

# THÉRAPEUTIQUE

## Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste dans les pneumopathies aiguës d'allure bactérienne hospitalisées en milieu africain.

**N. Koffi, A. Ngom, B. Kouassi, K. Horo, L. Mansaré & E. Aka-Danguy**

Service de pneumologie, CHU de Cocody, BP 96 Abidjan 22, Côte d'Ivoire. Fax : (225) 22 44 13 79.E Mail : koffinb@ci.refer.org

Manuscrit n° 2325. "Thérapeutique". Reçu le 2 mai 2001. Accepté le 30 octobre 2001.

**Summary: Evaluation of the probabilist antibiotherapy in bacterial-like acute pneumonias hospitalised in Africa.**

We conducted a retrospective analysis of 100 records of adult African patients hospitalised for bacterial-like acute pneumonia. The objective of the study was to evaluate the use and efficacy of probabilist antibiotherapy.

The study population was made up of 57% men and 43% women. Serious clinical symptoms were found in 31% of the patients, with serious x-ray and biological anomalies for respectively 67% and 51% cases. Secondary morbidity was associated with pneumonia in 30% cases. In the first intention, the three (3) most prescribed antibiotics are beta-lactams (84%), fluoroquinolons (25%), and aminosids (25%). Sulfamids, macrolids and imidazols were prescribed together in 18% cases. Monotherapy was prescribed in 53% cases and concerned especially amoxicillin (39/53) and fluoroquinolons (5/53). Double therapy was used in 42% of cases and consisted of amoxicillin + aminosid (21/42) and amoxicillin + fluoroquinolon (17/42). Three antibiotics were noted for 5 cases. The intravenous administration was frequently used (68%), either alone (27%), either associated with other modes of drug administration (41%).

Mean duration of antibiotherapy was 12,71 days. 73% of patients improved, 22% failed to improve and 5% died. Antibiotherapy was influenced by the seriousness biological signs and by the mode of administration of antibiotherapy in monotherapy. Deaths occurred precociously and concerned HIV positive (4/5) patients presenting at least 2 factors of co-morbidity and having received beta-lactamin in monotherapy.

**Résumé :**

Il s'agit d'une étude portant sur l'analyse rétrospective de 100 dossiers de patients africains adultes hospitalisés pour pneumopathie aiguë d'allure bactérienne. L'objectif de ce travail était de relever les habitudes et l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste.

La population étudiée se composait de 57 % d'hommes pour 43 % de femmes. Les signes cliniques de gravité ont été retrouvés chez 31 % des patients et les anomalies radiographiques et biologiques de gravité respectivement dans 67 % et 51 % des cas. Une autre pathologie était associée à la pneumopathie dans 30 % des cas. En première intention, les 3 antibiotiques les plus prescrits sont les bêta-lactamines (84 %), les fluoroquinolones (25 %) et les aminosides (25 %). Les sulfamides, macrolides et les imidazolés sont globalement prescrits dans 18 % des cas. Une monothérapie a été prescrite dans 53 % des cas et concerne essentiellement l'amoxicilline (39/53) et les fluoroquinolones (5/53). Une bithérapie a été instituée dans 42 % des cas et comporte de l'amoxicilline + aminoside (21/42) et l'amoxicilline + fluoroquinolone (17/42). Une tri-antibiothérapie a été appliquée dans 5 cas. La voie veineuse a été la plus utilisée (68 %), soit seule (27 %), soit associée à d'autres voies (41 %). La durée moyenne de l'antibiothérapie a été de 12,71 jours. L'évolution globale a montré 73 % d'amélioration, 22 % d'échec et 5 % de décès. L'antibiothérapie est influencée par les signes biologiques de gravité et le mode d'administration de l'antibiotique en monothérapie. Les décès surviennent précocement et concernent essentiellement les sujets VIH positifs (4 cas sur 5 décès), présentant au moins 2 facteurs de co-morbidité et ayant reçu des bêta-lactamines en monothérapie.

acute pneumonia  
probabilist antibiotherapy  
hospital  
Abidjan  
Côte d'Ivoire  
(Ivory Coast)  
Sub-Saharan Africa

pneumopathie aiguë  
antibiothérapie probabiliste  
Hôpital  
Abidjan  
Côte d'Ivoire  
Afrique intertropicale

### Introduction

Les pneumopathies bactériennes sont fréquentes en Côte d'Ivoire. Leur incidence annuelle et hospitalière, évaluée entre 22 et 33 % avant 1983, subit une augmentation régulière

depuis l'avènement de l'infection par le VIH, avec une incidence actuelle de 36 % (8). Parallèlement, la mortalité est passée de 10% en 1983 à 21,5% en 1992 (6). De façon générale, les germes responsables de cette affection sont très variés, avec une prédominance du pneumocoque dont la proportion

de souches résistantes croît de plus en plus pour atteindre de nos jours un niveau alarmant (14).

Actuellement, de nombreuses méthodes d'investigations bactériologiques ont été élaborées mais leur indication et leur efficacité en urgence reste très limitée. En pratique courante, la difficulté majeure pour le clinicien réside dans le choix d'une attitude thérapeutique cohérente en l'absence de toute orientation bactériologique, souvent limitée dans notre environnement pour des raisons techniques. En vue de guider l'antibiothérapie probabiliste, de nombreuses recommandations variant selon les régions et surtout les pays ont été élaborées (11, 12) Le choix du traitement antibiotique doit prendre en compte une nécessaire gestion du risque d'échec en fonction de nombreux critères. En Afrique sub-saharienne, nous n'avons trouvé aucune étude consensuelle référencée. Notre étude a pour but de relever les habitudes de prescriptions en matière d'antibiothérapie probabiliste dans les pneumopathies d'allure bactérienne en milieu hospitalier africain.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'analyse descriptive des dossiers médicaux des patients hospitalisés pour pneumopathie aiguë d'allure bactérienne dans le service de pneumologie du centre hospitalier et universitaire de Cocody (Abidjan-Côte d'Ivoire), pendant 18 mois consécutifs (1<sup>er</sup> avril 1998 - 1<sup>er</sup> octobre 1999).

Nous avons pris en compte les malades de tout âge et des deux sexes. Le diagnostic de pneumopathie aiguë d'allure bactérienne a été retenu sur la clinique (toux avec ou sans expectoration, fièvre, foyers crépitants à l'auscultation pulmonaire), sur la radiographie pulmonaire standard (opacité alvéolaire systématisée ou non) et sur les résultats biologiques (négativité de la recherche de bacille de Koch sur les frottis de crachat et/ou d'aspiration bronchique, hyperleucocytose avec prédominance de polynucléaires neutrophiles à l'héogramme). En cas de pneumopathie aiguë récidivante, seul le premier épisode a été pris en compte. La recherche étiologique n'a été engagée qu'en cas d'échec de la première antibiothérapie. L'agent a été isolé dans un seul cas. Le dosage des CD4 n'a pu être réalisé, en cas de sérologie VIH positive, pour des raisons techniques et économiques.

Dans la période étudiée, 742 malades ont été hospitalisés dont 121 cas de pneumopathie aiguë d'allure bactérienne (16,3 %). Nous avons exclu de l'étude dix patients ayant reçu une antibiothérapie avant l'hospitalisation pour la pathologie étudiée et onze malades dont l'évolution n'a pu être appréciée pour diverses raisons (sortie contre avis médical, évadé, décédé avant 72 heures d'hospitalisation, dossiers non retrouvés). En définitive, notre analyse porte sur 100 dossiers de pneumopathies aiguës d'allure bactérienne. Les données analysées ont été recueillies à partir du registre d'hospitalisation et des dossiers médicaux des patients retenus. Les informations recueillies concernent les éléments épidémiologiques (âge, sexe, profession, domicile, nationalité, durée de séjour), les antécédents et le terrain, les aspects cliniques et paracliniques (mode de début, radiographie, examens biologiques).

Les anomalies radiologiques supérieures au tiers d'un champ pulmonaire ont été considérées comme étendues. L'évolution a été appréciée sur des critères cliniques, radiographiques et biologiques (hémogramme, vitesse de sédimentation). La guérison a été affirmée devant la disparition des signes cliniques et la normalisation ou l'amélioration de l'image radiographique. Les échecs ont été déclarés devant l'absence d'amélioration ou

l'aggravation des signes cliniques et/ou radiologiques au 4<sup>e</sup> jour d'une antibiothérapie régulièrement administrée et à posologie adaptée. Les répartitions ont été comparées à l'aide du test de  $\chi^2$ ;  $p < 0.05$  a été considéré comme significatif.

## Résultats

### Caractéristiques de la population

La population étudiée se compose de 57 % d'hommes et de 43 % de femmes. Les sujets âgés de plus de 60 ans représentent 13 % de la population étudiée. Le mode de début a été brutal dans 46% et progressif dans 54 % des cas. Les signes cliniques de gravité sont retrouvés chez 31 % des patients. Les anomalies radiographiques et biologiques de gravité représentent respectivement 67 % et 51 % des cas. Une autre pathologie est associée à la pneumopathie dans 30 % des cas. L'ensemble des facteurs favorisants ou de gravité est représenté dans le tableau I.

Tableau I.

| paramètres                               | Les facteurs favorisants ou de gravité.<br>Favourable and unfavourable factors. |    |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                          | effectif                                                                        | %  |
| <b>facteurs favorisants</b>              |                                                                                 |    |
| âge >65 ans                              | 13                                                                              | 13 |
| tabagisme                                | 30                                                                              | 30 |
| éthylisme                                | 26                                                                              | 26 |
| diabète                                  | 4                                                                               | 4  |
| insuffisance rénale                      | 1                                                                               | 1  |
| séquelles de tuberculose                 | 15                                                                              | 15 |
| BPCO                                     | 4                                                                               | 4  |
| sérologie VIH positive                   | 49                                                                              | 49 |
| <b>signes cliniques de gravité</b>       |                                                                                 |    |
| hypotension                              | 3                                                                               | 3  |
| déshydratation                           | 7                                                                               | 7  |
| hémoptysie                               | 9                                                                               | 9  |
| signes neurologiques                     | 6                                                                               | 6  |
| signes d'insuffisance cardiaque          | 6                                                                               | 6  |
| <b>signes radiographiques de gravité</b> |                                                                                 |    |
| étendue >1/3 d'un champ pulmonaire       | 49                                                                              | 49 |
| atteinte bilatérale                      | 40                                                                              | 40 |
| lésions excavées                         | 24                                                                              | 24 |
| lésions associées                        | 10                                                                              | 10 |
| <b>signes biologiques de gravité</b>     |                                                                                 |    |
| polynucléaires >15000 ou < 1500          | 16                                                                              | 16 |
| hémoglobine <10g/dl                      | 46                                                                              | 46 |
| pa O <sub>2</sub> < 65mmhg               | 1                                                                               | 1  |
| hémoculture positive                     | 1                                                                               | 1  |

### L'antibiothérapie

En première intention, les familles d'antibiotique utilisées sont représentées dans le tableau II. Parmi les bêta-lactamines, l'amoxicilline est prescrite dans 84 % des cas, les céphalosporines dans 24 % et l'amoxicilline et l'acide clavulanique dans 17 %. L'antibiothérapie a consisté en une monothérapie dans 53 % des cas, essentiellement l'amoxicilline (39/53 fois), suivi des sulfamides (8 fois dont 7 cas d'amélioration), des fluoroquinolones (5 cas) et des macrolides (1 cas). Une bithérapie a été administrée dans 42 % des cas. Il s'agit essentiellement

Tableau II.

| familles d'antibiotiques | Famille d'antibiotiques utilisée en première intention.<br>Antibiotics family used in the first intention. |    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                          | effectif                                                                                                   | %  |
| bêta lactamine           | 84                                                                                                         | 84 |
| fluoroquinolone          | 25                                                                                                         | 25 |
| aminoside                | 25                                                                                                         | 25 |
| sulfamide                | 11                                                                                                         | 11 |
| macrolide                | 3                                                                                                          | 3  |
| nitro-imidazolé          | 4                                                                                                          | 4  |

d'amoxicilline + aminoside (21/42 cas) et d'amoxicilline + fluoroquinolone (17/42 cas). Une trithérapie a été instituée dans 5 % des cas. La voie intraveineuse a été la plus prescrite (68 %), soit seule (27 %), soit associée à d'autres voies (41 %). L'utilisation isolée de la voie orale a été adoptée dans 30 % des cas.

L'antibiothérapie a été régulièrement administrée dans 88 % des cas contre 12 % de traitements irréguliers. La durée moyenne du traitement était de 12,71 jours.

L'évolution globale a montré 73 cas de guérison (73 %), 22 cas d'échec (22 %) et 5 décès (5 %). L'évolution favorable ou défavorable (décès + échec) de l'antibiothérapie de première intention n'est pas influencée par la sérologie VIH ( $p = 0,089$ ), l'âge avancé ( $p = 0,34$ ), les pathologies associées ( $p = 0,299$ ). Les signes cliniques de gravité ( $p = 0,299$ ) et radiographiques (0,969) n'influencent pas également cette évolution, cependant les signes biologiques sont tributaires de l'amélioration ou de l'échec ( $p = 0,033$ ). La mono ou la bithérapie influence l'évolution ( $p < 0,001$ ). Les cinq décès ont été observés uniquement avec les bêta-lactamines (amoxicilline : un cas, amoxicilline + acide clavulanique : trois cas, céphalosporine de 2<sup>e</sup> génération : un cas) en monothérapie et administrés par voie intraveineuse. La posologie moyenne utilisée a été de 4g par 24 heures. La majorité des décès est survenue entre 3 et 7 jours (4/5) et n'est pas en rapport avec la régularité ou non du traitement ( $p = 0,58$ ). Ces décès ont concerné uniquement des patients de sexe masculin, présentant au moins 2 facteurs de co-morbidité associés. Une sérologie VIH positive est notée dans 4 cas sur les 5 décès. Sur les 22 cas d'échec initial, l'antibiothérapie de deuxième intention instituée a été poursuivie dans 20 cas (dont un cas documenté bactériologiquement) et deux arrêts injustifiés du traitement. La monothérapie a été initiée dans 30 % des cas (dont un concernant un patient traité par sulfamide avec succès) contre 70 % de bithérapie (bêta-lactamine + fluoroquinolone : 6/14, bêta-lactamine + aminoside : 4/14). L'antibiothérapie de deuxième intention donne 13 guérisons (65 %), cinq échecs, soit 25 % et deux décès (10 %).

## Discussion

La tranche d'âge des moins de 60 ans représente plus de 96 % de la population ivoirienne en général (1, 15). Les personnes âgées de moins de 60 ans représentent 13 % de la population étudiée. Les pneumopathies d'allure bactérienne touchent donc essentiellement l'adulte jeune dans notre environnement. Ce constat est en accord avec une étude qui rappelle que l'espérance de vie dans les pays développés est de l'ordre de 72,1 ans pour les hommes et de 80,2 ans pour les femmes. En Afrique, ces valeurs sont respectivement pour l'homme et pour la femme de 50 et 53 ans (7). Les pneumopathies aiguës sont particulièrement fréquentes et graves chez le sujet âgé, par ailleurs souvent débilité par d'autres maladies et aux défenses immunitaires amoindries. L'alcool et le tabac font partie des facteurs augmentant le risque de survenue et/ou de gravité d'une pneumonie (13). Dans notre série, la notion d'intoxication tabagique est présente chez 30 % des patients et l'intoxication alcoolique chez 26 % des patients. Nos résultats sont similaires à ceux d'une étude récente dans le service qui trouvait respectivement pour le tabac 26 % et 28,4 % pour l'alcool (15).

La proportion de sujets séropositifs est forte dans la population étudiée conformément à celle de la population ivoirienne en général. Cependant, le statut sérologique VIH du patient

n'influence pas l'évolution de la pneumopathie aiguë sous traitement comme l'ont montré déjà KOFFI et coll. (8). En fait, les pneumopathies aiguës bactériennes peuvent survenir à n'importe quel stade du déficit immunitaire dû au VIH. Dans notre série comme dans celle de KOFFI (8), nous n'avons pu apprécier le degré d'immunodépression par le typage lymphocytaire. Ailleurs, d'autres auteurs ont relevé les mêmes constatations en terme d'efficacité de l'antibiothérapie chez le sujet infecté par le VIH (4, 12). Cependant, l'infection par le VIH constitue un facteur de morbidité et surtout de gravité des pneumopathies bactériennes (6), ce qui justifie le recours d'emblée à une association antibiotique (11).

Les autres facteurs de comorbidité doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque de mortalité. Le nombre de décès par pneumopathie aiguë augmente avec l'existence et le nombre de tares (6). Les critères de FINE permettent de classer les patients en plusieurs groupes ayant des risques distincts de mortalité dus à l'infection (4). Dans notre série, 30 % des patients présentent au moins un facteur de comorbidité associé à la pneumopathie. Toutefois, seuls les signes de gravité biologique ont une influence sur l'évolution sous traitement.

Dans une étude antérieure réalisée en Côte d'Ivoire (6), l'amoxicilline + acide clavulanique (AAC) a été utilisée dans 87,90 % des cas. Une étude française révèle que l'AAC est prescrite dans 87 % des cas (3). Cette molécule antibiotique est donc la plus utilisée. Dans la littérature, d'autres familles telles que les macrolides ou les cyclines sont préconisées (12). Quel que soit l'antibiotique prescrit, son spectre d'action doit obligatoirement couvrir le pneumocoque qui est le micro-organisme le plus souvent en cause. Malgré l'augmentation de l'incidence des pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline G et des souches multirésistantes à travers le monde, l'AAC reste encore la molécule de référence (10, 11, 12). Outre son efficacité, la prescription de l'amoxicilline est justifiée par son coût moins élevé, sa disponibilité en officine, ses critères pharmacologiques et sa bonne tolérance.

Dans notre étude, les antibiotiques sont prescrits en monothérapie dans 53 % des cas. Environ la moitié des patients ayant reçu une bêta-lactamine en monothérapie ont évolué vers une amélioration (20 %). Cette proportion est très faible comparée à celle d'une étude française (2) où l'efficacité de l'amoxicilline était de 93 %. L'écart entre les deux séries pourrait s'expliquer en grande partie par le fait que notre étude a été effectuée chez les patients hospitalisés, donc supposés être des cas graves, contrairement à l'étude française incluant l'adulte présumé sain sans signe de gravité. Parmi les 27 % de cas d'évolution défavorable de l'étude (échec et décès), 20 % sont survenus chez les patients recevant une bêta-lactamine en monothérapie. C'est aussi dans ce groupe que sont survenus tous les décès (5 %). Les bêta-lactamines en monothérapie semblent donc peu indiquées dans le traitement des pneumopathies aiguës graves. Avec la posologie moyenne de bêta-lactamine utilisée chez les cinq malades décédés, la possibilité d'une sensibilité diminuée à cette famille d'antibiotiques peut être discutée, s'il s'agit de pneumocoque. Pour cette bactérie, la sensibilité réelle à la pénicilline n'est pas connue à Abidjan, mais des études préliminaires réalisées chez des enfants sains (5) ont relevé une sensibilité diminuée de 11,7 %. Cependant, il pourrait s'agir d'un autre agent non sensible aux bêta-lactamines. Dans ce dernier cas, il faut rappeler les inconvénients inhérents au caractère rétrospectif de l'étude et les difficultés de réalisation des examens à visée

étiologique. Ainsi, la pneumocystose, bien que moins fréquente chez l'Africain, ne peut être exclue de l'étude de manière formelle. En effet, on a relevé une efficacité des sulfamides, d'emblée en monothérapie (7 cas), et après efficacité insuffisante d'un autre antibiotique (1 cas).

Selon certaines sources, le délai de survenue du décès n'est pas influencé par l'antibiothérapie dans les trois premiers jours (6).

L'association synergique (bêta-lactamine + aminoside) n'est plus à démontrer (11, 13) et est la plus utilisée des bithérapies. Le couple bêta-lactamine + fluoroquinolone est préconisé dans certaines recommandations (11), notamment dans les cas de patients hospitalisés en raison des symptômes graves ou chez l'adulte à risque.

L'usage préférentiel de la voie intraveineuse dans notre étude s'expliquerait par le souci d'atteindre rapidement des concentrations sériques et tissulaires suffisantes pour contrôler les agents supposés responsables de l'infection. Il s'expliquerait aussi par le fait que chaque malade hospitalisé bénéficie dès son entrée d'une voie périphérique de sécurité du fait de son état. Par ailleurs, les antibiotiques sous forme injectable sont habituellement ceux qui sont le plus disponibles à l'hôpital. Selon une étude de LEROY (9), il n'existe, surtout pour les pénicillines, aucune différence d'efficacité entre la forme orale et la forme injectable. Cependant, selon FINE, les patients présentant les signes de gravité reçoivent d'emblée leur traitement par voie parentale. Dès que l'amélioration est amorcée, le relais est pris par la voie *per os*.

## Conclusion

L'antibiothérapie de première intention en milieu africain garde une bonne efficacité. Cette étude, bien que limitée par son caractère rétrospectif, montre que l'orientation radioclinique constitue un volet essentiel dans le traitement des pneumopathies aiguës d'allure bactérienne.

Le traitement de la pneumopathie d'allure bactérienne, associée au VIH avec des signes de gravité doit bénéficier d'une bi-antibiothérapie associant bêta-lactamine et fluoroquinolone. Cependant, une étude prospective visant la recherche étiologique est indispensable pour préciser l'écosystème bactérien dans le contexte de l'infection due au VIH.

## Références bibliographiques

1. ANONYME - Rapport sur l'Afrique. *Ed. Jeune Afrique*, Paris, 1994.
2. DAUTZENBERG B, BERNARD Y, GERMAUD P, GERVAIS B, GODARD P *et al.*- Amoxicilline en première intention : 275 pneumopathies aiguës en foyer traitées en ville. *Rev Mal Resp*, 1990, **7**, 123-128.
3. DESRIVOT G, LEVY A, ADAM G, KHAYATZ, MORNET M & MOZZ-KONACCI JG - Evaluation de l'antibiothérapie des pneumopathies. *Rev Mal Resp*, 2000, **1** (Suppl. 1), S31-S32.
4. FINE MJ, AUBLE TE, YEALY DM, HANUSA RH, WEISSFELD LA & SINGER DE - A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *New England J Med*, 1997, **336**, 243-250.
5. KACOU-NDOUA A, BOUZID SA, NGUESSEND KN, KOUASSIMBENGUE AA, FAYE-KETTE AYH & DOSSO M - Antimicrobial resistance of nasopharynx isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy carriers: report of a study in 5-year-olds in Mar-cory, Abidjan. *Ann Trop Paed*, 2001, **21**, 149-154.
6. KOFFI N, NGOM A, AKA-DANGUY & MAHAN D - Physiologie des pneumopathies aiguës mortelles chez l'adulte africain. *Médecine et Armées*, 1998, **26**, 23-26.
7. KOFFI N, NGOM A, AKA-DANGUY & MAHAN D - Pathologie respiratoire du sujet âgé en milieu africain. *Médecine et Armées*, 1998, **26**, 191-194.
8. KOFFI N, NGOM A, KOUASSI B, AKA-DANGUY & TCHAMRAN M - Les pneumopathies bactériennes à germes banals au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte africain hospitalisé à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90**, 370-372.
9. LEROY O - Antibiothérapie des pneumonies communautaires ; inventaires des conduites nuisibles. *Méd mal Infect*, 1992, **22**, 194-201.
10. MAYAUD C - Conduite à tenir devant une pneumopathie communautaire. *Presse Méd*, 1997, **26**, 1975-1977.
11. MOUTON Y, BIGNOLAS G, CHIDIAC C, DECAZES J & GEHANNO M - Recommandations sur la prise en charge de la pathologie infectieuse respiratoire. *Méd Mal Infect*, 1995, **25**, 1021-1028.
12. NIEDERMAN MS, BASS JB, CAMPBELL GD, FEIN AM, GROSSMAN *et al.*- Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Resp Dis*, 1993, **148**, 1418-1426.
13. SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE (SPLF) - Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte. *Rev Mal Resp*, 1996, **16**, 224-233.
14. WEBER M, ROUSSEL-DELVALLEZ M, LAURANS G, FOSSE T, DUPONT MJ *et al.*- Enquêtes épidémiologiques régionales sur la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* : résultats préliminaires de 6 observatoires régionaux. *Med Mal Infect*, 1997, **27**, 7-15.
15. ZEREGBE T - *Bilan d'une année d'activités d'hospitalisation de pneumologie au CHU de Cocody*. Thèse médicale Abidjan, 2000, N° 2407.