

MOUVEMENT MÉDICAL

UTILISATION DE LA NAFCELLINE DANS LA PNEUMONIE BACTÉRIENNE CHEZ L'ENFANT ÉTUDE COMPARATIVE AVEC LA PÉNICILLINE

Luc CHICOINE, F.R.C.P.(C)¹, François DAYEZ² et Gaston ROBILLARD³

Depuis plusieurs années, le traitement des infections à staphylocoques a été révolutionné par la découverte des pénicillines semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase.

Au Canada, jusqu'en avril 1965, nous avions à notre disposition, trois de ces pénicillines, à savoir: la méthicilline, la cloxacilline et l'oxacilline. Toutes les trois se sont révélées efficaces contre le staphylocoque. Néanmoins, leur activité, bien que réelle vis-à-vis le staphylocoque sensible à la pénicilline, le streptocoque et le pneumocoque, est cependant nettement inférieure à celle de la pénicilline G. Cette activité moindre nécessite souvent l'emploi associé de deux pénicillines dans les infections graves à bactéries gram positif jusqu'à l'identification de l'antibiogramme du microbe en cause.

Chez l'enfant, staphylocoque et pneumocoque sont spécialement redoutés dans les infections pulmonaires, staphylocoque et streptocoque dans les arthrites purulentes, les ostéomyélites et les infections des tissus cutanés et adipeux, et ces trois agents pathogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque) peuvent être à l'origine d'infection des voies respiratoires supérieures.

Récemment, une nouvelle pénicilline résistante à la pénicillinase, la nafcelline⁴, a fait son apparition sur le marché canadien. D'après la littérature publiée jusqu'à présent, elle semble être sous certains aspects, différente des autres.

1) Son excrétion, contrairement aux autres, a lieu dans des proportions allant de 85 à 90% par les voies biliaires (1). Cette excrétion par les voies biliaires permet d'expliquer la persistance d'un taux sanguin efficace pendant une plus longue durée (2) vu la réabsorption partielle de cette portion excrétée par le foie (1).

2) Son absorption par voie orale semble moins complète et de ce fait, plus irrégulière que celle de l'oxacilline et de la cloxacilline (3, 4). L'alimentation influence son absorption qui s'avère meilleure à jeun ou avant les repas.

3) Son activité antibactérienne semble être sa plus grande et sa plus intéressante particularité.

¹ Service de Pédiatrie, Hôpital Sainte-Justine, professeur agrégé de pédiatrie, Université de Montréal.

² Chef résident en pédiatrie, Hôpital Sainte-Justine.

³ Service de Radiologie, Hôpital Sainte-Justine.

Étude réalisée grâce à la collaboration des Laboratoires Wyeth (Canada).

⁴ La nafcelline a été mise sur le marché sous le nom de "Unipen", (Wyeth).

En effet, tout en étant semblable aux autres, elle présente cependant certaines différences qui en font tout l'intérêt.

In Vitro

Vis-à-vis du staphylocoque sensible à la pénicilline G, l'activité de la nafcelline serait inférieure à la pénicilline G (5), et supérieure à la méthicilline (6).

Vis-à-vis du staphylocoque résistant à la pénicilline G, son activité serait supérieure à celle de la pénicilline G (8) et de la méthicilline (7, 9). Certains auteurs la croient égale à l'oxacilline et à la cloxacilline (2); d'autres par contre, la considèrent supérieure à l'oxacilline (5, 6) et à la cloxacilline (5). Le taux bactéricide de la nafcelline est beaucoup moins variable que celui de l'oxacilline (5), la sensibilité des souches vis-à-vis de la nafcelline étant plus constante. Rosenman (5) a rapporté que 45% des souches étaient plus sensibles à la nafcelline qu'à l'oxacilline et que 55% par contre, avaient la même sensibilité.

Vis-à-vis du pneumocoque, l'activité de la nafcelline serait supérieure aux autres pénicillines anti-staphylococciques et égale à la pénicilline G (4, 6).

Vis-à-vis du streptocoque bêta hémolytique, son activité serait inférieure à celle de la pénicilline G, mais supérieure à celle de la méthicilline, de l'oxacilline et de la cloxacilline (7, 2, 4). Le taux thérapeutique de la nafcelline, suffisant pour entraîner la destruction des staphylocoques résistants est nécessairement assez élevé pour détruire le streptocoque et le pneumocoque, ce qui n'est pas nécessairement le cas des autres pénicillines anti-staphylococciques bien qu'aux doses usuelles assez élevées recommandées dans les staphylococcies sévères, toutes les pénicillines semi-synthétiques soient efficaces vis-à-vis de ces trois bactéries.

In Vivo

Plusieurs études ont été faites in vivo avec la nafcelline. Ces différents travaux confirment les résultats trouvés in vitro en confirmant la supériorité de la nafcelline dans les staphylococcies sur la méthicilline (2, 10, 11), sur l'oxacilline (2, 11) et la cloxacilline (12).

Cette supériorité de la nafcilline sur les trois autres antibiotiques semble surtout évidente dans les infections à streptocoques et pneumocoques (11, 12, 13). Chez l'homme dans les infections à pneumocoque, les résultats sont superposables à ceux obtenus avec la pénicilline G (10) mais inférieurs dans les infections à streptocoques (14).

Dans une étude faite chez l'adulte, Martin et collaborateurs (10) ont comparé l'efficacité de la nafcilline et de la pénicilline. Dans la pneumonie à pneumocoque leurs résultats sont superposables; par contre, dans les staphyloccies pulmonaires, la nafcilline s'est révélée supérieure à la pénicilline et à la méthicilline.

La pneumonie chez l'enfant présente plusieurs aspects particuliers et certaines difficultés de diagnostic. La plupart du temps, il est impossible d'isoler l'agent étiologique. La culture des sécrétions de l'arrière gorge n'a que très peu de valeur, l'hémoculture est le plus souvent négative et les expectorations ne peuvent être recueillies pour l'ensemencement. Aussi le diagnostic différentiel se pose essentiellement entre les pneumonies le plus souvent d'étiologies pneumococcique ou staphylococcique et occasionnellement streptococcique. Bien souvent, l'orientation du diagnostic différentiel se fera à l'appui de données cliniques et épidémiologiques.

Afin d'instaurer rapidement un traitement adéquat et efficace vis-à-vis des différents agents pathogènes, la médication doit avoir la même activité pour chacun des germes, ce qui n'est pas le cas d'aucun des antibiotiques actuellement, vu que d'une part, le staphylocoque est souvent résistant à la pénicilline et que d'autre part, les anti-staphylococciques actuels sont moins actifs vis-à-vis du pneumocoque.

Dans le but de constater et de vérifier l'utilité éventuelle de la nafcilline comme médication dans les pneumonies chez l'enfant, nous l'avons administrée à un certain nombre d'enfants hospitalisés pour pneumonie durant l'hiver 1965.

SÉLECTION DES CAS

Cinquante-sept enfants atteints de pneumonie furent étudiés et traités alternativement dans chaque service, au hasard de l'admission, soit à la nafcilline, soit à la pénicilline.

A part trois cas où l'hémoculture s'est révélée positive au pneumocoque, et deux cas où la culture du liquide pleural a montré du staphylocoque résistant, aucun diagnostic bactériologique n'a pu être établi.

Cinq cas hospitalisés avec le diagnostic de staphyloccies pulmonaire ont été traités également avec la nafcilline et seront discutés ultérieurement.

Nous avons établi des critères rigoureux pour sélectionner nos différents cas et nous avons retiré de notre étude, vingt-deux cas dont les normes établies n'étaient pas précises. Nous avons exclu volontairement les enfants atteints de cardiopathie ou autre pathologie débilitante.

Voici ces critères que nous croyons sévères:

- 1 — Polynucléose absolue
- 2 — Température élevée
- 3 — Certitude radiologique de pneumonie

Toutes nos radiographies par souci d'objectivité, ont été interprétées par le même radiologiste, non averti auparavant de l'antibiotique administré.

TRAITEMENT

Tous nos malades ont été traités suivant le même schéma thérapeutique codifié de cette façon:

Groupe A (pénicilline): Pénicilline procaïnée 1,200,000 U. intra-musculaire ou intra-veineux par jour, pendant 2 jours, puis pénicilline V per os, 2,400,000 U. par jour, pendant 8 jours.

Groupe B (nafcilline): Nafcilline sodique 50 mg/K/jour intra-musculaire ou intra-veineux pour deux jours (ad. 3.0 Gm) puis 100 mg/K/jour per os, pour 8 jours.

La nafcilline I.V. fut donnée diluée à 2.5% dans du sérum physiologique.

En cas d'atteinte plurilobaire, les doses furent doublées.

Protocole suivi pour tous les cas

1) Prise et inscription de la température rectale toutes les 6 heures jusqu'à ce qu'elle soit inférieure à 100° F. pour 24 heures consécutives.

2) Hémoculture et culture des sécrétions de gorge à l'admission.

3) Formule sanguine complète: à l'admission, deux jours après le début du traitement et cinq jours après.

4) Analyse d'urine: à l'admission, et cinq jours après le début du traitement.

5) Radiographie pulmonaire: à l'admission, deux jours et cinq jours après le début du traitement et plus tard selon l'évolution.

6) Azote uréique et transaminases (S.G.O.T. et S.G.P.T.) à l'admission et cinq jours après le début du traitement.

7) Une feuille d'observation clinique fut remplie chaque jour pour chaque cas séparément.

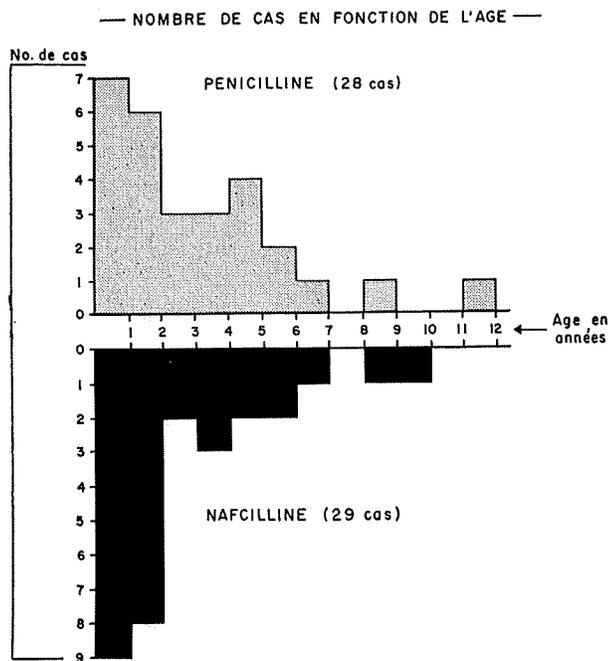


Fig. 1

Ces données furent suivies rigoureusement dans la majorité des cas. Tous les dossiers incomplets, par oubli ou par erreur majeure, furent exclus de cette étude.

RÉSULTATS

Comparaison des deux groupes à l'admission

Vingt-huit cas furent traités à la pénicilline et vingt-neuf à la nafcelline. La répartition des malades suivant l'âge, est assez superposable dans les deux groupes (Fig. 1), seul est à retenir, un nombre plus important d'enfants en-dessous de

TABLEAU I

COMPARAISON DES GROUPES À L'ADMISSION

	Pénicilline	Nafcelline
<i>Sévérité clinique</i>		
1. état général non altéré	6 (22%)	4 (14%)
2.	16 (56%)	14 (47%)
3. toxique ou déshydraté	6 (22%)	11 (39%)
<i>Aspect radiologique</i>		
segmentaire	7 (25%)	11 (38%)
lobaire	17 (61%)	12 (42%)
plurilobaire	3 (11%)	3 (10%)
foyers multiples	1 (3%)	3 (10%)
réaction pleurale associée	9 (32%)	10 (34%)
<i>Température moyenne à l'admission</i>	102.5	103.0
<i>Polynucléose moyenne à l'admission</i>	11,500	13,444

deux ans traités à la nafcelline; âge ou le pourcentage de staphylococcies pulmonaires est le plus élevé.

Le Tableau No I nous permet de comparer d'autres caractéristiques présentes à l'admission. La sévérité clinique est identique dans les deux groupes, à part un état toxique plus marqué dans cinq cas traités à la nafcelline. Du point de vue radiologique, les deux groupes se comparent très bien, spécialement concernant l'indice de réaction pleurale, qui peut être un critère de staphylococcie pulmonaire à son début. La température également est identique dans les deux groupes à l'admission. Quant à la polynucléose, les chiffres notés à l'admission sont trop peu divergents pour y déceler une valeur significative.

Évolution. Dans le groupe traité à la pénicilline, trois cas ont rapidement évolué vers une aggravation radiologique et clinique. Des signes de staphylococcies sont devenus manifestes à la radiographie et chez deux d'entre eux, le staphylocoque a pu être isolé à partir de la culture du liquide pleural.

L'antibiogramme a montré une résistance du staphylocoque à la pénicilline et la thérapeutique a dû être poursuivie dans ces trois cas par l'oxacilline sodique avec d'excellents résultats.

Dans le groupe traité à la nafcelline, aucun épanchement pleural ne s'est constitué et le staphylocoque n'a donc pu être isolé chez aucun de ces malades, de même qu'à l'hémoculture.

Température. Le graphique No 2 représente le nombre de malades dont la température s'est normalisée après un jour, deux jours, trois jours et quatre jours. Le nombre de malades figurant en abscisse et le nombre de jours en ordonnée. On peut donc constater une similitude dans l'évolution des deux groupes. La durée moyenne de température a été: 2,24 jours pour le groupe traité à la pénicilline et: 2,42 jours pour l'autre groupe. Cette différence n'a aucune valeur statistique, mais favorise légèrement la pénicilline.

Aspect radiologique. Dans le groupe des malades traités à la pénicilline (Figure 3 et Tableau No II), il y a une prédominance d'aggravation (11%) qui s'explique aisément par l'apparition de trois cas de staphylococcies pulmonaires résistant à la pénicilline G. Quant au pourcentage de guérison, celui-ci est superposable lors des deux premiers contrôles mais supérieur pour le groupe traité à la nafcelline. Globalement donc, l'évolution a été plus favorable dans le groupe traité

— DUREE DE LA FIEVRE —

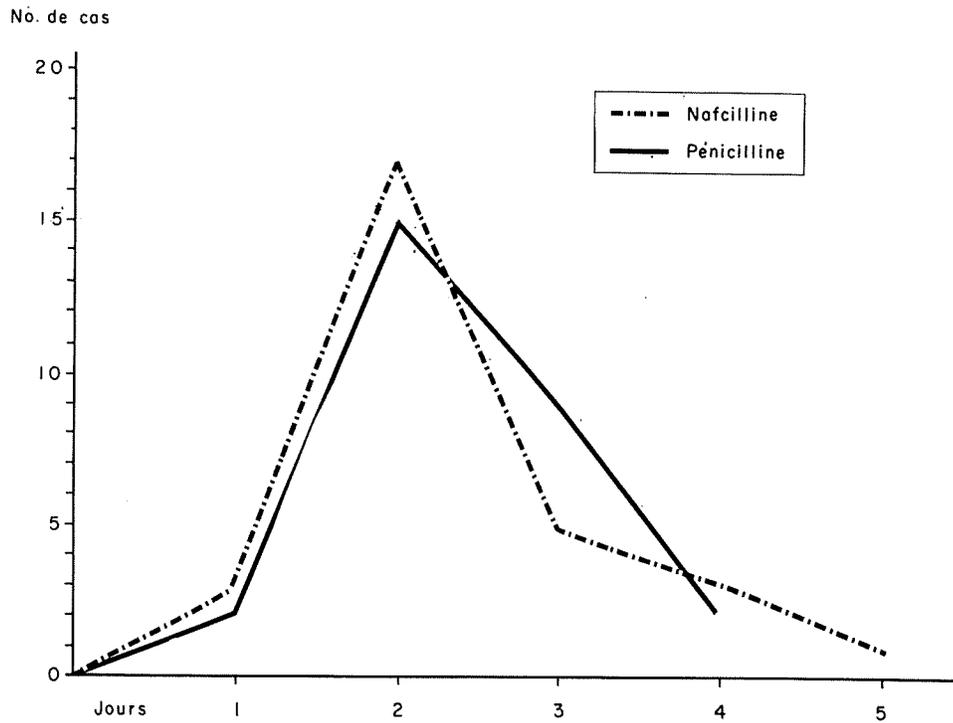


Fig. 2

— EVOLUTION RADIOLOGIQUE —

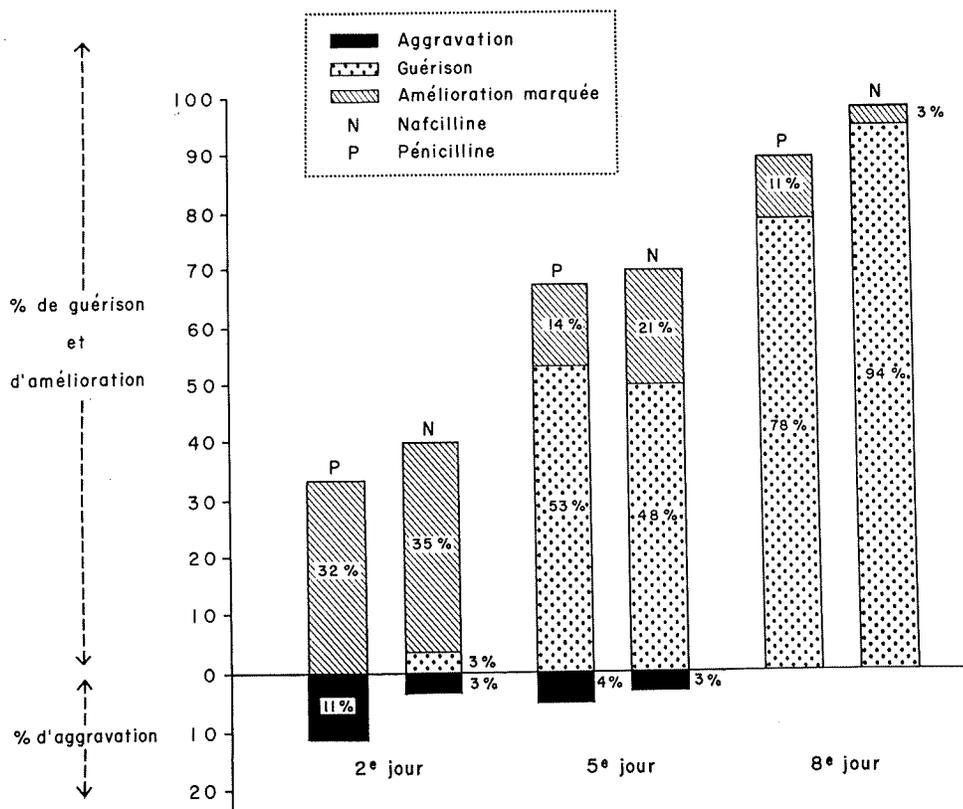


Fig. 3

TABLEAU II
ÉVOLUTION RADIOLOGIQUE

	Pénicilline			Naficilline		
	2e jour ± 12 H	5e jour ± 1	8e jour ± 1	2e jour ± 12 H	5e jour ± 1	8e jour ± 1
Etat stationnaire	10 36%	1 4%	—	8 28%	6 21%	1 3%
Amélioration légère	6 21%	7 25%	3 11%	9 31%	2 7%	—
Amélioration marquée	9 32%	4 14%	3 11%	10 35%	6 21%	1 3%
Guérison	0	15 53%	22 78%	1 3%	14 48%	27 94%
Aggravation	3 11%	1 4%	—	1 3%	1 3%	—

à la naficilline, mais cette différence tant au point de vue aggravation que guérison, s'explique très bien par un retard de plusieurs heures à un jour dans la thérapeutique adéquate des trois cas de staphylococcies pulmonaires dans le groupe des malades traités à la pénicilline.

Polynucléose. La Fig. 4 nous montre la moyenne géométrique des polynucléaires neutrophiles (en chiffres absolus) à l'admission et leur évolution, au deuxième et cinquième jours. La chute des polynucléaires est identique dans les deux groupes entre l'admission et le deuxième jour. Entre le deuxième et le cinquième jour, la chute est nettement plus marquée dans le groupe traité à la naficilline. Cette différence représente une cer-

taine valeur statistique. Globalement, on peut donc dire que la chute des globules blancs a été plus marquée dans le groupe de la naficilline.

Toxicité et effets secondaires. Chez tous nos malades, nous avons effectué un hémogramme complet à trois reprises. Jamais nous n'avons pu observer le moindre signe d'hémolyse, ni la présence de granulations toxiques. Du point de vue rénal, nous avons pratiqué une analyse complète d'urine et du sédiment urinaire à l'admission du malade et deux fois au cours de l'administration de la naficilline. Aucun élément anormal n'a permis de déceler ni même de suspecter une atteinte du système rénal. Dans le Tableau No III nous pouvons constater qu'il n'y a pas d'augmentation

— POLYNUCLEOSE —

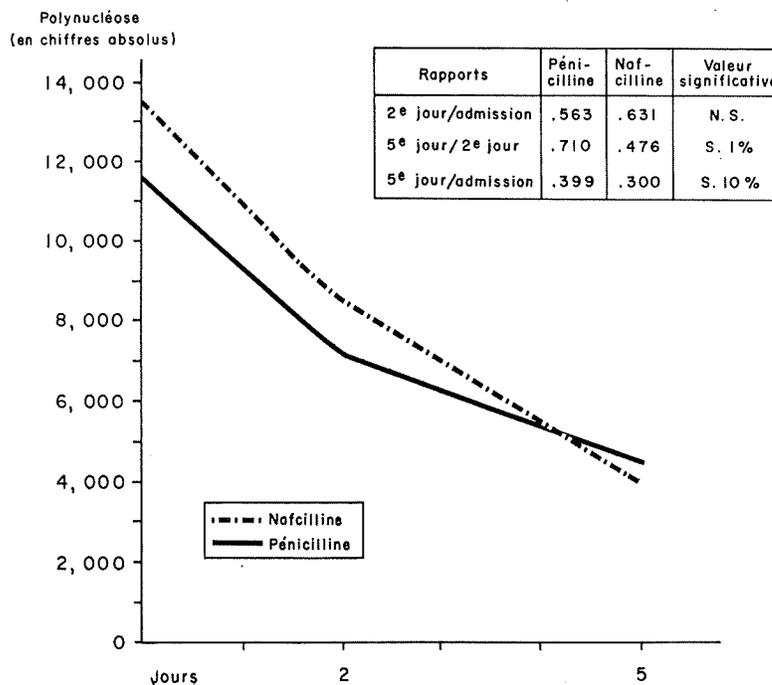


Fig. 4

TABLEAU III
ANALYSES BIOCHIMIQUES COMPARATIVES

	<i>Pénicilline</i>		<i>Nafcelline</i>	
	Admission	5e jour	Admission	5e jour
N. uréique en mgm %	9.6	10.1	10.03	8.71
S. G. O. T. en unités	24.21	28.11	31.21	29.45
S. G. P. T. en unités	15.14	20.68	18.59	20.24

significative des chiffres moyens d'azote uréique dans chaque groupe, puis l'un par rapport à l'autre. Même pris isolément, aucun cas des deux groupes n'a montré des chiffres au-dessus de la limite normale après le traitement antibiotique.

Quant à l'étude des transaminases (S.G.O.T. — S.G.P.T.) certains travaux (15) ont signalé une hausse des S.G.O.T. due soit aux injections intra-musculaires soit à une atteinte hépato-cellulaire. Dans notre étude (Tableau No III), nous n'avons jamais noté une augmentation des S.G.O.T. pendant le traitement même prolongé; au contraire, nous avons remarqué une légère baisse par rapport à l'admission. Pris isolément, nous devons signaler une augmentation des S.G.O.T. dans un cas traité à la nafcelline et dans cinq cas traités à la pénicilline. Toujours dans le même tableau, nous avons groupé le dosage des transaminases S.G.P.T. La moyenne observée présente une légère augmentation dans les deux groupes. Cette augmentation est moindre dans le groupe nafcelline, mais ne présente aucune valeur statistique significative. Pris isolément, un seul cas traité à la nafcelline a eu un taux ascendant des transaminases S.G.P.T. au cours du traitement et aucun dans le groupe pénicilline.

Outre le traitement des staphylococcies pulmonaires à la nafcelline, nous l'avons administrée à un certain nombre d'enfants atteints d'infection cutanée, de septicémie, d'ostéomyélite, d'érésipèle, d'ethmoïdite, d'adénophlegmon cervical et d'amygdalite. Sur un total de soixante enfants qui ont reçu cet antibiotique, nous n'avons observé concernant l'administration de la médication, par voie intra-veineuse, aucune réaction secondaire d'ordre général; choc anaphylactique, sudation, sensation de malaise, ni d'ordre local: nécrose des tissus sous-cutanés escarres et thrombo-phlébites. Quant

à l'administration par voie intra-musculaire, deux enfants ont présenté des douleurs modérément violentes à l'endroit d'injection, mais qui ont disparu après 48 heures. Un seul enfant a réagi localement par la formation d'une zone indurée légèrement douloureuse qui a persisté trois jours sans aucun signe inflammatoire ni d'abcédation. Dans l'ensemble cependant, l'injection intra-musculaire de nafcelline semble plus douloureuse que celle de pénicilline procainée. Lorsque la nafcelline a été administrée per os, nous avons eu quatre enfants qui ont manifesté un dégoût total pour la suspension. Deux ont présenté des selles liquides qui se sont normalisées après l'arrêt de la médication. Nous devons toutefois signaler que le nombre d'enfants présentant des selles diarrhéiques, était légèrement plus élevé dans le groupe des enfants traités à la pénicilline-V, per os. Concernant la dose administrée, nous n'avons jamais dépassé 6 gm de nafcelline par jour. Nous l'avons même administrée à des doses importantes de 4 à 6 grammes par jour chez une jeune enfant de 5½ ans pendant 56 jours, ce qui nous donne une dose totale de 236 grammes. Jamais nous n'avons relevé des signes de toxicité rénale, hépatique et neurologique chez cet enfant qui recevait en outre du Benemid à raison de 500 mq par jour pendant toute la durée du traitement. L'antibiogramme des staphylocoques n'a jamais montré une résistance de ceux-ci à la nafcelline.

STAPHYLOCOCCIES PLEURO-PULMONAIRES

Durant cette étude, nous avons eu l'occasion de traiter cinq cas de staphylococcies pulmonaires. L'âge des enfants atteints oscillait entre six et quinze mois. A l'admission, deux des cinq enfants se sont présentés avec un épanchement important, deux autres avec un décollement pleural assez

prononcé et le dernier avec une image pulmonaire très suspecte de staphylococcies. Trois de ces cas ont dû être drainés, deux le jour même et le troisième le lendemain. Les deux autres ont évolué favorablement sans drainage avec les images classiques de pneumatocèles résiduelles. La culture du liquide purulent de drainage a permis de mettre en évidence un staphylocoque pathogène dans les trois cas et deux de ces trois staphylocoques étaient résistants à la pénicilline G. Ces cinq cas ont évolué favorablement sous traitement. La durée moyenne de température n'a pas excédé quatre jours, et les clichés radiologiques se sont normalisés dans les mêmes délais que ceux sous traitement à l'oxacilline. La dose établie a été fixée en fonction du poids de l'enfant à raison de 200 mg/K/jour répartis en six doses par voie intraveineuse durant les 72 premières heures selon les modalités précisées dans notre étude. La durée du traitement en moyenne n'a pas dépassé 18 jours. Nos résultats avec la nafcilline dans le traitement des staphylococcies pulmonaires sont en tous points superposables à ceux de l'oxacilline.

CONCLUSIONS

Notre étude de 57 cas de pneumonies d'étiologie indéterminée à l'admission nous montre des résultats un peu plus satisfaisants dans le groupe traité à la nafcilline que dans le groupe traité à la pénicilline-G; ceci est surtout évident du point de vue évolution radiologique et chute de la poly-nucléose.

Il est clair que cette différence est principalement due au retard apporté au traitement adéquat des trois cas de pneumonies à staphylocoques dans le groupe des malades traités à la pénicilline.

En excluant ces trois cas, l'évolution est très superposable dans les deux groupes, bien que dans l'ensemble, à l'admission, les enfants traités à la nafcilline étaient plus malades et ce groupe comprenait peut-être certaines staphylococcies qui sont restées méconnues.

Pendant la même période de temps, cinq cas de staphylococcies pulmonaires diagnostiqués à l'admission, ont été traités avec succès à la nafcilline.

Notre étude confirme donc la littérature actuelle qui croit que la nafcilline présente le double avantage d'avoir l'efficacité de la pénicilline G contre le pneumocoque et celle des autres pénicillines semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase du staphylocoque.

Son emploi est donc recommandable, par voie parentérale au début, comme agent thérapeutique unique dans les pneumonies infantiles quand existe un doute ou une incertitude de la présence de staphylocoque. Nous croyons cependant que la pénicilline G n'a pas perdu sa place comme agent thérapeutique idéal dans les pneumonies à pneumocoque.

Résumé

Les auteurs présentent une étude de 62 cas de pneumonies bactériennes chez l'enfant. Dans cinq cas, l'étiologie staphylococcique était évidente à l'admission et ces staphylococcies pulmonaires sous traitement à la nafcilline, ont évolué favorablement. Dans les 57 autres cas, les critères à l'admission permettaient d'envisager l'étiologie pneumococcique de la pneumonie. Leur thérapeutique fut conduite en les divisant en deux groupes suivant l'antibiotique administré, un groupe (29 cas) à la nafcilline, l'autre groupe (28 cas) à la pénicilline. L'évolution du groupe traité à la nafcilline a été légèrement plus favorable que celle du groupe traité à la pénicilline; en effet dans ce deuxième groupe, trois cas de staphylococcies pleuro-pulmonaires se sont déclarés après le début du traitement et leur évolution a été plus lente.

Aucun signe clinique, hématologique ou biochimique de toxicité ne fut décelé chez les malades traités à la nafcilline. Nous pensons donc que la nafcilline est un antibiotique de choix pour tous les cas où l'étiologie staphylococcique ou pneumococcique ne peut être affirmée catégoriquement, vue que la nafcilline présente le double avantage d'avoir l'efficacité de la pénicilline G contre le pneumocoque et celle des autres pénicillines semi-synthétiques résistantes à la pénicillinase du staphylocoque. Par contre, la pénicilline G reste le meilleur antibiotique si l'étiologie pneumococcique est probable ou certaine.

Summary

Sixty two cases of bacterial pneumonias were studied. Five were caused by a staphylococcus and they were successfully treated with nafcillin. In the other 57 cases, a pneumococcal etiology was suspected at admission. One group (29 cases) was treated with nafcillin and the other (28 cases) with penicillin G. The evolution was somewhat more favorable for the group treated with nafcillin because 3 cases of staphylococcal pleuropneumonia became evident in the group treated with penicillin and those 3 cases had a slower evolution.

No clinical, hematologic or biochemical signs of toxicity were detected. We think that nafcillin is an antibiotic of choice in pneumonias when the etiology of the infection is

doubtfully between the pneumococcus and the staphylococcus. But penicillin remains the drug of choice if a pneumococcal etiology is proven or strongly suspected.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous ceux qui nous ont facilité la tâche lors de notre étude: Messieurs J. P. Boivin et L. Laflamme de la maison Wyeth, le personnel du Département d'Art Médical de l'Hôpital Ste-Justine et Monsieur A. Zinger qui a fait l'analyse statistique de notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. WALKENSTEIN, S. S.; WISER, R.; LeBOUTILLIER, E.; GUDMUNDSEN, C. et KIMMEL, H.: Absorption, metabolism and excretion of the semisynthetic penicillin 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanic acid (Nafcillin.) *J. Pharm. Sc.*, 52: 763, 1963.
2. HOPPER, M. W.; YURCHENCO, J. A.; GILLEN, A. et WARREN, G. H.: Duration of therapeutic effectiveness of nafcillin compared with potassium penicillin G, methicillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11: 362, 1962.
3. KLEIN, J. O. et FINLAND, M.: Nafcillin. *Amer. J. Med. Sci.*, 246: 414 (juillet) 1963.
4. SIDELL, S.; BURDECK, R. E.; BRODIE, J.; BULGER, R. et KIRBY, W. M.: New antistaphylococcal antibiotics. *Arch. Int. Med.*, 112: 21, 1963.
5. ROSENMAN, S. B. et WARREN, G. H.: Comparative in vitro activity of semisynthetic penicillins: nafcillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11: 369, 1962.
6. KLEIN, J. O. et FINLAND, M.: The new penicillins. *New Engl. J. Med.*, 269: 1019, 1963.
7. FOLTZ, E. L.; GRAVES, B. S. et ROSENBLAT, A.: Comparison of two new derivations of 6-aminopenicillanic acid with methicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10: 568, 1961.
8. HOGAN, J. C.; KUSER, J. M. et SINFORD, J. P.: In vitro comparison of various penicillin derivatives with penicillin G against staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10: 674, 1961.
9. WHITE, A. C.: Activity of the sodium salt of 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanic acid against staphylococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10: 629, 1961.
10. MARTIN, C. M.; NUCCIO, P. A. et coll.: Controlled double blind efficacy trial of penicillin, methicillin and nafcillin in 346 adults and children. Third interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, octobre 1963.
11. YURCHENCO, J. A.; HOPPER, M. W. et WARREN, G. H.: Therapeutic activity of semisynthetic penicillin W-Y-3277 in experimental infections in mice: a comparative study with penicillin G, methicillin and oxacillin. *Antibiot. Chemother.*, 12: 534, 1962.
12. HOPPER, M. W.; YURCHENCO, J. A.; ROSENMAN, S. B. et WARREN, G. H.: Comparative biological studies of semisynthetic penicillins: nafcillin and cloxacillin. Third interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, octobre 1963.
13. YURCHENCO, J. A.; HOPPER, M. W. et WARREN, G. H.: Therapeutic activity of semisynthetic penicillins W-V-3206 and W-V-3277 in experimental infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10: 620, 1961.
14. BREESE, B. B.; DISNEY, F. A. et TALPEG, W. B.: The comparative ineffectiveness of nafcillin against beta hemolytic streptococcal infections in children. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 5: 156, 1964.
15. Council on Drugs: A new semisynthetic penicillin — sodium nafcillin. *J.A.M.A.*, 191: 11, 930, 1965.