Impact écologique des antibiotiques L'exemple de la pneumonie à pneumocoque

Paul Léophonte, Rodolphe Garraffo

► L'impact de la résistance bactérienne en milieu extra-hospitalier est particulièrement démonstratif pour le pneumocoque. Des études concordantes ont démontré le rôle, à titre individuel, d'une prescription antibiotique antérieure récente et/ou d'une hospitalisation, et, à titre collectif, de la consommation globale d'antibiotiques dans un pays : plus celle-ci est élevée, comme en France, plus la prévalence de la résistance est élevée. Une corrélation avec l'échec clinique a été établie pour les macrolides et les fluoroquinolones anti-pneumococciques. Elle est moins clairement établie pour les β -lactamines les plus actives sur le pneumocoque, lorsqu'elles sont prescrites à bonne dose. La baisse de la consommation globale d'antibiotiques est un facteur de décroissance lente de la résistance. L'amoxicilline, à une posologie minimale de 3 grammes par jour, reste le traitement de référence de la pneumonie à pneumocoque en France. ◀

P. Léophonte :
Clinique des voies
Respiratoires, Hôpital Larrey,
24, Chemin de Pouvoirville,
TSA 30030, 31059 Toulouse
Cedex 9, France.
paul.leo@free.fr
R. Garraffo : Unité de
Pharmacocinétique clinique,
Hôpital Pasteur,
Avenue de la Voie Romaine,
BP69, 06002 Nice Cedex 1,
France.
garraffo.r@chu-nice.fr

mation d'antibiotiques en
Europe (Conférence *The
Microbial Threat*, Copen-
hague, 1998)¹.

Pneumonies à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)

L'évolution de la résistance en France vis-à-vis des différentes classes d'antibiotiques a été régulièrement suivie au Centre National de Référence à partir de 1984. D'après les données communiquées dans le rapport d'activité 2006 (E. Varon, L. Gutmann) sur des souches isolées en France en 2005 [1] : 37,8 % sont de sensibilité diminuée (SD) à la pénicilline (34 % intermédiaires (I) - CMI > 0,06, < 1 mg/l) ; 3,8 % résistantes (R) - CMI > 1 mg/l ; 19,9 % sont de SD à l'amoxicilline (18,8 % I ; 1,1 % R) ; 6,8 % sont de SD au céfotaxime (I), 0,1 % sont résistantes ; 0,4 % sont résistantes aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ; 41,7 % sont résistantes aux macrolides (1,9 % I) ; 0,9 % sont résistantes à la télichromycine ; 0 % sont résistantes à la pristinamycine.

Pallares *et al.* [2] se sont attachés parmi les premiers à évaluer les facteurs de risque de pneumonie à PSDP. Ils ont retrouvé principalement une incidence élevée de prescription d'une β -lactamine dans les 3 mois précédents (65 % *versus* 17 %, $p = 0,0008$) ; une hospitalisation dans les 3 mois précédents (58 % *versus*

Avec un relatif décalage par rapport au milieu hospitalier l'on a vu se développer au cours des trois dernières décennies des résistances bactériennes en milieu communautaire. L'exemple le plus démonstratif est celui du pneumocoque, le germe le plus hautement prévalent en termes de morbidité et de mortalité au cours des pneumonies communautaires. Nous attachant à cet exemple nous distinguerons les facteurs de risque écologique individuels et collectifs, la relation entre résistance et échec clinique, et l'impact de la baisse de consommation des antibiotiques.

Facteurs de risque individuels

Nous nous limiterons aux trois familles d'antibiotiques (β -lactamines, macrolides et apparentés, et fluoroquinolones) privilégiées dans le traitement des pneumonies communautaires ; en insistant en particulier sur la pénicilline, choisie par les experts européens comme l'un des cinq indicateurs de l'effet délétère de la consom-

¹ The Copenhagen Recommendations. Report from the invitational EU Conference on The Microbial Threat. Copenhagen, Danemark, 9-10 septembre 1998 (<http://microbial.threat.dk>).

21 %, $p = 0,0038$) ; une pneumonie nosocomiale (37 % *versus* 6 %, $p = 0,0032$). Ces données ont été confirmées par d'autres auteurs [3-5]. Un travail prospectif portant sur une très importante cohorte de 3 339 patients traités pour une infection invasive à pneumocoque à Toronto de 1995 à 2002 [6] confirme le rôle dans le développement d'une infection à PSDP d'un séjour dans une maison de retraite (OR : 12,1 ; $p < 0,001$), d'une acquisition nosocomiale (OR : 12,9 ; $p < 0,001$) ou d'un traitement antibiotique dans les 3 mois précédents [pour la pénicilline (OR : 1,71 ; $p = 0,03$)].

La fréquence du portage de pneumocoques chez l'enfant (en moyenne 20 à 25 %) a conduit à s'interroger sur la prévalence de souches de PSDP et sur l'influence de facteurs écologiques [7]. Un enfant gardé en crèche est plus souvent porteur de PSDP. Le nombre de cures/an d'antibiotiques majore le risque ; un traitement par β -lactamines favorise l'émergence de souches résistantes ; un sous-dosage et une durée de traitement prolongée sont plus particulièrement des facteurs de risque [8]. Une étude suédoise portant sur des enfants de 0 à 6 ans vivant dans 20 municipalités met en évidence un taux de portage de PSDP variant de 0 à 49,5 %. Une corrélation significative a été observée entre l'usage d'antibiotiques et la proportion de PSDP ($p = 0,002$) à l'exception de la pénicilline V [9]. Une autre étude portant sur des enfants vivant en milieu rural souligne le rôle de la transmission intra-familiale (OR : 5,5) chez les enfants en bas âge et le lien entre la prescription antibiotique et le portage de PSDP, en l'occurrence l'utilisation de céphalosporines dans les 4 mois précédents (OR : 2,7) [10].

Pneumonies à pneumocoques et résistance aux macrolides

L'extension de l'usage des macrolides et la pression de sélection en résultant paraissent des facteurs essentiels auxquels s'ajoute la dissémination de clones résistants. Une étude réalisée en Espagne où la prévalence élevée de PSDP avait fait privilégier l'usage des macrolides objectivait un taux de portage de pneumocoques érythromycine-résistants de 60 % chez des enfants [11]. Une autre étude espagnole a étudié les facteurs de risque et retrouvé en analyse multivariée, outre le facteur âge (< 5 ans), l'acquisition nosocomiale [12]. Une étude plus récente portant sur 638 cas de pneumonies à pneumocoques a objectivé comme facteur très significatif de résistance à l'érythromycine une résistance à la pénicilline de la souche (OR : 15,85) [13]. Il a été observé une corrélation entre le développement de la résistance et l'utilisation de nouveaux macrolides de longue durée d'action [14, 15].

Pneumonies à pneumocoques et résistance aux fluoroquinolones

La prévalence des pneumocoques résistants aux fluoroquinolones demeure basse en France ($< 1\%$) ; toutefois, 1,3 % des souches ont acquis un mécanisme de résistance [1]. Le rôle de la pression de sélection est étayé par deux observations : la résistance ne s'observe que chez l'adulte, quasi seul consommateur de fluoroquinolones ; le portage oro-pharyngé de pneumocoques étant faible chez celui-ci, la pression de sélection s'exerce surtout sur les streptocoques oraux ; elle pourrait atteindre 17 % [16].

Plusieurs études ont analysé les facteurs de risque d'une pneumonie à pneumocoque résistant aux fluoroquinolones [17]. Toutes retrou-

vent une acquisition à l'hôpital ou en institution et un traitement antérieur par fluoroquinolones [6, 18, 19]. Outre ces facteurs, l'étude cas-témoins de Ho *et al.* [20] objective en analyse multivariée, parmi les facteurs de risque les plus significatifs, la présence d'une BPCO (OR : 10,3). Cette observation a été faite par plusieurs auteurs [21-23].

Pneumonie à pneumocoques multirésistants

Les facteurs écologiques de résistance sont les mêmes que pour l'acquisition d'une résistance individuelle : prescription d'un ou plusieurs antibiotiques dans les antécédents récents, séjour dans un milieu fortement exposé aux antibiotiques (hospitalisation, institutionnalisation).

Facteurs de risques collectifs

La France est le premier pays consommateur d'antibiotiques en Europe devant l'Espagne [24]. Ce sont les deux pays qui ont le pourcentage de PSDP le plus élevé. Une consommation significativement plus faible et la prescription privilégiée d'antibiotiques de spectre étroit sont retrouvées dans les pays du nord de l'Europe où le taux de PSDP est faible.

Une étude de l'ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*) [25] a établi une corrélation entre la résistance microbienne et la consommation d'antibiotiques en milieu urbain selon les pays. Cette corrélation est particulièrement significative pour les PSDP. C'est ainsi que le premier pays ayant la plus forte consommation de pénicilline, exprimée en DDD (*defined daily dose*) est la France (16,3 DDD) ; le pays ayant la plus faible consommation, les Pays-Bas (3,9 DDD). Ces deux pays sont ceux où les PSDP ont respectivement les taux le plus élevé et le plus faible.

Posologie inadaptée : risque de résistance et d'échec

L'efficacité antibactérienne d'un antibiotique est étroitement liée à ses caractéristiques pharmacocinétiques (devenir de la molécule une fois administrée à l'homme) et de sa pharmacodynamie (bactéricidie). La pharmacodynamie (PD) d'un antibiotique décrit l'impact de l'agent antibactérien sur les bactéries cibles en relation avec sa pharmacocinétique (PK) et la sensibilité bactérienne vis-à-vis de la molécule utilisée. Les paramètres propres au patient jouent aussi un rôle particulièrement important sur la PD dans la mesure où ils peuvent modifier la PK de l'antibiotique et la réponse du patient à l'infection.

La prise en considération des propriétés PK/PD d'un couple antibiotique/bactérie doit permettre de définir une posologie (dose plus rythme d'administration) garantissant les meilleures chances d'efficacité, tout en prévenant l'apparition éventuelle d'effets indésirables et/ou de résistance. Le non respect de ces données expose les patients à un fort risque d'échec et/ou de sélection de bactéries de sensibilité réduite voire résistantes. Les antibiotiques bactéricides exercent leur effet antibactérien de différentes façons et l'on retrouve :

- des antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante et doués d'effets persistants prolongés (aminoglycosides, fluoroquinolones, daptomycine, kétolides) pour lesquels les paramètres à optimiser sont les rapports $\text{pic}(\text{Cmax})/\text{CMI}$ et surface sous courbe des concentrations sériques sous 24 heures sur la CMI ($\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{CMI}$).
- des antibiotiques avec effet temps-dépendant, peu ou pas d'influence de la concentration et peu ou pas d'effets persistants (« effet post-antibiotique » au sens large) (β -lactamines, clindamycine) pour lesquels il faudra maximiser le temps pendant lequel leur concentration sérique reste au-dessus de la CMI des bactéries à éradiquer ($T > \text{CMI}$).
- des antibiotiques avec effet temps-dépendant, peu ou pas d'influence de la concentration, mais des effets persistants prononcés (glycopeptide, tétracyclines, macrolides et azalides, streptogamines) pour lesquels le paramètre à optimiser est le rapport entre la surface

sous la courbe des concentrations sériques sous 24 heures et la CMI ($\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{CMI}$).

La *Figure 1* représente les principaux marqueurs pharmacodynamiques utilisés à ce jour en thérapeutique humaine.

Dans le cadre d'une pneumonie à pneumocoque dont on connaît la CMI, il est ainsi aisé d'estimer, en se référant aux critères PK/PD, quel serait le schéma posologique recommandable en fonction du profil pharmacocinétique de l'amoxicilline. En effet, sachant qu'une dose orale d'amoxicilline de 0,5, 1 ou 2 g produit, 4 heures après, des concentrations sériques de l'ordre de 0,9, 1,8 et 3,6 mg/l, il faudra, pour maintenir la concentration sérique d'amoxicilline au-dessus de la CMI pendant au moins 50 % de l'intervalle de temps entre deux administrations consécutives, utiliser la posologie de 1 g 3 fois par jour, seule capable d'atteindre ce résultat pour des germes ayant une $\text{CMI} \leq 2 \text{ mg/l}$. Les autres posologies utilisables *per os* conduiraient à un sous-dosage, alors que le recours à la forme intraveineuse (2 g en 2 ou 3 fois par jour) est indispensable pour traiter des infections sévères (souches avec des $\text{CMI} > 4 \text{ mg/l}$).

Figure 1. Représentation schématique des trois principaux paramètres pharmacodynamiques. $\text{ASC}_{0 \rightarrow 24\text{h}}$ (aire sous la courbe : surface délimitée par les concentrations au-dessus de la CMI), Cmax/CMI : quotient inhibiteur, $T > \text{CMI}$ (temps pendant lequel les concentrations restent au-dessus de la CMI), EPA : effet post-antibiotique.

Au cours des quinze dernières années, l'approche PK/PD de l'adaptation de posologie des antibiotiques a concerné exclusivement, mais avec un certain succès, l'amélioration des chances de succès clinique. Désormais, on s'oriente aussi vers la possibilité de prévenir la sélection de bactéries résistantes. La situation semble beaucoup plus complexe tant il est vrai que la sensibilité bactérienne qui s'exprime principalement par la CMI peut être constitutive ou acquise et doit aussi prendre en compte la fréquence de mutation. De plus, des facteurs mécaniques influent également sur la sensibilité et peuvent donc modifier la PD d'un antibiotique comme l'effet inoculum, la présence de biofilm ou encore la croissance lente de bactéries dans certaines conditions particulières. Même si les travaux significatifs sur l'intérêt des critères PK/PD pour prévenir la survenue d'une résistance font encore défaut, il est logique de penser que l'obtention d'une exposition optimale des bactéries aux antibiotiques est certainement la première nécessité pour minimiser ce problème. Une étude chez des patients sévères a déjà montré que l'obtention d'une $ASC_{0 \rightarrow 24h} / CMI > 100$ était associée à une probabilité plus faible de sélectionner des résistances [26]. Pour les fluoroquinolones, qui ont une activité bactéricide concentration-dépendante sur le pneumocoque, des études *in vitro* sur modèle animal et chez l'homme montrent que le rapport $ASC_{0 \rightarrow 24h} / CMI$ (sous forme libre) d'au moins 25-30 est indispensable à l'obtention d'une bactéricidie optimale et donc à la limitation du risque de résistance. Chez l'homme ayant une pneumonie communautaire à *S. pneumoniae* traitée par fluoroquinolones, Ambrose *et al.* [27] montrent qu'il existe un *breakpoint* pharmacodynamique avec une $ASC_{0 \rightarrow 24h} / CMI$ de la fraction libre de fluoroquinolone qui, lorsqu'elle dépasse 33,7, assure un taux de guérison à 100 % alors qu'il n'est que de 64 % lorsqu'elle est inférieure. Pour la télichromycine, ce rapport atteint environ 200 ce qui est bien supérieur à la valeur seuil [25-30] nécessaire au succès microbiologique et clinique, et définie par les modèles expérimentaux [28], bien que pour les azalides et les kétolides les études, encore peu nombreuses, ne permettent pas vraiment d'affiner cette valeur cible. Un paramètre PK/PD défini récemment devrait être *a priori* plus étroitement en relation avec la possibilité de minimiser la résistance bactérienne grâce à l'obtention de concentrations d'antibiotique adaptées. Il s'agit de la concentration de prévention de mutation (CPM) qui est dérivée de l'hypothèse de fenêtre de mutation qui stipule qu'il existe une zone de concentration dans laquelle l'exposition à l'antibiotique peut sélectionner les souches mutantes les moins sensibles [29, 30]. La CPM correspond, pour un couple antibiotique/bactérie donné, à la CMI de la bactérie mutante la moins sensible de la colonie, et la fenêtre de sélection correspond à la zone entre cette concentration et la CMI de la bactérie la plus sensible. Elle intègre de ce fait trois paramètres : la fréquence de mutation pour un couple antibiotique/souche bactérienne donné, la présence d'un fort inoculum et la concentration d'antibiotique. Il n'y a pas de relation directe entre CPM et CMI initiale de la souche. Si cette hypothèse se révèle exacte, il serait alors théoriquement possible de prévenir la sélection de bactéries résistantes en adoptant un schéma posologique permettant à l'antibiotique d'atteindre et de maintenir sur une durée à définir une concentration > CPM.

Relation entre la résistance et l'échec clinique

Une corrélation entre résistance *in vitro* et échec clinique a été documentée par plusieurs études portant sur les macrolides et les azalides [12, 31-34]. Les mêmes corrélations ont pu être établies avec les fluoroquinolones anti-pneumococciques comportant le risque notamment de voir se transformer en cours de traitement une souche de bas niveau en une souche de haut niveau de résistance [17, 35].

Concernant les β -lactamines, les données sont plus nuancées. Une méta-analyse récente conclut que la mortalité par pneumonie à PSDP est significativement plus élevée qu'au cours de la pneumonie à pneumocoque sensible (19,4 % versus 15,7 %) [36], mais il n'y a pas d'analyse critique des modalités du traitement. Des échecs ont été rapportés au cours de pneumonies traitées par des céphalosporines orales ou par l'amoxicilline à dose sub-optimale ou dans l'éventualité de souches, à ce jour exceptionnelles, de haut niveau de résistance ($CMI > 2 \text{ mg/l}$) [37]. Une majorité d'études a documenté l'absence d'échec clinique au cours de pneumonies à PSDP sous réserve d'un traitement à dose ajustée par pénicilline, amoxicilline ou céphalosporine de 3^e génération injectable (céfotaxime, ceftriaxone) [2, 38-41]. Il y a en pratique une relative unanimité pour considérer que le traitement probabiliste de référence de la pneumonie à pneumocoque (incluant le risque de PDP) demeure la pénicilline G, l'amoxicilline à dose ajustée (en France au minimum 3 g/j) ou les céphalosporines injectables de 3^e génération, et qu'en revanche les macrolides et apparentés (à l'exclusion de la pristinamycine et de la télichromycine) et les fluoroquinolones anti-pneumococciques ne constituent pas un traitement probabiliste de première ligne [42, 43].

Impact de la baisse de consommation des antibiotiques

En France, entre 2002 et 2005, à taux d'épidémies constantes, il a été observé une baisse cumulative de la consommation d'antibiotiques de 15 %. On observe depuis 3 ans une diminution des souches de PSDP : le pourcentage en France est passé de 53 % en 2002 à 37,8 % en 2005 sans progression significative des souches de haut niveau de résistance [1]. Les chiffres sont particulièrement démonstratifs chez l'enfant. Une étude a été conduite en France dans trois régions sur une population d'enfants de 3-6 ans, évaluant les effets respectifs d'une réduction de la prescription d'antibiotiques (-18,8 %) ou d'une adaptation des dose et durée du traitement (-17,1 %) par rapport à un

groupe témoin. Les trois groupes avaient initialement une colonisation oro-pharyngée de PSDP équivalente (50-55 %). Après 5 mois, le taux de portage de PSDP était de 34,5 % après réduction des prescriptions contre 46,2 % dans le groupe témoin ($p = 0,05$) [44].

Il n'y a pas de corrélation démontrée à ce jour entre une moindre fréquence de souches de PSDP et une réduction de la mortalité par pneumonie à pneumocoque.

Une question fondamentale est de savoir si une réduction drastique de la consommation des antibiotiques ne fait pas courir le risque de voir réapparaître des complications telles que, par exemple, les mastoïdites au cours des otites moyennes aiguës, les pleurésies purulentes au cours des pneumonies, voire une progression de la mortalité due à ces dernières. L'incidence des mastoïdites, selon une étude, serait plus élevée dans les pays de faible usage des antibiotiques par rapport à ceux où ils sont distribués largement dans le traitement des otites [45]. Il pourrait y avoir un lien au Royaume-Uni entre la réduction de prescription des antibiotiques et la mortalité par pneumonie communautaire [46].

Conclusion

Une corrélation est clairement établie entre un large usage des antibiotiques et le développement d'une résistance des pneumocoques dans la communauté. Faire diminuer la résistance par la réduction des prescriptions est une politique qui pourrait avec lenteur faire diminuer la résistance. Pour de nombreux antibiotiques des paramètres PK/PD ont été définis. La majorité des études a évalué, souvent avec succès, la prédictibilité de ces paramètres sur le succès clinique/microbiologique de l'antibiothérapie. Il reste à déterminer, en clinique, la relation entre ces paramètres et la prévention de la résistance. Une fois définies les conditions nécessaires d'exposition des bactéries aux antibiotiques, il sera alors possible de proposer des schémas posologiques qui optimiseront à la fois l'efficacité thérapeutique et la réduction du risque de résistance. Déjà, des données concordantes ont documenté le risque d'échec clinique en cas de souches résistantes *in vitro* aux macrolides et azalides et aux fluoroquinolones anti-pneumococciques. Des doses ajustées de pénicilline G et d'amoxicilline sont efficaces sur les souches de PSDP en circulation en France. Pénicilline G et amoxicilline demeurent le traitement de référence. ♦

SUMMARY

Ecological impact of antibiotics: the example of pneumococcal pneumonia

Impact of bacterial resistance out of hospital is particularly demonstrative for *Streptococcus pneumoniae*. Various corroborating studies demonstrated, in individual cases, the role of previous antibiotic prescription and/or hospitalisation; and, in the community, the role of the global consumption of antibiotics in the country: more prescription (like in France) and higher prevalence of resistance. Correlations with clinical failure have been established with macrolides anti-pneumococcal quinolones. Correlation is less clear with well prescribed active β -lactams (high doses of penicillin or amoxicillin or cefotaxime or

ceftriaxone). Decline of the global consumption of antibiotics contributes to a slow decline of resistance. Amoxicillin (3g per day) remains the leading treatment of pneumococcal pneumonia in France. ♦

RÉFÉRENCES

- Varon E, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2005. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_activite.htm
- Pallares R, Gudiol F, Linares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317: 18-22.
- Nava JM, Bella F, Garau J, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 884-90.
- Clavo-Sanchez, Giron-Gonzalez A, Lopez-Prieto D, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052-9.
- Bédos JP, Chevret S, Chastang C, et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 63-72.
- Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288-97.
- Raymond J, Cohen R, Moulin F, et al. Facteurs influençant le portage de *Streptococcus pneumoniae*. *Med Mal Infect* 2002; 32 (suppl 1): 13-20.
- Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long term treatment duration of β -lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-70.
- Melander E, Ekdahl K, Göran J, Sigvard M. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1172-7.
- Samore MH, Magill MK, Alder SC, et al. High rates of multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* from healthy children living in isolated rural communities: association with cephalosporin use and intrafamilial transmission. *Pediatrics* 2001; 108: 856-65.
- Sempere MA, Gomez J, Ruiz J. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to erythromycin in adults and children. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 348-9.
- Moreno S, Garcia-Leoni ME, Cercenado E, et al. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1195-2000.
- Aspa J, Rajas O, de Castro R, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 787-98.
- Hyde TB, Gay K, Stephens DS. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286: 1857-62.
- Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, et al. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 159-64.
- Varon E, Gutmann L. Résistance aux antibiotiques: le modèle bêta-lactamines est-il transposable aux fluoroquinolones? *Med Mal Infect* 2002; 32 (suppl 1): 45-9.
- Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 118-21.
- Kupronis BA, Richards CL, Whitney CG. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1520-5.
- Ho PL, Tse WS, Tsang KW, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 701-7.
- Ho PL, Yung RW, Tsang DN. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 659-65.

21. Sahm DF, Peterson DE, Critchley IA, Thornsberry C. Analysis of ciprofloxacin activity against *Streptococcus pneumoniae* after 10 years of use in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 2521-6.
22. Ho PL, Que TL, Tsang DNC, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 3 : 1310-3.
23. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 233-9.
24. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001 ; 357 : 1851-3.
25. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. *Lancet* 2005 ; 365 : 579-87.
26. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 521-7.
27. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2793-7.
28. Calbo E, Garau J. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections. *Respiration* 2005 ; 72 : 561-71.
29. Blondeau JM, Xilin Z, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 433-8.
30. Epstein BJ, Gums JG, Drlica K. The changing face of antibiotic prescribing : the mutant selection window. *Ann Pharmacother* 2004 ; 38 : 1675-82.
31. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect* 2002 ; 35 : 556-64.
32. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000 ; 118 : 1839-40.
33. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 630-1.
34. Rzeszutek M, Wierzbowski A, Hoban DJ, et al. A review of clinical failures associated with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 24 : 95-104.
35. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 747-50.
36. Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, et al. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 778-97.
37. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000 ; 90 : 223-9.
38. Bedos JP, Léophonte P. Expérience clinique du traitement par l'amoxicilline des pneumonies à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G. *Med Mal Infect* 1997 ; 27 (n° spécial) : 58-67.
39. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1835-42.
40. Jehl F, Bedos JP, Poirier R, et al. Enquête nationale sur les pneumonies communautaires à pneumocoque chez des malades adultes hospitalisés. *Med Mal Infect* 2002 ; 32 : 267-83.
41. Bonnard P, Lescure FX, Douadi Y, et al. Community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults: effect of diminished penicillin susceptibility on clinical outcome. *J Infect* 2005 ; 51 : 69-76.
42. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. 15^e conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 15 mars 2006. *Med Mal Infect* 2006 ; 36 : 235-44.
43. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does *in vitro* resistance really matter ? *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 224-33.
44. Guillemot D, Varon E, Bernède C, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-non susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 930-8.
45. Van Zuijlen DA, Schilder AGM, Van Balen FAM, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 2001 ; 20 : 140-4.
46. Price DB, Honeybourne D, Little P. Community-acquired pneumonia mortality: a potential link to antibiotic prescribing trends in general practice. *Respir Med* 2004 ; 98 : 17-24.

TIRÉS À PART

P. Léophonte