

## PLACE DU THIAMPHÉNICOL DANS LE TRAITEMENT DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

J. RAYMOND, N. BOUTROS, M. BERGERET

*Med Trop* 2004 ; 64 : 33-38

**RESUME** • *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* sont les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections respiratoires bactériennes. Si leur sensibilité aux  $\beta$ -lactamines et aux macrolides a été largement soulignée, leur sensibilité au thiamphénicol, souvent utilisé dans les pays en voie de développement, est moins souvent rapportée. Dans ce but nous avons tout d'abord comparé l'efficacité du thiamphénicol par rapport à celle du chloramphénicol sur différentes bactéries : *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis* et streptocoques du groupe A. Si les résultats sont équivalents avec les deux molécules, l'avantage du thiamphénicol est de mieux détecter les souches résistantes. Dans un deuxième temps, 100 souches de *S. pneumoniae* et 87 souches de *H. influenzae* isolées chez l'enfant ont été étudiées. Parmi les 100 souches de *S. pneumoniae*, 69 étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) (CMI > 0, 06 mg/l). Pour les souches sensibles (PSP), la sensibilité respective aux thiamphénicol, érythromycine, cotrimoxazole et tétracycline était de 100 %, 70,9 %, 83,9 % et 90,3 % respectivement alors qu'elle était de 68,1 %, 7,2 %, 17,4 % et 44,9 % pour les PSDP. Le taux de résistance globale au thiamphénicol est de 22 %. Les souches de *H. influenzae* étaient productrices de  $\beta$ -lactamase dans 39,1 % des cas. La sensibilité respective aux thiamphénicol, érythromycine, cotrimoxazole et tétracycline était de 100 %, 79,2 % et 100 % pour les souches sensibles, alors qu'elle était de 100 %, 79,4 % et 94,1 % pour les souches productrices. Les phénicolés restent donc actifs sur les principaux germes impliqués dans les pneumopathies communautaires.

**MOTS-CLES** • *Haemophilus influenzae* - *Streptococcus pneumoniae* - Thiamphénicol.

### THIAMPHENICOL IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

**ABSTRACT** • *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are the two main pathogens responsible for bacterial respiratory tract infections. Their antimicrobial susceptibility to antibiotics like  $\beta$ -lactams, macrolides or fluoroquinolones has been largely studied, while it remains less known to other antibiotics like thiamphenicol, erythromycin, cotrimoxazole or tetracycline, often used in developing countries due to their availability. In this study, the activity of chloramphenicol and thiamphenicol on different respiratory tract pathogens was found to be equivalent. However, thiamphenicol was better in detecting resistant organisms. One hundred *S. pneumoniae* among which 69% had reduced susceptibility to penicillin (PRSP) and 87 *H. influenzae* isolates, 39.1% producing  $\beta$ -lactamase, were recovered from sputum cultures in children. All *H. influenzae* and all penicillin susceptible *S. pneumoniae* strains were sensitive to thiamphenicol. Susceptibility of penicillin sensitive *S. pneumoniae* to erythromycin, cotrimoxazole and tetracyclin was 70.9 %, 83.9 %, and 90.3 % respectively. Susceptibility of PRSP to thiamphenicol, erythromycin, cotrimoxazole and tetracyclin was 68.1 %, 7.2 %, 17.4 % and 44.9 % respectively. Thiamphenicol and chloramphenicol are still active against respiratory pathogens.

**KEY WORDS** • *Haemophilus influenzae* - Respiratory tract infections - *Streptococcus pneumoniae* - Thiamphenicol.

L'incidence des pneumopathies est d'environ 0,7 à 4 épisodes pour 100 enfants chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays développés, alors qu'elle est de 21 à 29 épisodes pour 100 enfants dans les pays en voie de développement (1). Les traitements antibiotiques ont transformé leur évolution et la guérison sans séquelle est actuellement la règle. Avant l'ère des antibiotiques, la mortalité était de l'ordre de 20 %, plus fréquente chez le très jeune enfant et le vieillard. Dans les pays où l'accès aux antibiotiques est limité, elles restent une des

premières causes de mortalité chez l'enfant. Dans une mise au point récente, Mc Cracken estime l'origine pneumococcique à 25 % environ des pneumopathies de l'enfant dans les pays développés (2). Selon le mode de diagnostic (hémocultures ou sérologie), le pneumocoque est responsable de 15 % à 40 % des pneumopathies chez l'enfant dans les pays occidentaux (3, 4), alors que chez l'adulte, il est responsable de 16 à 60 % des pneumopathies (5, 6).

Même avant l'introduction du vaccin anti-*Haemophilus b*, *H. influenzae* n'était à l'origine que d'une modeste partie des pneumopathies de l'enfant dans les pays développés. Il reste cependant une cause majeure et grave des pneumopathies du tiers monde, où les souches non capsulées sont prédominantes. Il en est de même pour les infections à *Branhamella catarrhalis*, souvent sous-estimées car mal diagnostiquées.

Les pneumocoques constituant la cause la plus fréquente et la plus sévère des pneumopathies communautaires, le traitement initial doit en tenir compte. L'amoxicilline et les

• Travail du Service Microbiologie (J.R., N.B., M.B., Docteurs), Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, France et de l'Université Paris V, Faculté de Médecine Cochin.

• Correspondance: J. RAYMOND, Service Microbiologie, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 av Denfert-Rochereau, 75014 Paris • Fax : 01 40 48 83 18 •

• E-mail : j.raymond@svp.ap-hop-paris.fr •

• Article reçu le 7/01/2003, définitivement accepté le 10/03/2004.

céphalosporines injectables restent le traitement de première intention. Une autre possibilité est celle des macrolides ou du cotrimoxazole. Toutefois, leurs taux de résistance sont particulièrement élevés pour les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP). Les phénicolés peuvent être une alternative, particulièrement dans les pays en voie de développement en raison de leur disponibilité. Un de leurs avantages est l'obtention de bonnes concentrations intra-pulmonaires comme cela a été montré chez l'animal (7). De plus, leur spectre englobe d'autres bactéries responsables d'infections pulmonaires dont *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, certaines entérobactéries et des anaérobies non sporulés.

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité du thiamphénicol par rapport au chloramphénicol sur les bactéries les plus souvent impliquées dans les pathologies respiratoires, puis de préciser l'état actuel du niveau de résistance de ces bactéries.

#### MATERIEL ET METHODES

Dans un premier temps, nous avons comparé les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres d'inhibition autour des disques de thiamphénicol et de chloramphénicol en étudiant 20 souches de *H. influenzae*, 20 souches de *S. pneumoniae*, 10 souches de streptocoques du groupe A (SGA) et 10 souches de *Branhamella catarrhalis* provenant d'isolats cliniques. Il s'agissait de souches isolées en France sur une période de 1 an (janvier 2001 à Février 2002) à partir de prélèvements oro-pharyngés chez des enfants hospitalisés à l'hôpital saint Vincent de Paul et présentant des signes cliniques d'infection respiratoire. Les disques de thiamphénicol chargés à 30 µg étaient fournis par Bioanalyse (Ankara, Turquie) et ceux de chloramphénicol par Biomérieux (Marcy l'Etoile, France). Les antibiogrammes étaient réalisés par la méthode des disques sur gélose Mueller Hinton additionnée de 5 % de sang de cheval pour *S. pneumoniae* et SGA, sur gélose chocolat pour *B. catarrhalis* et sur gélose HTM pour *H. influenzae* (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) (8). Les diamètres d'inhibition de chaque molécule étaient mesurés. Les CMI du chloramphénicol étaient déterminées par la méthode de l'E-test (AES laboratoires, Combourg, France) (9) et celles du thiamphénicol, par la méthode de la dilution en gélose (10). La CMI est la plus faible valeur de concentration d'antibiotiques pour laquelle aucune croissance visible n'est observée. Les concentrations critiques utilisées étaient celles du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, février 2002) tant pour le thiamphénicol que pour le chloramphénicol : pour *H. influenzae* et *B. catarrhalis*, les concentrations critiques sont (2 mg/L et >4mg/L et les diamètres >28 mm et <24 mm, et pour les SGA et *S. pneumoniae* les concentrations critiques sont 8mg/L et >16 mg/L et les diamètres >23mm et <19mm.

Dans un deuxième temps, nous avons effectué une étude prospective de la sensibilité portant sur 100 souches de *S. pneumoniae* et 87 souches de *H. influenzae* isolées de pré-

lèvements oro-pharyngés chez des enfants de façon consécutive. Un antibiogramme a été effectué pour toutes les souches comme précédemment décrit. La sensibilité des *S. pneumoniae* aux  $\beta$ -lactamines a été déterminée à partir des CMI réalisées par la technique de l'E-test, pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime. La production d'une  $\beta$ -lactamase était recherchée systématiquement sur toutes les souches de *H. influenzae* (Nitrocéfine ; Céfinase ; Biomérieux, Marcy l'Etoile, France). Les deux molécules, thiamphénicol et chloramphénicol, étaient testées et les diamètres d'inhibition mesurés.

#### RESULTATS

##### Comparaison des diamètres d'inhibition et des CMI obtenus avec le thiamphénicol et le chloramphénicol

Les CMI et les diamètres d'inhibition des deux molécules pour les différentes souches étudiées sont reportés dans le tableau I. Toutes les souches de *H. influenzae*, SGA et *B. catarrhalis* avaient des CMI et des diamètres d'inhibition correspondant à des souches sensibles (tableau II). Les CMI du thiamphénicol étaient supérieures à celles du chloramphénicol mais les souches restaient sensibles.

Parmi les 20 souches de *S. pneumoniae*, 17 étaient sensibles au chloramphénicol et au thiamphénicol tant du point de vue du diamètre que des CMI. Trois souches étaient résistantes : pour deux d'entre elles, les CMI du chloramphénicol étaient de 16 mg/L et celles du thiamphénicol de >256 mg/L, une souche était intermédiaire au chloramphénicol (CMI = 6mg/L, diamètre = 20mm) et résistante au thiamphénicol. Une dernière souche avait une CMI intermédiaire (3mg/L) au chloramphénicol, alors que le diamètre d'inhibition la donnait comme résistante (17 mm). Cette souche était résistante au thiamphénicol tant du point de vue des CMI que du diamètre.

##### Niveau de résistance des souches de *S. pneumoniae* et de *H. influenzae* aux phénicolés

Parmi les 100 souches de *S. pneumoniae* étudiées, 69 étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) (CMI > 0,06 mg/L) et 31 étaient sensibles à la pénicilline (PSP). La résistance au thiamphénicol et au chloramphénicol était globalement de 22 % mais elle dépendait de la sensibilité des souches à la pénicilline. Parmi les PSP, la sensibilité aux thiamphénicol, érythromycine, cotrimoxazole et tétracycline était de 100 %, 70,9 %, 83,9 % et 90,3 % respectivement (Tableau III). La sensibilité aux thiamphénicol, érythromycine, cotrimoxazole et tétracycline des PSDP était de 68,1 %, 7,2 %, 17,4 % et 44,9 % respectivement. Le diamètre moyen d'inhibition de *S. pneumoniae* au thiamphénicol des 77 souches sensibles était de  $29,2 \pm 2,9$  mm (de 25 à 36 mm). Celui du chloramphénicol était de  $27,9 \pm 2,7$  mm (de 23 à 34 mm). La différence n'est pas significative. Les 22 souches résistantes au thiamphénicol ne présentaient aucun diamètre d'inhibition alors que le dia-

Place du Thiamphénicol dans le traitement des pneumopathies communautaires

Tableau I - Corrélation entre les diamètres et les CMI pour *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, streptocoques du groupe A, *Branhamella catarrhalis*.

<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>				
Souche	CMI (mg/l) E-test Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Thiamphénicol	CMI (mg/l) Thiamphénicol en gélose
1	0,25	34	34	2
2	0,50	31	31	2
3	0,75	30	31	4
4	0,75	31	31	0,5
5	0,75	30	31	4
6	0,50	31	30	4
7	0,75	31	31	2
8	0,50	32	32	2
9	0,50	31	32	1
10	0,38	28	30	4
11	0,38	35	37	1
12	0,50	33	34	2
13	0,75	32	34	1
14	0,38	33	35	4
15	0,38	34	36	4
16	0,50	33	34	4
17	0,75	29	31	4
18	0,75	28	32	4
19	0,75	30	32	4
20	1	28	31	2

  

<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>				
Souche	CMI (mg/l) E-test Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Thiamphénicol	CMI (mg/l) Thiamphénicol en gélose
1	1,5	28	28	4
2	6	20	0	>256
3	0,5	35	35	0,3
4	1	30	32	5
5	3	18	21	5
6	1	30	31	5
7	1,5	25	30	5
8	1	30	30	4
9	16	12	0	>256
10	1	31	32	2
11	3	17	18	10
12	16	11	11	>256
13	0,75	36	36	4
14	1	28	28	2
15	1	32	32	4
16	2	27	29	4
17	2	35	35	2
18	0,75	31	34	8
19	1	29	30	4
20	1	30	33	8

  

<b>Streptocoques du groupe A</b>				
Souche	CMI (mg/l) E-test Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Thiamphénicol	CMI (mg/l) Thiamphénicol en gélose
1	1,5	27	27	8
2	1	28	28	8
3	1,5	28	28	8
4	1,5	26	27	8
5	1,5	28	28	8
6	1,5	28	28	8
7	1,5	25	25	8
8	1,5	25	25	8
9	1,5	25	25	8
10	1,5	25	25	8

  

<b><i>Branhamella catarrhalis</i></b>				
Souche	CMI (mg/l) E-test Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Chloramphénicol	Diamètre (mm) d'inhibition Thiamphénicol	CMI (mg/l) Thiamphénicol en gélose
1	0,75	29	30	2
2	0,75	28	29	2
3	0,50	29	29	1
4	0,50	31	31	2
5	0,75	31	30	1
6	0,75	31	31	2
7	0,75	29	29	2
8	0,50	28	30	2
9	0,75	30	30	1
10	1	29	28	4

Tableau II - Moyenne des CMI et des diamètres du thiamphénicol et du chloramphénicol.

	<i>H. influenzae</i> (n = 20)	Sensible (n = 17)	<i>S. pneumoniae</i> Résistant (n = 3)	Total	Streptocoques du groupe A (n = 10)	<i>B. catarrhalis</i> (n = 10)
<b>Chloramphénicol</b>						
• CMI moyenne	0,58 ± 0,19 mg/l	1,8 ± 1,1mg/l	12,6 ± 5,7mg/l		1,45 ± 0,158mg/l	0,70 ± 0,15 mg/l
• CMI 50	0,5 mg/l			1 mg/l	1,5 mg/l	0,75 mg/l
• CMI 90	0,75 mg/l			11 mg/l	1,5mg/l	0,87 mg/l
• Diamètre moyen	31,2 ± 2mm	29,2 ± 7mm	16 ± 4mm		26,5 ± 1,4 mm	29,5 ± 1,1mm
<b>Thiamphénicol</b>						
• CMI moyenne	2,8 ± 1,3 mg/l	4,14 ± 2mg/l	> 256 mg/l		8 mg/l	1,9 ± 0,87mg/l
• CMI 50	3 mg/l			4,5 mg/l	8 mg/l	2 mg/l
• CMI 90	4 mg/l			256 mg/l	8mg/l	3 mg/l
• Diamètre moyen	32,4 ± 2 mm	30,3 ± 6,9 mm	7,6 ± 6,6 mm		26,6 ± 1,4 mm	29,7 ± 0,9 mm

Tableau III - Pourcentages de résistance aux phénicolés dans les isolats cliniques de *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

	Thiamphénicol*	Erythromycine	Cotrimoxazole	Tétracycline
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>				
<b>n = 100</b>				
• Sensibles à la Pénicilline (n = 31)				
- Sensibles	31 (100%)	22 (70,9%)	26 (83,9%)	28 (90,3%)
- Résistants	0	9 (29,1%)	5 (16,1%)	3 (9,7%)
• Sensibilité à la pénicilline (n = 69)				
- Sensibles	47 (68,1%)	5 (7,2%)	12 (17,4%)	31 (44,9%)
- Résistants	22 (31,9%)	64 (92,8%)	57 (82,6%)	38 (55,1%)
• Total				
- Sensibles	78 (78%)	27 (27%)	38 (38%)	59 (59%)
- Résistants	22 (22%)	73 (73%)	62 (62%)	41 (41%)
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>				
<b>n = 87</b>				
• $\beta$ -lactamase négative (n = 53)				
- Sensibles	53 (100%)	-	42 (79,2%)	53 (100%)
- Résistants	0	-	11 (20,8%)	0
• $\beta$ -lactamase positive (n = 34)				
- Sensibles	34 (100%)	-	27 (79,4%)	32 (94,1%)
- Résistants	0	-	7 (20,6%)	2 (5,9%)
• Total				
- Sensibles	87 (100%)	-	69 (79,3%)	85 (97,7%)
- Résistants	0	-	18 (20,7%)	2 (2,3%)

\* Les résultats sont identiques à ceux obtenus avec le chloramphénicol.

mètre moyen du chloramphénicol était de 9, 1 ± 5, 2 mm (de 0 à 15 mm).

Les souches de *H. influenzae* étaient productrices de  $\beta$ -lactamase dans 39,1 % des cas. La sensibilité respective aux thiamphénicol, cotrimoxazole et tétracycline était de 100 %, 79,2 % et 100 % pour les souches sensibles, alors qu'elle était de 100 %, 79,4 % et 94,1 % pour les souches productrices de  $\beta$ -lactamase. Les diamètres moyens étaient de 32,9 ± 3,5 mm (de 28 à 42 mm) pour le thiamphénicol et de 32,3 ± 3,7 mm (de 28 à 42 mm) pour le chloramphénicol.

## DISCUSSION

Le chloramphénicol a été largement utilisé dans le traitement des infections à Gram positif et Gram négatif puisque son spectre englobe certaines entérobactéries, les anaérobies non sporulés, les Mycoplasma, les Chlamydiae, les Rickettsies, les Brucelles et les Bordetella. Son utilisation a été limitée par ses effets secondaires hématologiques qui semblent toutefois moindres avec le thiamphénicol. Il est toujours utilisé largement dans le traitement des infections res-

piratoires dans les pays en voie de développement où les taux de résistance de *S. pneumoniae* sont relativement bas : 0 % à 10, 4 % en Afrique (11-15), 12 % en Indonésie (16) 3, 9 % en Zambie (17), 4, 3 % en Amérique latine (9).

Afin de déterminer les CMI du chloramphénicol, Deshpande et al. montrent que la méthode du E-test a été corrélée à la recherche de la chloramphénicol acétyltransférase (CAT), principal mode de résistance (9). Ils montrent, en accord avec Matthews et Coll (18) que la présence de la CAT est corrélée avec une concentration critique 8 mg/L aussi bien pour *S. pneumoniae* que pour *H. influenzae*. Nous observons une très bonne concordance des résultats avec les deux molécules sur les différentes bactéries, bien que les CMI du thiamphénicol soient plus élevées. Les diamètres d'inhibition autour des disques de chloramphénicol et de thiamphénicol sont par ailleurs très proches. Trois souches de *S. pneumoniae* étaient résistantes au thiamphénicol avec une CMI > 256 mg/L, tandis que les CMI du chloramphénicol n'étaient que de 16 et 6 mg/L. De la même façon, une souche de CMI égale à 10 mg/L au thiamphénicol semblait sensible au chloramphénicol (3 mg/L). Toutefois, les diamètres étaient diminués dans les deux cas. Matthews et Coll (18) rapportent pour le thiamphénicol une répartition bimodale des résistances reflétant la production de CAT alors que la résistance du chloramphénicol est plus dispersée. Il en découle que la sensibilité au thiamphénicol indique mieux la production de CAT que la sensibilité au chloramphénicol. On pourrait donc suggérer en accord avec ces auteurs d'utiliser les disques de thiamphénicol afin de mieux détecter la production de CAT.

Dans la deuxième partie de notre étude, nous avons déterminé le taux de résistance aux deux phénicolés de 100 souches de *S. pneumoniae* isolées de façon consécutive. La résistance globale était de 22 % mais elle était dépendante de la sensibilité des souches à la pénicilline (0 % vs 31, 9 %) comme cela a été rapporté par les Observatoires Régionaux Français des pneumocoques: 10, 8 % des PSP étaient résistants au chloramphénicol vs 39, 8 % des PSDP (19). Ces taux de résistance sont plus élevés que ceux rapportés aux USA (10, 6 %) et en Europe (12, 7 %) de façon générale mais rejoignent ceux d'Espagne et de Hongrie (26 % à 41 %) (20, 21).

L'absence de résistance de *H. influenzae* au chloramphénicol et au thiamphénicol a été aussi rapportée par Rowe et al. (12) en Afrique. De faibles taux de résistance (3, 5 % à 5 %) sont habituellement rapportés (22, 23).

Cette étude montre une activité équivalente des 2 molécules sur *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* et SGA. Toutefois, la pharmacocinétique du thiamphénicol est meilleure que celle du chloramphénicol et particulièrement intéressante dans les infections respiratoires, puisque le ratio concentration/tissulaire plasmatique est 1/1 et que cette molécule est efficace sur les principales bactéries responsables d'infections pulmonaires y compris *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*, sauf *S. aureus* (24). Cette bonne activité peut être aussi expliquée par une action antiadhésive de la molécule ainsi qu'une action mucolytique (7, 25). De plus, le thiamphénicol, de par sa structure moléculaire possède une meilleure tolérance hématologique que le chloramphénicol, puisqu'aucune aplasie fatale n'a été rap-

portée avec cet antibiotique (25). Il convient toutefois de rester prudent dans son utilisation en cas d'hémoglobinopathie, d'infection par le VIH, ou d'anémie profonde.

Le traitement des infections respiratoires est le plus souvent empirique en raison des difficultés rencontrées dans le diagnostic étiologique puisque dans toutes les études 30 % à 47 % des pneumopathies restent d'étiologie inconnue en particulier en raison des difficultés diagnostiques (5, 6). Il est donc important de surveiller régulièrement l'évolution des résistances afin d'adapter une antibiothérapie probabiliste. Nous confirmons dans cette étude l'activité du thiamphénicol sur *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* et *B. catarrhalis*.

Cette bonne activité montre l'intérêt du thiamphénicol dans le traitement des infections respiratoires et en particulier dans les pays en voie de développement en raison du bas niveau de résistance de *S. pneumoniae* à cette molécule et de son prix très abordable (quelques euros) dans les pays africains.

## CONCLUSION

Aucune discordance n'a été retrouvée entre les deux molécules de chloramphénicol et de thiamphénicol. Nous confirmons la très grande sensibilité de *H. influenzae* aux phénicolés ainsi que celle des *S. pneumoniae* sensibles aux  $\beta$ -lactamines. Les phénicolés restent donc actifs sur les principaux germes impliqués dans les pneumopathies communautaires.

## RÉFÉRENCES

- 1 - SELWYN BJ, BOSTID - The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children : comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis* 1990 ; **12 Suppl 8** : S870-888.
- 2 - MC CRACKEN G - Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; **19** : 373-377.
- 3 - RUUSKANEN O, NOHYNEK H, ZIEGLER T et Coll - Pneumonia in childhood ; etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 ; **11** : 217-223.
- 4 - GENDREL D, RAYMOND J, MOULIN Fet Coll - Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 ; **16** : 388-391.
- 5 - MARRIET J - Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994 ; **18** : 501-515.
- 6 - FANG GD, FINE M, ORLOFF JS et Coll - New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 349 cases. *Medicine* 1990 ; **69** : 307-316.
- 7 - DRAGO L, FASSINA MC, MOMBELLI B et Coll - Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in animal models. *Chemotherapy* 2000 ; **46** : 275-281.
- 8 - NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS - Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing - Eighth informational supplement : Approved standard M-S9.1999. NCCLS, Villanova, PA

- 9 - DESHPANDE LM, JONES RN, PFALLER MA - Accuracy of broth micro-dilution and E test methods for detecting chloramphenicol acetyl transferase mediated resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Geographic variations in the prevalence of resistance in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; **39**: 267-269.
- 10 - NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS - Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically-Fourth edition: Approved standard M7-A4.1997. NCCLS, Villanova, PA.
- 11 - JOLOBA ML, BAJAKSOUZIAN S, PALAVECINO E *et Coll* - High prevalence of carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Kampala, Uganda. *Int J Antimicrobial Agents* 2001; **17**: 395-400.
- 12 - ROWE AK, DEMING MS, SCHWARTZ B *et Coll* - Antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in the Central African Republic. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**: 438-444.
- 13 - PAUL J, BATES J, KIMARI J, GILKS C. Serotypes and antibiotic susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* in Nairobi, Kenya. *J Infect* 1996; **32**: 139-142.
- 14 - KACOU-N'DOUBA A, BOUZID SA, GUESSENND KN *et Coll* - Antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy carriers: report of a study in 5-year-olds in Marcory, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Ann Trop Paediatr* 2001; **21**: 149-154.
- 15 - MOKKADAS EM, WILSON S, SANYAL SC - Prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Kuwait. *J Chemother* 2001; **13**: 154-160.
- 16 - SOEWIGNJO S, GESSNER BD, SUTANTO A *et Coll* - *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage prevalence, serotype distribution, and resistance patterns among children on Lombok Island, Indonesia. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 1039-1043.
- 17 - WOOLFSON A, HUEBNER R, WASAS A *et Coll* - Nasopharyngeal carriage of community-acquired, antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Zambian paediatric population. *Bull World Health Organ* 1997; **75**: 453-462.
- 18 - MATTHEWS HW, BAKER CN, THORNSBERRY C - Relationship between in vitro susceptibility test results for chloramphenicol and production of chloramphenicol acetyltransferase by *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Aerococcus species*. *J Clin Microbiol* 1988; **26**: 2387-2390.
- 19 - ANONYME - Observatoires régionaux du pneumocoque. *BEH* 2001; n° 33.
- 20 - NAVARRO C, EGIDO P, ASPIROZ C *et Coll* - Resistance to penicillin and other antimicrobials in 301 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; **18**: 314-318.
- 21 - MARTON A, GULYAS M, MUNOZ R, TOMASZ A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991; **163**: 542-548.
- 22 - ENTING RH, SPANJAARD L, VAN DE BEEK D *et Coll* - Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* isolates causing meningitis in The Netherlands, 1993-1994. *J Antimicrob Chemother* 1996; **38**: 777-786.
- 23 - HUSSEY G, HITCHCOCK J, HANSLO D *et Coll* - Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1994; **34**: 1031-1036.
- 24 - RAVIZZOLA G, CARENZIA A, MANCA N, PERETTI P - *In vitro* antibacterial activity of thiamphenicol. *Chemoterapia* 1984; **3**: 163-166.
- 25 - ALBINI E, BELLUCO G, BERTON M *et Coll* - *In vitro* antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteine against respiratory pathogens. *Drug Res* 1999; **9**: 533-537.