Levy-Bruhl D. Vaccivar: Évaluation des pratiques des médecins généralistes concernant la vaccination contre la varicelle chez les adolescents de 12 à 18 ans. 6ème Congrès de la médecine générale France, Nice, 21-23 juin 2012.

- Lungarde K, Blaizeau F, Auger-Aubin I, Floret D, Gilberg S, Jestin C, Hanslik T, Le Goaster C, Lévy-Bruhl D, Blanchon T, **Rossignol L**. Perceptions des medecins generalistes et des peditres sur une simplification du calendrier vaccinal. 6ème Congrès de la médecine générale France, Nice, 21-23 juin 2012.

- Gelly J, **Rossignol L**, Némorin M, Baruch D, Zerr P, Grunberg P, Cornet P, Nougairède M. Affiches d'information-patients réalisées par les externes en stage ambulatoire : un pas vers la mutualisation des enseignements. A partir d'une expérience en Ile-de-France. 11ème congrès annuel de CNGE Collège académique, Bordeaux, 24-25 novembre 2011

- **Rossignol L**, Guthmann JP, Kernies S, Aubin-Auger I, Lasserre A, Chauvin P, Pelat C, Hanslik T, Lévy-Bruhl D, Blanchon T. Complémentarité des méthodes de recherche qualitative et quantitative à partir d'un exemple : l'étude Epi-BCG. 5ème Congrès de la médecine générale France, Nice, 23-25 juin 2011.

- **Rossignol L**, Guthmann JP, Kernies S, Aubin-Auger I, Lasserre A, Chauvin P, Pelat C, Hanslik T, Lévy-Bruhl D, Blanchon T. Factors influencing BCG immunization since the end of compulsory vaccination In France. 4th Vaccine and ISV annual global congress, Vienna, 3-5 October 2010.

9. Annexes

a. Annexe 1 : Synthèse de la littérature des études de facteurs de risques des infections urinaires à bactéries résistantes aux antibiotiques

1/3	Van der Starre, 2011 [121]	Lee, 2010 [82]	Blaettler, 2009 [15]	Shigehara, 2009 [108]
Type d'étude	Cas/témoin niché	Nr	Analyse rétrospective	
Lieu	Pays bas, MG et urgence	Corée 22 hôpitaux	Suisse, 1 hôpital	Japon, 1 service d'urologie
Durée inclusion	6 ans	6 mois	1997 / 2000 / 2003 / 2007	Janvier 2005 à aout 2008
Inclusion	>=18 ans >Fièvre 38°C ou histoire fièvre Au moins 1 symptôme d'UTI Leucocyte ou nitrite + à la bandelette urinaire	Femmes de 18-65 ans Symptômes dysurie/impériosité/pollakiurie Cystite aiguë simple	ECBU à <i>E. coli</i> Patient hospitalisé de Bazel	Cystites compliquée ECBU <i>E. coli</i> +
Exclusion	Traitement pour lithiase urinaire Hydronéphrose Grossesse Dialyse Transplantation rénale Rein poly kystique	Facteurs ou symptômes de cystite compliquée ATB dans les 4 semaines Hospitalisée		Cathéter in situ IU haute Almost hospitalized Poorer general statement
Définition Cas/Témoin	Cas : ECBU + à <i>E. coli</i> R FQ Témoins : ECBU + à <i>E. coli</i> S FQ	Nr	Cas : ECBU + à <i>E. coli</i> R FQ Témoins : ECBU + à <i>E. coli</i> S FQ	1/ Cas : ECBU + à <i>E. coli</i> R FQ Témoins : ECBU + à <i>E. coli</i> S FQ 2/ Cas : ECBU + à <i>E. coli</i> R ESBL Témoins : ECBU + à <i>E. coli</i> S ESBL
Nombre de patients	420 avec 51 cas et 369 témoins	225	3430, analyse 2007 1100	170
Age moyen (IQR)	66 (45-78)	Nr	65 / 64 / 63 / 72	77
Bactériologie	Méthodes locales standards	Laboratoire centralisé	Hôpital	Hôpital
Critère de jugement principal	Résistance à la ciprofloxacine	Résistance indépendamment à : ciprofloxacine, co-trimoxazole, ampicilline, céfazoline	Résistance FQ / amox+clav / TMP-SMX	Résistance FQ ou ESBL
Analyse	Régression logistique conditionnelle	Régression logistique	Régression logistique pour FQ en 2007	Chi2, Fisher, t-test
Calcul nombre de sujet	Non	Non	non	non
Résultats (OR)	Cathéter urinaire (3,1) Hospitalisation récente (2) Prise de FQ dans les 6 mois (17,5)	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacine : Région du sud (3) Deux récurrences dans l'année (6.71) Co-trimoxazole : aucun Ampicilline : aucun Céfazoline : Deux récurrences dans l'année (5.72) 	Age (1,29/10ans) Homme (1,59) Infection nosocomiale (0,51)	1/ 39 patients FQR FQ 1 mois (24) FQ 1 à 3 mois (4,7) Hospitalisation (3,1) 2/ 6 patients ESBL Hospitalisé (7,9)
% patients résistant	12% des ECBU + à <i>E. coli</i>	Dépend de l'antibiotique 66,3%-7,3%	Augmentation de 1,8% à 15,9% pour FQ	

2/3	Azap, 2009 [13]	Colodner, 2008 [24]	Colgan, 2008 [23]	Hillier, 2007 [64]
Type d'étude	Cohorte prospective	Cas témoin prospective	Cas témoin prospective	Cas témoin prospective
Lieu	Turquie, 4 hôpitaux	Israël, 1 centre (bassin ½ million)	USA, 1 centre universitaire de santé « primary care », Baltimore	Pays de Galles Sud, 10 MG
Durée inclusion	01.01.2007 au 31.12.2007	Juillet à octobre 2005	2002-2006	Juillet 2002-mars 2004
Inclusion	IU : ECBU +, pyurie, au moins un des symptômes –dysurie, pollakiurie, impériosité- Communautaire 18/65 ans	IU acquise en ambulatoire	Femme 18/50 ans Symptômes de cystites ECBU +	Patients avec symptôme IU
Exclusion	Hospitalisation dans le mois précédent	Nr	ECBU – ECBU contaminé IU compliquée Antibiothérapie prophylactique	Cathéter IU dans les 4 semaines précédentes
Définition Cas/Témoin	Nr	Cas : ECBU + à <i>E. coli</i> R ciprofloxacine ou ofloxacine Témoins : ECBU + à <i>E. coli</i> S ciprofloxacine ou ofloxacine Ajustement : date de réception ECBU	Cas : ECBU + R TMP-SMX Témoins : ECBU + S TMP-SMX	Cas : 1/ ECBU + R ampicilline 2/ ECBU + R TMP Témoins : ECBU + S TMP+ampicilline+co- amoxiclav+cefalexin+ciprofloxacine+N TF
Nombre de patients	510 dont 464 <i>E. coli</i>	150/150	103, dont 86 <i>E. coli</i>	903, 1/ 359/489 et 2/ 154/489
Age moyen (IQR)	43	71 cas/ 57 témoins	Nr	Nr
Bactériologie	Centralisation secondaire	1 laboratoire	1 laboratoire	Confirmation laboratoire central
Critère de jugement principal	ESBL+	Résistance FQ	Résistance TMP-SMX	Résistance ampicilline ou TMP
Analyse	Régression logistique	Analyse multivariée	Régression logistique, stepwise	Régression logistique, et vérification avec modèle hiérarchique
Calcul nombre de sujet	Non	Non		Calcul d'une puissance
Résultats (OR)	>3 IU/1an (3,8) β-lactamase à spectre étendu /3 mois (4,6) maladie prostatique (9,6)	Ciprofloxacine dans les 6 mois (20.6) Ofloxacine dans les 6 mois (7.6) Procédure invasive (6.7) IU récurrente (4.7) Hospitalisation dans les 6 mois (2.9)	Distance de voyage (15,4) Asiatique (6,1) CGA +	1/ amox>=7j 1 mois (3,91) amox>=7j 2-3 mois (2,29) 2/ TMP>=7j 1 mois (8,44) TMP>=7j 2-3 mois (13,91) TMP <7 j 1 mois (4,03)
% patients résistant	6,3% vs 17,4% simples vs compliquées	NA	14,6% ECBU+ TMP-SMX R	Amox 40% TMP 17%

3/3	Arslan, 2005 [11]	Hummers-Pradier, 2005 [66]	Brown, 2002 [17]	Wright, 2000 [129]
Type d'étude	Nr	Etude transversale	Cas témoin sur données de 3 études épidémiologiques	Rétrospective
Lieu	Turquie, 15 laboratoires	Allemagne, 36 MG enseignants 1 faculté	USA, 1/ CS universitaire, 2/ service de MG, 3/ CS universitaire	USA, 1 hôpital service urgence
Durée inclusion	01.01.2004 au 31.05.2004	Novembre 2000 février 2001	09.1992/04.1999	01.1995/03.1997
Inclusion	Homme et femme 18/65 ans IU acquise en ambulatoire Sous-groupe IU compliquée ECBU + Pyurie/pollakiurie/impériosté	Patients symptôme IU BU Dans ce papier que les femmes >12ans	Cystites aiguës simples Femmes 18/65 ans	>16 ans ECBU + (>10 ³ cfu/ml) IU
Exclusion	Hospitalisation dans le mois précédent	Etiologie non urinaire des symptômes (vaginite)	Diabète Geste invasif urinaire Hospitalisation récente ATB 24 h avant	H+épididymite ou prostatite ECBU contaminé
Définition Cas/Témoin	Nr	Nr	Cas : R TMP-SMX Témoins : S TMP-SMX	Cas : multirésistant (TMP-SMX +1 autre)
Nb de patients	611 dont 321 simples	445 IU, dont 282 CFU>10 ³ et 191 <i>E. coli</i>	574	435
Age moyen (IQR)	45 simples et 48 compliquées	53	Nr	38
Bactériologie	Identification secondaire des Gram- laboratoire central	1 seul laboratoire		1 seul laboratoire
Critère de Jugement principal	Résistance ciprofloxacine / <i>E. coli</i>	En fonction des ATB	Résistance TMP-SMX	Multirésistant (TMP-SMX +1 autre)
Analyse	régression logistique multivariée	Régression logistique multivariée	Régression logistique	Régression logistique forward stepwise
Calcul de l'effectif	Non	Non (cf autres articles ?)	non	Non
Résultats (OR)	>50 ans (1,6) Ciprofloxacine >1 fois/1an (2,8) Compliquée (2,4)	Fonction des ATB, en résumé : âge, IU compliquée	ATB / 2 semaines (2,37) TMP-SMX (16,74)	Cathétérisme urinaire (2,6) (exclus le diabète) >64 ans (3) ATB / 3mois (4,6)
% patients résistant	Ciprofloxacine 17% simples 38% compliquées	FQ 8,9% pour <i>E. coli</i>	TMP-SMX 8,1% à 15,8%	>1 ATB 37%

Amox : Amoxicilline ; ATB : Antibiotique ; *E. coli* : Escherichia coli ; ECBU : Examen cyto bactériologique des urines ; ESBL : Entérobactérie productrice de bêta lactamase à spectre étendu ; FQ : Fluroroquinolone ; lu : Infection urinaire ; MG : Médecin généraliste ; Nr : Non renseigné ; TMP-SMX : Triméthoprim sulfaméthoxazole ;

Résumé en français

Les infections urinaires (IUs) sont un motif très fréquent de consultation et de prescription d'antibiotique en médecine générale. Le choix de l'antibiotique repose sur les caractéristiques du patient, la susceptibilité des germes aux antibiotiques et des analyses de coût. Cette démarche thérapeutique est devenue de plus en plus complexe en raison de l'augmentation des résistantes aux antibiotiques. Dans ce contexte, mon travail de thèse repose sur deux principales études :

A partir des données d'*IMS-health France*, une analyse spectrale des ventes d'antibiotiques urinaires a montré l'existence d'une saisonnalité annuelle entre 2001 et 2012 avec des pics estivaux. A partir des données de recherche de Google en France et dans six autres pays, le même phénomène a été observé. Ceci représente un argument en faveur d'une saisonnalité des cystites aiguës simples.

Une étude a été mise en place, visant à estimer l'incidence des IUs à germes résistants et à déterminer les facteurs associés à l'acquisition de ces germes. Un taux d'incidence annuel des IUs présumées en médecine générale a été estimé à 3 200 pour 100 000 femmes en France [IC 95%: 2 400-4 000], avec un taux d'incidence annuel des infections urinaires à *E. coli* résistant au fluoroquinolone en médecine générale à 102 pour 100 000 femmes en France [IC 95%: 30-50]. Les facteurs associés aux IU à entérobactéries résistantes à plus de trois classes d'antibiotique étaient l'utilisation de la pénicilline par la patiente (OR = 3,1 ; [1,2-8,0]), avoir fourni un hébergement à un résident d'un pays à haut risque de résistance aux antibiotiques (OR = 4,0 [1,2-15,1]) et la consommation de viande crue (OR = 0,3 ; [0,1-0,9]).

Mots clés : analyse spectrale, infection urinaire, médecine générale, plan de sondage, population, résistance aux antibiotiques, saisonnalité.

Résumé en anglais

Epidemiology of community urinary tract infections

Urinary tract infections (IUs) are a frequent reason for consultation and prescription of antibiotics in general practice. The choice of the antibiotic is based on the patient's characteristics, the antibiotic susceptibility of bacteria and cost analyzes. This therapeutic approach has become increasingly complex due to the increase in antibiotic resistance. In this context, my thesis is based on two main studies:

From the data of *IMS health France*, a spectral analysis of urinary antibiotic sales was shown the existence of an annual seasonality between 2001 and 2012 with summer peaks. The same phenomenon was been observed from Google search data in France and in six other countries. This is an argument for seasonality in acute cystitis.

Another study was set up, to estimate the incidence of resistant germs in IUs and identify factors associated with the acquisition of these germs. An annual incidence rate of IUs in general practice was estimated at 3,200 per 100,000 women in France [95% CI: 2,400-4,000], with an annual incidence rate of IUs due to *E. coli* resistant to fluoroquinolone in general practice at 102 per 100,000 women in France [95% CI: 30-50]. Factors associated with IU due to Enterobacteriaceae resistant to more than three classes of antibiotic were having used penicillin by the patient (OR = 3.1; [1.2 to 8.0]), having provided accommodation to a resident of a country at high risk for antibiotic resistance (OR = 4.0 [1.2 to 15.1]) and raw meat consumption (OR = 0.3; [0.1-0.9]).

Keywords: spectral analysis, urinary tract infection, general medicine, survey design, population, antibiotic resistance, seasonality.