

LA PROBLÉMATIQUE DE LA RÉSISTANCE DES PNEUMOCOQUES AUX ANTIBIOTIQUES

V. MARCHAL (1), P. MELIN (2), M-P. HAYETTE (3), G. CHRISTIAENS (4), P. DE MOL (5)

RÉSUMÉ : *Streptococcus pneumoniae* est l'agent infectieux le plus souvent responsable de pneumonies bactériennes acquises en communauté. Il est également responsable de sinusites, d'otites moyennes aiguës, de bactériémies et de méningites. L'augmentation de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux bêta-lactames et autres antibactériens, observée dans beaucoup de pays, est associée à une consommation abusive des antibiotiques. L'utilisation prudente et judicieuse de ceux-ci et la vaccination sont à l'heure actuelle les seuls moyens de lutter efficacement contre l'accroissement de l'antibiorésistance de *Streptococcus pneumoniae*.

INTRODUCTION

Depuis plus d'un siècle, *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque est reconnu comme un des pathogènes les plus importants de l'homme : il est l'agent le plus fréquemment responsable de pneumonies bactériennes acquises en communauté et est également une cause importante d'otites moyennes, de sinusites, de bactériémies et de méningites.

Le pneumocoque est une bactérie encapsulée. Il est capable de résister à la phagocytose en l'absence d'anticorps spécifiques. Sa capsule est son principal facteur de virulence.

Initialement, la pénicilline G était hautement active sur *Streptococcus pneumoniae*. Malheureusement, depuis la dernière décennie, la sensibilité de ce dernier aux bêta-lactames et autres agents antimicrobiens a considérablement diminué. La résistance à trois classes d'antibiotiques au moins, y compris aux bêta-lactames, définie comme multi-résistance, est maintenant fréquente dans beaucoup de pays et complique la prise en charge thérapeutique par le clinicien des infections pneumococciques (1).

La prévalence des souches résistantes varie largement selon la localisation géographique. Les taux de résistance aux pénicillines sont très élevés et dépassent 30 % dans certains pays (Espagne, Portugal, France, Etats-Unis et certains pays asiatiques). Par contre, ces taux de résistance restent faibles (< 5 %) en Suède, Finlande et aux Pays-Bas, par exemple (2, 3).

THE PROBLEMATICAL RESISTANCE OF THE PNEUMOCOCCI TO THE ANTIBIOTICS

SUMMARY : *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of community-acquired pneumonia and it is also a common cause of sinusitis, otitis media, bacteraemia and meningitis. The increasing resistance to antimicrobial agents, now endemic in many countries, reflects an uncontrolled use of antibiotics. A good antibiotics policy and vaccination are at the moment the only way to control efficaciously the increasing antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae*

KEYWORDS : *Streptococcus pneumoniae* - Antibiotic resistance - Prevention

ASPECTS MICROBIOLOGIQUES

Diplocoque à Gram positif, *Streptococcus pneumoniae* appartient au groupe des Streptocoques oraux et, plus particulièrement, au groupe mitis, bien que son habitat soit le nasopharynx.

Au laboratoire, quatre réactions contribuent principalement à l'identification de *Streptococcus pneumoniae* : l'alfa-hémolyse sur gélose au sang, l'absence de catalase, la sensibilité à l'optochine et la solubilité dans les sels biliaires (4).

Les pneumocoques sont le plus souvent entourés d'une capsule polysaccharidique. Les différences dans la composition antigénique de leurs polysaccharides capsulaires permettent la différenciation de 90 sérotypes. Le sérotypage est réalisé par la réaction de Quellung, dans laquelle le gonflement capsulaire par l'antisérum correspondant est observé au microscope (5).

EPIDÉMIOLOGIE ET TRANSMISSION

Streptococcus pneumoniae fait partie de la flore normale du tractus respiratoire supérieur et peut en être isolé chez 5 à 10 % des adultes sains et jusqu'à 20 à 40 % chez les enfants sains. La colonisation asymptomatique avec un même sérototype peut persister un an ou plus, mais la durée de colonisation diminue avec l'âge.

Chez les jeunes enfants fréquentant les crèches, ces pourcentages de colonisation augmentent, atteignant 40 à 60 %. Le taux de colonisation fluctue au cours de l'année avec une légère diminution durant les mois d'été. Les variations saisonnières des infections à *Streptococcus pneumoniae* évoluent parallèlement à celles des infections respiratoires virales non grippales (7-9).

(1) Assistante en Biologie Clinique, (2) Chargé de cours adjoint, Chef de laboratoire, (3) Chef de laboratoire adjoint, (4) Résident-spécialiste, Hygiène Hospitalière, (5) Professeur, Chef de Service, Service de Microbiologie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Liège

Les enfants sont infectés par un nombre limité de sérotypes (sérotypes 19, 6, 23 et 14) (10-12), tandis que les adolescents et adultes sont moins fréquemment colonisés mais avec le temps, sont exposés et infectés par une plus large variété de sérotypes (14, 19, 6, 1, 23, 9, 3, et 7) (13).

Streptococcus pneumoniae est transmis de personne à personne par gouttelettes de sécrétions respiratoires. Les crèches sont des endroits favorisant cette transmission. Chez les adultes, des conditions de vie en milieu fermé, comme les camps militaires, les prisons, les centres pour personnes sans domicile, et les homes pour personnes âgées sont associées avec des taux de colonisation élevés. Toutefois, les écoles et le lieu de travail ne le sont généralement pas (14, 15). Les épidémies restent rares et les infections sont généralement d'origine endogène.

EPIDÉMIOLOGIE EN BELGIQUE

Comme le rapporte le laboratoire national de référence des pneumocoques en 2002, les principaux sérotypes rencontrés en Belgique sont par ordre décroissant de fréquence le 14, 6, 19, 9, 1, 23, 3, 7, 4, 18, 8, 5, 11 et 15. Ces 14 sérotypes comptent pour 91% des souches cliniquement significatives (13).

Parmi les infections à *Streptococcus pneumoniae*, 81 % des otites et 44 % des méningites se présentent chez les enfants de moins de 5 ans. Et chez les patients de plus de 60 ans, on observait en 2002, 51 % des bactériémies à *S. pneumoniae* (fig. 1). Cette distribution des infections à pneumocoques en fonction de l'âge montre bien les populations à risque (moins de 5 ans et plus de 60 ans), cibles de choix pour la vaccination anti-pneumococcique (13).

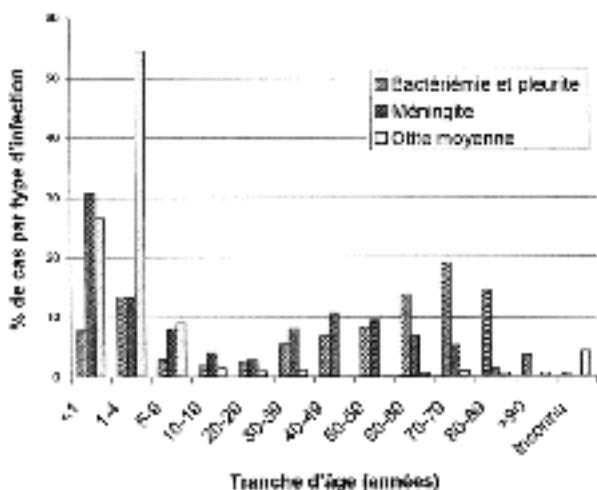


Fig. 1. Distribution par tranche d'âge des infections à *S. pneumoniae* et selon le diagnostic, durant l'année 2002 (13).

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

A. Mécanismes de résistance de *Streptococcus pneumoniae*

Résistance aux pénicillines.— Chez le pneumocoque, la résistance aux pénicillines résulte de mutations chromosomiques entraînant des modifications des PBP (Penicillin binding proteins). L'altération de ces PBP (principalement PBP 1a, 2x et 2b) diminue la liaison bactérienne aux pénicillines et autres bêta-lactames (incluant les céphalosporines). En effet, la première cible d'une bêta-lactame est la PBP ayant la plus forte affinité pour cet antibiotique. Si cette affinité diminue (mutation chromosomique), alors la PBP avec la deuxième plus grande affinité devient la première cible. Par conséquent, comme cette deuxième cible possède une affinité moindre pour l'antibiotique, la sensibilité à cet antibiotique va diminuer. Plus le nombre de mutations augmente, plus la résistance augmente. On définit donc la sensibilité de *S. pneumoniae* aux bêta-lactames en termes de sensibilité diminuée (ou intermédiaire) et de résistance (tableau I).

Comme la résistance n'est pas la conséquence de la production de bêta-lactamases, l'association d'une bêta-lactame et d'un inhibiteur de bêta-lactamase n'est pas plus effective que la bêta-lactame seule.

Résistance aux macrolides.— Il existe plusieurs mécanismes de résistance aux macrolides.

Le premier est le phénotype MLSB : dans ce cas, la souche possède le gène *erm*, responsable de la méthylation de l'ARN 23S, ce qui diminue l'affinité des macrolides pour leur cible. La résistance est croisée à tous les macrolides (érythromycine, clarithromycine, azithromycine et roxithromycine), et lincosamides (clindamycine et lincomycine).

Le deuxième est un mécanisme d'efflux dû à un gène *mef* (*mefE* ou *mefA*). Ces souches sont

TABLEAU I. DÉFINITION DE LA SENSIBILITÉ DE *S. PNEUMONIAE* AUX BÊTA-LACTAMES.

Antibiotique	CMI (mg/ml)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Pénicilline	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
Amoxicilline (non méningite) ou	≤ 2	4	≥ 8
Amoxicilline/Ac. Clavulanique (non méningite)	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4
Céfotaxime (méningite) ou	≤ 0.5	1	≥ 2
Ceftriaxone (méningite)	≤ 0.5	1	≥ 2
Céfotaxime (non méningite) ou	≤ 1	2	≥ 4
Ceftriaxone (non méningite)	≤ 1	2	≥ 4

CMI : concentration minimale inhibitrice.

résistantes aux macrolides à 14 et 15 atomes de carbones mais pas aux 16 atomes de carbone. De plus, elles restent sensibles à la clindamycine et lincomycine.

Un troisième mécanisme a été décrit chez quelques souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine mais qui ne possèdent ni le gène *erm*, ni un gène *mef*.

Résistance aux fluoroquinolones.— Cette résistance est due à des mutations chromosomiques des gènes codant pour les topoisomérases IV (*parC*, *parE*) et les DNA gyrases (*gyrA*, *gyrB*).

Résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole.— Cette résistance est due à une diminution d'affinité pour la tétrahydrofolate réductase.

Résistance aux tétracyclines.— Codée par le gène *tetM*, il s'agit d'une résistance due à une inhibition de la synthèse des protéines ribosomales. Cette résistance, souvent plasmidique entraîne une diminution de la concentration intracellulaire de tétracycline et est croisée à toutes les tétracyclines.

B. Epidémiologie et évolution de la résistance en Belgique

En 2002, 15,1 % des *S. pneumoniae* isolés en Belgique présentaient une sensibilité diminuée à la pénicilline G et 0,6 % y étaient résistants, 0,4 % présentaient une sensibilité diminuée à la céfotaxime et aucun n'y était résistant, 30,7 % étaient résistants à la tétracycline et 36,1 % résistants à l'érythromycine. La résistance à l'ofloxacine restant inférieure à 0,5 % (13).

Comme illustré dans la figure 2, le problème majeur en Belgique est celui de la résistance aux macrolides. Comme 90 % de ces souches présentent le phénotype MLSB, cette résistance est croisée à tous les macrolides et lincosamides. De ce fait, les macrolides ne représentent plus une

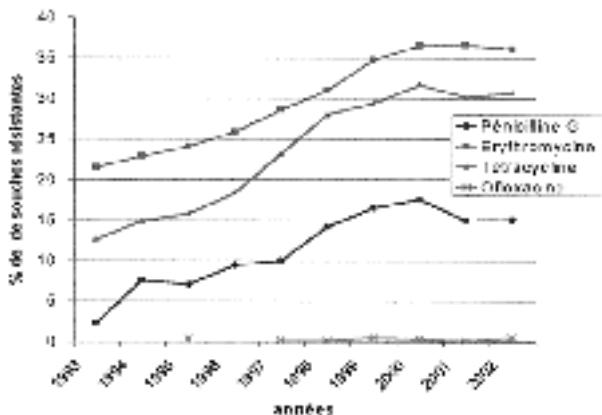


Fig. 2. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *S. pneumoniae* isolés en Belgique entre 1993 et 2002 (13).

alternative possible aux bêta-lactames. Il en est de même pour les tétracyclines dont la résistance élevée ne nous permet plus de les utiliser comme antimicrobiens empiriques. En raison de la bonne activité des nouvelles fluoroquinolones (résistance < 0,5 %), celles-ci représentent une alternative intéressante en cas de souche multirésistante (uniquement chez l'adulte). Enfin, les taux élevés universels de résistance au triméthoprime/sulfaméthoxazole (18 à 60 %) ne permettent plus de l'utiliser comme thérapie empirique pour les infections à *S. pneumoniae*.

L'évolution de la résistance en Belgique est en augmentation depuis les années 90 (fig. 2). Cependant, depuis 2000, cette évolution semble plafonner (tableau II) : la résistance à la pénicilline et aux céphalosporines de troisième génération a diminué et il n'y a pas d'augmentation de la résistance à l'érythromycine. Si ces chiffres sont optimistes, nous devons toutefois rester prudents quant à leur interprétation et attendre de posséder le recul suffisant avant d'en tirer toute conclusion.

Les souches résistantes de pneumocoques appartiennent à un nombre limité de sérotypes (fig. 3). Les 5 sérotypes 14, 19, 6, 23 et 9 représentent en Belgique 94,4 % des souches résistantes à la pénicilline, 100 % des souches résistantes à la céfotaxime, 90,7 % des souches résistantes à l'érythromycine et 82,7 % des souches résistantes à la tétracycline. Ces 5 principaux sérotypes résistants sont également ceux qui sont les plus fréquemment responsables d'infections (55 % des infections à *Streptococcus pneumoniae*).

FACTEURS DE RISQUE POUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA RÉSISTANCE PAR UNE SOUCHE DE *S. PNEUMONIAE*

L'antibiothérapie récente est le principal facteur de risque associé au développement de la résistance antimicrobienne des pneumocoques.

TABLEAU II. EVOLUTION DES TAUX DE RÉSISTANCE DE *S. PNEUMONIAE* ISOLÉS EN BELGIQUE DEPUIS 2000. (13)

Type de résistance	Taux annuel de souches résistantes		
	2000	2001	2002
Sensibilité diminuée à la Pénicilline ($0.06 < \text{CMI} < 2$)	17.6%	15%	15.1%
Résistance à la Pénicilline ($\text{CMI} > 2$)	6.0%	0.14%	0.65%
Sensibilité diminuée aux Céphalosporines III génération ($0.5 < \text{CMI} < 2$)	5.7%	0.5%	0.4%
Résistance aux céphalosporines III génération ($\text{CMI} > 2$)	0.65%	0.08%	0%
Résistance aux macrolides ($\text{CMI} > 1$)	36.5%	36.6%	36.1%

CMI = Concentration Minimale Inhibitrice en mg/ml

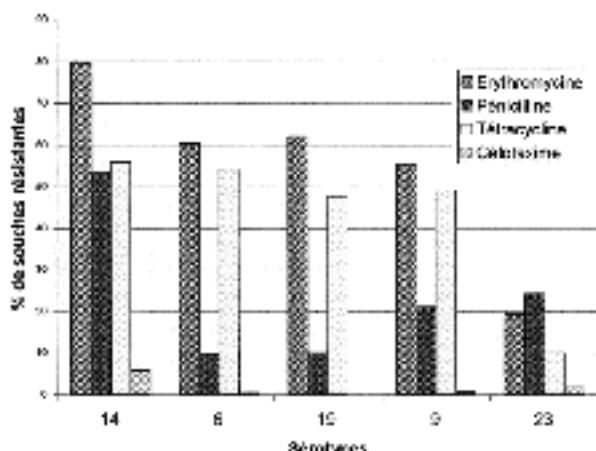


Fig. 3. Taux de résistance selon les principaux types capsulaires responsables de la résistance en Belgique (2002). (13)

Environ 65 % des patients infectés avec un pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline ont reçu des antibiotiques dans les 3 mois précédents versus 15 % de patients infectés par un pneumocoque sensible (16, 17).

FACTEURS DE RISQUE POUR L'ACQUISITION DE SOUCHES DE *S. PNEUMONIAE* RÉSISTANTS

A. Age.— Aux Etats-Unis, les isolats de *S. pneumoniae* résistants aux antibiotiques sont deux fois plus fréquents chez les enfants de moins de 5 ans que chez les personnes plus âgées. Les bactériémies à *S. pneumoniae* résistants surviennent plus souvent chez des enfants plus jeunes (moyenne d'âge 13,1 mois) que celles à *S. pneumoniae* sensibles (moyenne d'âge 31,6 mois) (16, 20).

En Belgique, une étude menée en 2000 chez des enfants fréquentant la crèche (17 mois de moyenne d'âge) montre que 26,8 % des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline, 49,5 % sont résistantes à la tétracycline, 62,8 % à l'erythromycine et 3,1 % à l'ofloxacine (12). Ces pourcentages sont supérieurs à ceux trouvés chez l'adulte.

Signalons enfin que les sérotypes 6, 19, 23 et 14, en plus d'être les groupes prédominants manifestant une résistance antimicrobienne, comptent pour 2/3 de tous le *S. pneumoniae* isolés durant les deux premières années de la vie (7, 12).

B. Hospitalisation.— Plus la durée d'hospitalisation est longue, plus grand est le risque d'acquisition de souches résistantes : les patients colonisés par des souches sensibles ayant une durée moyenne d'hospitalisation inférieure à 1 jour et les patients colonisés avec des souches résistantes une durée moyenne de plus 5,5 jours (21).

STRATÉGIES DE PRÉVENTION

A. Consommation des antibiotiques "Moins souvent et mieux"

Le développement de la résistance microbienne étant directement liée à la consommation des antibiotiques, les autorités sanitaires belges ont décidé de sensibiliser le grand public à l'utilisation de ceux-ci. "Moins souvent et mieux", la campagne belge réalisée par les Ministères de la Santé Publique et des Affaires Sociales en 2001, 2002 et 2003, s'est concrétisée par l'envoi de brochures et affiches, par des émissions à la télévision et à la radio, par des communications aux journaux "grand public" et par la création d'un sites web : <http://www.antibiotiques.org/>

D'autres initiatives, comme la création des groupes de gestion de l'antibiothérapie dans chaque hôpital ont été mises en place afin de promouvoir un usage plus rationnel à ce niveau.

B. Vaccination

Les vaccins actuels couvrent les principaux sérotypes rencontrés en Belgique. Il existe deux types de vaccination disponibles :

Vaccins polysaccharidiques 23-valents : (Pneumo 23®, Pneumovax 23®).— L'immunisation contre les 23 sérotypes inclus dans le vaccin assure une protection contre 90% des isolats cliniques. Des estimations sur l'efficacité du vaccin montrent qu'il protège contre 50 à 80% des infections bactériémiques chez l'adulte.

Il s'agit donc du vaccin de choix pour les patients de plus de 65 ans et pour les enfants de plus de 5 ans présentant des facteurs de risques d'infections sévères à *S. pneumoniae*, comme les malades chroniques, les immunodéprimés ou ceux vivant dans des milieux à risque.

Ces vaccins polysaccharidiques sont cependant peu efficaces chez les enfants de moins de deux ans. Ils induisent en effet une réponse des lymphocytes B matures, mais pas des lymphocytes T et les jeunes enfants ne répondent pas bien à ce type d'antigène.

Ils s'administrent en intra-musculaire ou en sous-cutané en une dose.

Vaccin conjugué 7-valents (Prévenar® 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F).— Ce vaccin associe les polysaccharides capsulaires à la protéine conjuguante CRM-197. Ce type de vaccin est plus immunogénique que les vaccins polysaccharidiques, car il induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T.

Ce vaccin heptavalent assure une couverture théorique chez les enfants de moins de 5 ans (en fonction des sérotypes les plus fréquents à cet

TABLEAU III. SCHÉMA DE VACCINATION POUR LE VACCIN CONJUGUÉ CHEZ LES JEUNES ENFANTS.

Schéma de vaccination (intra-musculaire)	Première série	Rappel
Age (mois)		
2-6	3 doses, 2 mois d'intervalle	1 (12-15 mois)
7-11	2 doses, 2 mois d'intervalle	1 (12-15 mois)
12-23	2 doses, 2 mois d'intervalle	-
> 24, bonne santé	1 dose	-
> 24 immunodéficient	2 doses, 2 mois d'intervalle	-

âge) de 82 % contre les sérotypes de la bactériémie, de 79 % contre la méningite et de 82 % contre l'OMA.

Aux Etats-Unis, ce vaccin est recommandé chez tous les enfants de moins de 2 ans et chez les enfants de 2 à 5 ans à risque (drépanocytose, HIV, immunodéficience et maladie chronique). Il est conseillé pour tous les enfants de 2 à 5 ans et prioritairement chez les 2-3 ans fréquentant la crèche.

Le vaccin n'entraîne pas d'effets secondaires majeurs. De la fièvre ($>37,9^{\circ}\text{C}$) est décrite dans 20 % des cas et une rougeur ou gonflement à l'endroit d'injection dans 4-20 % des cas.

Actuellement, quoique ce vaccin ne soit pas repris dans le calendrier vaccinal européen, le Conseil Supérieur d'Hygiène Belge le recommande chez les enfants à risque. Les problèmes majeurs restent le prix du vaccin, un éventuel impact épidémiologique (risque de changement de prévalence des sérotypes) et l'absence de couverture optimale de tous les sérotypes circulants.

Si ce vaccin n'est pas encore commercialisé en Belgique, il est toutefois disponible sur simple demande au pharmacien qui pourra le commander en communauté européenne.

CONCLUSION

La résistance des pneumocoques aux antibiotiques, désormais une réalité, suscite aujourd'hui l'intérêt et l'investissement non seulement des professionnels de la santé mais également des autorités publiques. C'est pourquoi les perspectives futures peuvent nous rendre optimistes.

De nouveaux antibiotiques continuent d'être développés et sont désormais disponibles : si la téolithromycine (Ketek[®]), nouveau macrolide, ne permet de récupérer l'activité que vis-à-vis des souches dont le niveau de résistance aux macrolides reste modéré, le linézolide (Zyvoxid[®]), qui fait partie d'une nouvelle classe d'antibiotique (les oxazolidinones), reste prometteur quant à son activité sur les souches résistantes de pneumocoques.

De plus, d'autres vaccins conjugués à 9 et 11 valences sont en cours de développement et devraient bientôt être commercialisés.

En conclusion, ce sont donc les médecins prescripteurs qui peuvent jouer un rôle clé dans le bon usage des antibiotiques en respectant une utilisation prudente et appropriée de ceux-ci, surtout chez les enfants, les plus enclins à développer des infections à *S. pneumoniae* résistants.

Signalons pour finir le rôle de l'Etat dans la mise en place d'une meilleure surveillance et d'études épidémiologiques afin de définir précisément la fréquence et la distribution géographique des souches résistantes ainsi que pour définir les facteurs de risques d'acquisition de la résistance et évaluer le contrôle potentiel de stratégies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jones R, Pfaller M.— Bacterial resistance : a worldwide problem. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998, **31**, 379-388.
2. EARSS annual report 2001. www.earss.rivm.nl
3. Chenoweth CE, Saint S, Martinez F, et al.— Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : implications for patients with community-acquired pneumonia. *Mayo Clin Proc*, 2000, **75**, 1161-8.
4. Mandell, Douglas and Bennett's.— *Principles and practice of infections diseases*. Churchill Livingstone, fifth ed, New York, vol 2, 2000, 2128-2147.
5. Stevens D, Kaplan E.— *Streptococcal Infections, Clinical aspects, microbiology and molecular pathogenesis*. Oxford University Press, Oxford, 2000, 302-328.
6. Réunion de consensus/rapport du jury. INAMI.— Usage adéquat des antibiotiques en cas d'infections aigues oto-rhino-laryngologiques ou respiratoires inférieures. oct. 2000.
7. Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr.— Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants : acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*, 1980, **142**, 923-933.
8. Gray BM, Turner ME, Dillon HC Jr.— Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants : effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life. *Am J Epidemiol*, 1982, **116**, 692-703.
9. Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, et al.— A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child-care. *JAMA*, 1994, **271**, 695-697.
10. Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr.— Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing disease. *J Infect Dis*, 1979, **140**, 979-983.
11. Gray BM, Dillon HC Jr.— Clinical and epidemiologic studies of pneumococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1986, **5**, 201-207.
12. Verhaegen et al.— Collège de Conseillers Pédiatres, ONE, 20-09-2001.
13. Ducoffre G.— *Surveillance des Maladies Infectieuses par un Réseau de Laboratoires de Microbiologie 2002 +*

- Tendances épidémiologiques 1983-2003.* Institut de la santé publique, section d'Epidémiologie. Juin 2003.
14. Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, et al.— An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Eng J Med*, 1994, **331**, 643-648.
 15. Hodges RG, MacLeod CM.— Epidemic pneumococcal pneumoniae. *Am J Hyg*, 1946, **44**, 183-243.
 16. Klugman KP.— Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev*, 1990, **3**, 171-196.
 17. Pallares R, Gudiol F, Linares J, et al.— Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumoniae caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 18-22.
 18. Jacobs NM, Lepdkachornusk S, Metzger S.— Pneumococcal bacteremia in infants and children : a ten year experience at the Cook County Hospital with special reference to the pneumococcal serotypes isolated. *Pediatrics*, 1979, **64**, 296-300.
 19. Siegel JD, Pozivak CS, Michaels RH.— Serotypically defined pneumococcal infections in children. *J Pediatr*, 1979, **93**, 249-250.
 20. Oppenheim B, Koornhof HJ, Austrian R.— Antibiotic-resistant pneumococcal disease in children at Baragwanath Hospital, Johannesburg. *Pediatr Infect Dis*, 1986, **5**, 520-524.
 21. Robins-Browne RM, Kharsany ABM, Koornhof HJ.— Antibiotic resistant pneumococci in hospitalised children. *J Hyg*, 1984, **93**, 9-16.
 22. Cohen ML.— Antimicrobial resistance : prognosis for public health. *Trends Microbiol*, 1994, **2**, 422-425.
 23. Zimmerman, Kent R.— Pneumococcal conjugate vaccine for young children. *Am Fam Physician*, 2001, **63**, 1991-1999.
 24. The Infectious diseases advisory board 2002.— Texte de consensus: Diagnostic et démarche thérapeutique dans la pneumonie extra-hospitalière de l'adulte immuno-compté. 20.09.02.
 25. Sanford JP, Gilbert D, Moellering RC, Sande M.— *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2002-2003.* Seizième édition. Antimicrobial Therapy Inc, 2002, 4-11.
 26. Klugman KP.— Epidemiology, control and treatment of multiresistant pneumococci. *Drugs*, 1996, Suppl, **2**, 42-46.
 27. Goldstein FW, Garau J.— 30 years of penicillin-resistant *S. pneumoniae* : Myth or reality ? *Lancet*, 1997, **350**, 233-235.
 28. Dowson CG, Coffey TJ, Spratt BG.— Origin and molecular epidemiology of penicillin-binding-protein-mediated resistance to beta-lactam antibiotics. *Trends Microbiol*, 1994, **2**, 361-366.
 29. Brooks G, Butel J, Morse S.— *Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*. 16^e édition. El Manual Moderno. Mexico, 1998, 259-262.
 30. Mufson MA, Johnson SR, Biddle JW, et al.— Capsular types and outcomes of bacteremic pneumococcal disease in the antibiotic era. *Arch Intern Med*, 1974, **134**, 505-510.
 31. Vanhoof R, Carpentier M, Glupczynski Y, et al.— Surveillance of pneumococcal resistance in Belgium during winter 1996-1997. *Acta Clin Belg*, 1998, **53**, 275-281.
 32. Lang MM.— Antimicrobial resistance in pediatric upper respiratory infection : a prescription for change. *Pediatric Nursing*, 1999, **25**, 607-617.
 33. Butler DL, Gagnon RC, Miller LA, et al.— Differences between the activity of penicillin, amoxycillin and co-amoxycloxacillin against 5,252 *Streptococcus pneumoniae* isolates tested in the Alexander Project 1992-1996. *J Antimicrob Chemother*, 1999, **43**, 777-782.
 34. Dowell, Scott F, Schwartz B.— Resistant pneumococci : protecting patients through judicious use of antibiotic, 1997 (Apr), **55**, 1647-1655.
 35. Jacobs MR.— Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, **15**, 119-127.
 36. NCCLS.— Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. M100-S12, vol22, No1, 2002, 110-112.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr V. Marchal, Service de Biologie clinique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.