



HAL
open science

Revue des pratiques médicales de l'utilisation d'azithromycine dans la dysplasie bronchopulmonaire

Laura Papazian

► **To cite this version:**

Laura Papazian. Revue des pratiques médicales de l'utilisation d'azithromycine dans la dysplasie bronchopulmonaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03828553

HAL Id: dumas-03828553

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03828553v1>

Submitted on 25 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Revue des pratiques médicales de l'utilisation d'azithromycine
dans la dysplasie bronchopulmonaire**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2022

Par Madame Laura PAPAZIAN

Née le 14 août 1993 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE OPTION PNEUMOPEDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DUBUS Jean-Christophe	Président
Monsieur le Professeur TOSELLO Barthélémy	Assesseur
Monsieur le Professeur FABRE Alexandre	Assesseur
Madame le Docteur MAZENQ Julie	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	:	Pr. Philippe BERBIS
Assesseurs :		
aux études à	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD	:	Pr. Justin MICHEL
Groupements Hospitaliers de territoire aux masters	:	Pr. Stéphane BERDAH
	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	-----------------------

Chargés de mission

PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE MAIEUTIQUE

Directrice : Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission

1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER

2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA READAPTATION

Directeur : Monsieur Philippe SAUVAGEON

Chargés de mission

Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS

Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY

Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : Monsieur Sébastien COLSON

Chargés de mission

Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES

Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MM MICHOTÉY Georges

VANUXEM Paul

MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967

MM. les Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs
J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs
J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs
H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs
G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs
D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs
C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) LAGIER Aude (MCU-PH) <i>disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) POUGET Benoît (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MACAGNO Nicolas (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH) <i>disponibilité</i></p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT <i>Didier (PU-PH) Surnombre</i></p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) ANGELAKIS <i>Emmanouil (MCU-PH) disponibilité</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)</p> <p>LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) ROMANET Pauline (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE) <i>retraite mars 2021</i> FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>FRANKEL Diane (MCU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p>	
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
<p>GUEDJ Eric (PU-PH)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH)</p>

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

BARBARARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWARGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHES Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5401

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Sumombre*
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 460**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 480

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean-Christophe DUBUS, je vous remercie de présider ce jury, d'avoir dirigé ce travail, mais aussi pour votre patience, vos conseils judicieux et votre disponibilité. Je tiens également à vous remercier pour vos enseignements et vos conseils tout au long de mon internat. J'ai hâte de poursuivre ma formation à vos côtés.

Monsieur le Professeur Barthélémy TOSELLO, je te remercie d'être présent parmi les membres du jury ainsi que d'avoir grandement participé à ce travail.

Monsieur le Professeur Alexandre FABRE, merci pour ta présence parmi ce jury bien que cela ne soit pas tout à fait ton domaine de prédilection. C'est toujours un plaisir de bénéficier de tes incroyables connaissances autour de petites attentions gastronomiques.

Madame le Docteur Julie MAZENQ, je tiens à te remercier de faire partie de mon jury ainsi que de ta supervision pendant mon internat et notamment pour le mémoire. Je suis ravie de pouvoir continuer à me former à tes côtés.

A mes maîtres de stage, séniors et toutes les personnes rencontrées durant mon cursus qui m'ont tant appris.

A ma famille, pour tout ce que vous avez fait pour moi, chacun à votre niveau. Merci pour votre soutien sans faille.

Merci maman, toujours là quand il fallait me remonter le moral aux moments cruciaux, discuter ou faire de bons gâteaux lors des séances de révision. Merci pour l'organisation.

Merci papa pour ton aide indéniabale du début à la fin de ses études (même si elles ne sont pas encore complétement finies...). Je suis fière de poursuivre cet héritage, tu es un modèle.

A mon frère et ma sœur, toujours là en cas de besoin, je suis fière de vous deux.

Si j'en suis là c'est grâce à vous 4. Je vous aime.

A mes grands-parents, pour qui j'ai forcément une pensée en ce jour particulier.

A Tristan, mon chaton, merci pour ton soutien pendant toutes ces années. Merci de faire homme au foyer et merci de me supporter. Tu es un médecin extraordinaire, je suis fière de toi, je t'aime.

(P.S : oui on aura un chat quand on aura un plus grand chez nous).

Au triangle :

Katia, ma BFF for ever, ces 11 années d'étude sans toi aurait été bien triste et bien plus difficile. J'espère que tu pourras voir ces remerciements au moment voulu et me tromper sur le pari.

Vincent, mon partenaire de discours, de concert et prof particulier d'escalade en prime.

A Etienne, merci pour ces après-midis de jeux, les barbecues du vendredi et les soirées baby-sitting. Je vous revaudrai ça. Vous allez être des parents au top.

A Caroline, ma partenaire depuis le WEI. Merci de m'avoir accueilli.

A Morgane, ma petite guadeloupéenne, merci pour les bons plans mais vivement le retour en métropole.

A Kristel, même si je n'arrive pas à te convertir à la pédiatrie.

A Nathalie, heureusement que tu as résisté à mon regard réprobateur.

A Nicolas, notre futur PUPH.

A la fine équipe, Nico, Mika et Romain, toujours là, bien avant ces études, même si je ne suis pas toujours très disponible... De nos sorties ciné macdo au lycée à nos sorties plus diversifiées maintenant, c'est toujours un plaisir.

A mes co-internes rendant les différents stages plus agréables.

Mention spéciale à l'équipe du 16 toujours prête pour aller boire un verre (et faire un point) et à Camille qui m'a permis de survivre dans le dur monde des adultes.

Table des matières

1	Généralités	31
1.1	La prématurité	31
1.2	La dysplasie bronchopulmonaire (DBP)	32
1.2.1	Embryologie	32
1.2.2	Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire.....	34
1.2.3	Définition.....	35
1.3	L'azithromycine : de l'antibiothérapie à l'anti-inflammatoire	36
1.4	Objectif principal de l'étude	37
2	Thèse-article	38
2.1	Introduction	38
2.2	Matériel et Méthodes.....	39
2.2.1	Schéma d'étude	39
2.2.2	Collecte des données.....	39
2.2.3	Analyse statistique.....	40
2.3	Résultats.....	40
2.3.1	Caractéristiques de la population interrogée	40
2.3.2	Analyse du cas clinique	41
2.3.3	Analyse des connaissances et prescriptions ou non prescriptions d'azithromycine	41
2.4	Discussion	42
2.5	Conclusion.....	45
3	Conclusion	51
4	Autres références	53
5	Annexes	55
5.1	Annexe 1 - Stades du développement pulmonaire	55
5.2	Annexe 2 - Questionnaire	56
6	Serment d'Hippocrate	61

1 Généralités

1.1 La prématurité

La prématurité est définie par une naissance survenant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Celle-ci peut être divisée en 3 catégories selon l'âge gestationnel de naissance. On définit l'extrême prématurité (ou très grande prématurité) si la naissance survient avant 28 SA, la grande prématurité entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA et enfin la moyenne prématurité ou prématurité tardive lorsque la naissance survient après 32 SA. La limite de viabilité est un terme ≥ 22 SA ou un poids ≥ 500 grammes (a).

La prématurité touche environ 11% des naissances dans le monde soit 15 millions de bébés avec des taux très inégaux selon les pays, allant de 3,6% en Allemagne à 18% dans certaines régions d'Afrique. Plus de 60% des naissances prématurées surviennent en Afrique ou en Asie. En France, on estime à 60 000 le nombre de nouveau-nés prématurés avant 37 SA dont 12 000 avant 32 SA (1,5%). Environ 85% des naissances prématurées concernent la prématurité modérée, 10% la grande prématurité et 5% l'extrême prématurité (b).

La prématurité est un enjeu de santé publique en raison de l'augmentation du nombre de naissances prématurées et d'une amélioration de leur prise en charge augmentant la survie. Elle est la cause d'environ 1 million de décès par an en 2015. Il s'agit de la première cause de mortalité et de morbidité des enfants de moins de 5 ans dans le monde.

Le nombre de décès est d'environ 50% pour les nouveau-nés prématurés nés à 24 SA diminuant à 10% pour ceux nés à 28 SA dans les pays à revenu élevé alors qu'il est de plus de 90% dans les pays à faible revenu (c).

La prématurité peut toucher plusieurs organes. Au niveau cérébral, les hémorragies intraventriculaires et la leucomalacie sont les principales causes de morbidité.

Au niveau respiratoire, il s'agit principalement de la maladie des membranes hyalines à court terme et de la dysplasie bronchopulmonaire à moyen et long terme. Au niveau digestif l'atteinte est l'entérocolite ulcéronécrosante et au niveau ophtalmologique, la rétinopathie.

La sévérité de la morbidité augmente avec le niveau de prématurité.

Selon l'étude EPIPAGE-2 consacrée à la survie et à la morbidité des enfants nés prématurés, parmi les enfants nés entre 24 et 26 SA et ayant survécu, 25,6 % avaient une dysplasie bronchopulmonaire (DBP) sévère, 12,9 % présentaient une hémorragie intraventriculaire sévère, 6,0 % avaient une rétinopathie de stade 3 ou plus, 5,1 % avaient une entérocolite ulcéronécrosante de stade 2 ou 3 et 2,4 % avaient une leucomalacie. Seuls 59,2 % n'avaient pas de complications graves de la prématurité. Pour les nouveau-nés nés entre 27 et 31 semaines, 87,6% n'avaient pas de morbidité néonatale grave. Et entre 32 et 34 semaines, 97,9% aucune morbidité néonatale grave n'a été décelée (d).

1.2 La dysplasie bronchopulmonaire (DBP)

La DBP est la complication respiratoire la plus fréquente et la plus sévère de la prématurité.

Environ 40% de nouveau-nés prématurés souffrent de dysplasie bronchopulmonaire. Cela varie de 37 % chez les grands prématurés à 67 % chez les très grands prématurés. Les prématurés de plus de 1200 grammes ou nés après 30 SA sont peu atteints (e).

1.2.1 Embryologie

La naissance est marquée pour les poumons par le début des échanges gazeux. Cependant, le développement pulmonaire est un processus long et complexe. Il se divise en 5 stades et commence dès le 26^{ème} jour de gestation pour se poursuivre encore plusieurs années après la naissance (annexe 1).

Le stade embryonnaire s'étend de la 4^{ème} à la 7^{ème} semaine de grossesse. C'est lors de cette période que l'ébauche pulmonaire commence à se former à partir de l'ébauche de la paroi antérieure du tube digestif. Entre le 26^{ème} et le 28^{ème} jour, le bourgeon pulmonaire se divise en deux.

Le stade pseudo-glandulaire se déroule entre la 5^{ème} semaine et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée. C'est à ce stade que se forme les futures voies aériennes par ramifications successives jusqu'aux bronchioles pulmonaires à la 17^{ème} semaine. Le cartilage et les muscles lisses de la paroi bronchique se forment autour de la 10^{ème} semaine. Les pneumocytes II commencent à apparaître.

Le stade canaliculaire se produit de la 16^{ème} semaine à la 26^{ème} semaine. Il se forme alors les voies aériennes distales et la vascularisation pulmonaire qui vont permettre les échanges gazeux. Les cellules de l'épithélium respiratoire se différencient en pneumocytes de type I et II. Les pneumocytes de type I vont ainsi permettre l'hématose en s'associant aux capillaires du mésenchyme. Vers la 22^{ème} semaine, les pneumocytes de type II commencent à fabriquer le surfactant prévenant le collapsus alvéolaire à l'expiration.

Le stade sacculaire s'étend de la 25^{ème} à la 36^{ème} semaine et consiste en la formation des unités fonctionnelles en saccules. Les cellules interstitielles vont former la matrice extracellulaire et favorisent la différenciation des cellules épithéliales et la production de surfactant.

Le 5^{ème} et dernier stade est le stade alvéolaire qui se déroule de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée à 2 ans. L'expansion pulmonaire continue par augmentation du volume des saccules. Puis, de multiples bourgeons augmentant de taille rapidement apparaissent le long des septas et forment les alvéoles. Ces alvéoles continuent à se diviser afin d'augmenter le volume pulmonaire et favoriser les échanges gazeux. 80% des alvéoles se forment après la naissance (f,g).

En reprenant l'histologie, on comprend bien les lésions pulmonaires différentes en fonction de l'âge gestationnel de naissance.

En effet, chez les prématurés, la naissance apparaît au cours du stade sacculaire voire même à la fin du stade canaliculaire pour les extrêmes prématurés. Il n'y a donc quasiment pas de surfactant et de matrice extracellulaire.

Le surfactant est constitué essentiellement par des phospholipides (85%), des lipides neutres (5%) et des protéines (10%). Ses fonctions sont multiples :

- Diminuer la tension à la surface des alvéoles
- Augmenter la compliance pulmonaire
- Stabiliser les alvéoles et les bronchioles terminales afin de permettre la création d'une capacité résiduelle fonctionnelle
- Diminuer le travail respiratoire

Toutes ses fonctions ont pour but d'éviter le collapsus des alvéoles et des bronchioles.

Son déficit quantitatif ou qualitatif est la cause de nombreuses pathologies respiratoires du nouveau-né (h).

Son utilisation exogène a prouvé qu'il permettait une diminution de la fibrose septale alvéolaire mais ne permettait pas la poursuite du développement sacculaire et alvéolaire (i).

1.2.2 Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire

La DBP a été décrite pour la première fois en 1967 par Nothway et al. comme une lésion anatomopathologique touchant les bronches en développement provoquant une inflammation sévère et une fibrose chez les prématurés nécessitant une ventilation mécanique et une oxygénothérapie prolongée (j). La DBP atteint préférentiellement les nouveau-nés les plus petits et les plus prématurés.

C'est en 1985 que O'Brodivich et Mellins ont modernisé la physiopathologie (k).

La physiopathologie de la DBP est encore mal connue mais il existe probablement une prédisposition génétique avec des gènes de susceptibilité capable de modifier l'expression de la maladie associée à des facteurs environnementaux.

Sur le plan génétique, plusieurs gènes ont été associés à une évolution plus sévère de dysplasie bronchopulmonaire. On peut citer par exemple des concentrations basses de protéine A du surfactant (SP-A) dans les aspirations trachéales ou un allèle du gène SP-A2. Une faible activité MMP-2, une faible concentration de KGF et une concentration plasmatique basse de rétinol ont également été associées à une DBP plus sévère.

Sur le plan environnemental, la poursuite des recherches a montré que l'hyperoxie sur un poumon en développement entraîne une diminution de l'alvéolisation avec une augmentation de taille des alvéoles et une diminution de la surface alvéolaire par défaut de septation. De même, une ventilation mécanique trop agressive induit une inhibition de l'alvéolisation. Les infections bactériennes et virales en entraînant une réponse inflammatoire sont responsables d'anomalies du développement pulmonaire comme l'infection à *Adenovirus* et celle à *Ureaplasma spp.* qui ont été identifiées comme facteur de risque de DBP.

Lors d'une inflammation, la libération de certains facteurs de l'inflammation comme l'interleukine 6, l'interleukine 8, l'interleukine 1 β et le déséquilibre oxydants-anti-oxydants augmente également le risque de DBP. NF- κ B joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation, il régule l'expression génique des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et des molécules d'adhésion. On le retrouve augmenté dans les macrophages

alvéolaires des lavages bronchoalvéolaires de nourrissons prématurés ayant développé une DBP. Ainsi, il apparaît que l'activation de NF- κ B est au cœur du développement de l'inflammation pulmonaire et des lésions pulmonaires.

Ces facteurs peuvent être augmentés dès les premiers jours de vie en cas de chorioamniotite qui augmente également le risque de DBP.

L'administration de corticoïdes anténataux permet une diminution de ces processus inflammatoires des voies aériennes et permet une diminution des besoins ventilatoires et du risque de DBP. Cependant, ils sont également liés à une diminution de la septation (f).

L'apparition de nouvelles techniques a donc permis l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés. En effet, la ventilation mécanique moins agressive et limitée en faveur d'une ventilation non invasive à pression positive continue (CPAP), la corticothérapie anténatale et l'administration de surfactant exogène ont modifié la définition et les caractéristiques de la DBP.

1.2.3 Définition

La DBP se caractérise par un arrêt de croissance des alvéoles qui deviennent moins nombreuses et plus larges associées à une diminution des septations, de l'alvéolisation et de la vascularisation (1). Les lésions de fibrose et une prolifération des cellules interstitielles, témoignent d'anomalies de la réparation tissulaire après agression.

La DBP était initialement décrite comme la persistance de symptômes respiratoires avec anomalies radiologiques requérant une oxygénothérapie chez un nouveau-né au-delà de 28 jours de vie.

Les définitions ont progressivement évolué en même temps que les découvertes sur l'histopathologie de la DBP et il en existe plusieurs.

C'est ensuite Jobe en 2001 qui modernisa la définition en définissant la DBP comme toute oxygénodépendance pendant au moins 28 jours et dont les besoins en oxygène sont supérieurs ou égaux à 30% et/ou nécessitant une pression positive expiratoire jusqu'à 36 SA d'âge corrigé (1) (cf description partie 3.3).

1.3 L'azithromycine : de l'antibiothérapie à l'anti-inflammatoire

L'azithromycine est un antibiotique qui appartient à la famille des macrolides. Les principaux antibiotiques de cette classe sont l'azithromycine, la clarithromycine, la josamycine et l'érythromycine.

Les macrolides sont utilisés habituellement pour traiter les infections des voies respiratoires et des tissus mous secondaires à des bactéries Gram positifs telles que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* ainsi que les mycoplasmes, mycobactéries et la légionellose.

Pour effectuer leur action, les macrolides s'accumulent dans les leucocytes afin de rejoindre le lieu de l'infection.

Il a été démontré qu'un traitement à long terme avec l'érythromycine modifiait l'évolution clinique de la bronchiolite à la fin des années 1980 (m). Depuis lors, les macrolides se sont avérés avoir un grand nombre de propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices en plus de leur effet antimicrobien.

Les macrolides régulent négativement la réponse inflammatoire en inhibant les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6 et TNF- α et les facteurs de transcription inflammatoire comme NF- κ B. Ils permettent de diminuer la sécrétion de mucus des voies respiratoires et augmentent sa clairance. Les macrolides permettent également d'inhiber la formation du biofilm d'adhérence des bactéries.

Via leur effet immunomodulateur, ils diminuent la production de radicaux libres et inhibent l'activation des polynucléaires neutrophiles. De plus, les macrolides peuvent influencer l'activité des phagocytes en modifiant leurs diverses fonctions (chimiotaxie, phagocytose, explosion oxydative, destruction bactérienne et production de cytokines) (n).

Cependant, les effets anti-inflammatoires observés avec les macrolides restent modestes si on les compare aux effets anti-inflammatoires des corticoïdes.

L'azithromycine est un macrolide de nouvelle génération permettant moins d'effets secondaires et des propriétés anti-inflammatoires accrues par rapport à l'érythromycine.

Une étude *ex vivo* réalisée a démontré que l'azithromycine supprimait l'activation de NF- κ B dans les cellules d'aspirations trachéales de nourrissons prématurés ventilés ce qui permet une diminution de la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires dépendants de NF- κ B (o).

Les macrolides sont utilisés avec succès dans le traitement d'autres maladies pulmonaires inflammatoires chroniques notamment dans l'asthme sévère, la dilatation des bronches, la mucoviscidose ou encore la bronchiolite oblitérante post-transplantation.

Actuellement, peu de recommandations existent quant à la prise en charge des nourrissons dysplasiques bronchopulmonaires et encore moins sur l'utilisation de l'azithromycine dans ce cadre-là.

Depuis quelques années, l'utilisation de l'azithromycine tend à se diversifier dans certaines maladies respiratoires chroniques mais son utilisation dans la dysplasie bronchopulmonaire reste controversée et non soumise à des recommandations de sociétés savantes ou de la Haute Autorité de Santé.

1.4 Objectif principal de l'étude

L'objectif de cette étude est d'étudier les pratiques médicales sur l'utilisation de l'azithromycine dans la dysplasie bronchopulmonaire.

2 Thèse-article

2.1 Introduction

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est un problème majeur de santé publique. En effet avec l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés, qui devient plus précoce, son incidence est en augmentation (1). Elle est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et peut atteindre jusqu'à 67% des enfants (2). Il s'agit de la complication respiratoire la plus fréquente de la prématurité. Elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Elle affecte la survie et la qualité de vie des enfants.

La DBP se caractérise par un arrêt de croissance des alvéoles qui deviennent moins nombreuses et plus larges avec diminution des septations, de l'alvéolisation et de la vascularisation. Les définitions cliniques de la DBP ont évolué en même temps que les découvertes concernant son histopathologie. C'est ainsi que Jobe modernisa sa définition en 2001 en proposant une oxygénodépendance pendant au moins 28 jours associé à des besoins en oxygène $\geq 30\%$ et/ou pression positive expiratoire jusqu'à 36 SA d'âge corrigé. Plusieurs stades de sévérité sont définis en fonction du niveau de fraction inspirée en oxygène (FiO_2) à 28 jours de vie (3) : léger si le nouveau-né est en air ambiant à 36 semaines d'âge corrigé, modéré si la FiO_2 est entre 21 et 30% et sévère en cas de $FiO_2 > 30\%$ et/ou si un support ventilatoire par CPAP est encore nécessaire à 36 semaines d'âge corrigé. La physiopathologie de la DBP est encore imparfaitement connue mais il existe probablement une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux pré et post-nataux (4).

Les macrolides ont reçu une attention considérable en raison de leurs actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices. En effet, ils agissent en inhibant la réponse inflammatoire via les cytokines pro-inflammatoires et les radicaux libres (5).

Depuis quelques années, l'utilisation de l'azithromycine tend à se diversifier dans certaines maladies respiratoires chroniques mais son utilisation dans la dysplasie bronchopulmonaire reste controversée et non soumise à des recommandations de sociétés savantes ou de la Haute Autorité de Santé.

L'objectif de cette étude est d'évaluer à partir d'un questionnaire les pratiques médicales concernant l'utilisation de l'azithromycine dans la DBP.

2.2 Matériel et Méthodes

2.2.1 Schéma d'étude

Il s'agissait d'une enquête de pratique, descriptive, transversale et multicentrique comparant les réponses de médecins, via un questionnaire anonyme, à différents items dont des mises en situation concernant la prématurité, la dysplasie bronchopulmonaire selon la définition de Jobe et l'utilisation d'azithromycine.

Afin d'être le plus représentatif de la population de médecins s'occupant d'enfants dysplasiques bronchopulmonaires, le questionnaire était diffusé par mail via la Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP2A), la Société Française de Néonatalogie (SFN) et les réseaux « naître et devenir » régionaux qui suivent les nouveau-nés prématurés. Deux relances étaient effectuées à 1 et 3 mois de l'envoi initial.

2.2.2 Collecte des données

Le questionnaire élaboré à partir de « Google Forms » était composé de 21 questions à choix unique ou multiple avec possibilité de commentaires. Il était scindé en 3 parties (annexe 2) :

- Caractéristiques socio-démographiques du médecin répondeur (questions 1 à 7) : sexe, année de naissance, année de soutenance de thèse, formation complémentaire possible, ville et lieu d'exercice, implication dans le suivi de nouveau-nés dysplasiques bronchopulmonaires.

- Cas clinique (questions 8 à 16) : Nous avons réalisé un cas clinique mettant en situation les médecins lors de la prise en charge d'un prématuré de 25 SA. Les questions avaient pour but de définir la stratégie thérapeutique adoptée, en particulier concernant la prescription d'azithromycine, précocement en cas d'instabilité cardio-respiratoire à J16, puis en cas de difficultés de sevrage des lunettes à haut débit pour des lunettes nasales simples à 32 SA, et enfin lors de retour à domicile avec une oxygénothérapie aux lunettes nasales.

- Généralités (questions 17 à 21) : questions générales sur l'azithromycine : mécanismes d'action, utilisation dans d'autres pathologies respiratoires chroniques, situations théoriques de prescription dans la DBP.

Dans le but d'obtenir des questionnaires parfaitement remplis, il était obligatoire de répondre à chaque question pour passer à la suivante.

Les résultats du questionnaire étaient extraits sous la forme d'un tableau Excel. Aucune donnée de santé à caractère personnel n'était relevée. La confidentialité lors de l'enquête était préservée. Toutes les réponses étaient anonymes et renvoyées sur une adresse mail sécurisée dont l'accès était restreint aux investigateurs principaux. La réponse au questionnaire Google Forms valait acceptation et consentement à la participation à la recherche.

2.2.3 Analyse statistique

L'analyse des données se déroulait en deux temps :

- Tout d'abord, une analyse descriptive dont les résultats étaient exprimés sous forme d'effectifs et de pourcentages

- Puis, une analyse statistique complémentaire portant sur des comparaisons et réalisée avec le programme SigmaPlot. Le test statistique Chi-2 avec un niveau de significativité $p < 0,05$ était utilisé pour la comparaison des fréquences de variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, des tests paramétriques ou non-paramétriques usuels étaient utilisés en fonction de la distribution des données.

2.3 Résultats

2.3.1 Caractéristiques de la population interrogée

Au total, 81 réponses étaient obtenues provenant de 35 néonatalogues, 43 pneumopédiatres, 1 allergologue pédiatre, 1 neuropédiatre et 1 pédiatre généraliste. Le taux estimé de réponses était faible de l'ordre de 13% de la mailing liste de la SP2A et probablement moins pour la SFN et les réseaux Naitre et Devenir. Cependant la répartition géographique des médecins répondants

était homogène sur le territoire (figure 1) avec 30% des réponses provenant de Paris et Marseille. Les caractéristiques de la population sont regroupées dans le tableau 1. Il s'agissait d'une population majoritairement féminine (sex ratio 0.4) ayant obtenu sa thèse d'exercice 12 ans plus tôt en moyenne (extrêmes de 6 à 19 ans). Les structures d'exercice étaient très majoritairement hospitalières. La grande majorité des médecins répondants suivait des enfants porteurs de DBP (n=76, 94%).

2.3.2 Analyse du cas clinique

Les réponses au cas clinique permettaient de noter que les prescripteurs d'azithromycine étaient tout à fait minoritaires chez un prématuré de 25SA porteur de DBP : 2% (n=2) lors de persistance à J16 d'un support ventilatoire avec FiO₂ entre 35 et 45%, 5% (n=4) lors de difficulté de sevrage de l'oxygénothérapie délivrée par lunettes nasales simples à 37SA, et 2% (n=2) lors de sortie à domicile sous oxygène. Les prescriptions les plus fréquentes dans ces situations étaient les corticoïdes par différentes voies d'administration : intraveineuse (9%, 9%, 0% dans chacune des 3 situations respectives), orale (6%, 14%, 10%) ou inhalée (5%, 15%, 25%). A la sortie vers le domicile, c'était l'absence de traitement qui prédominait (38%, n=31). Aucune différence de prescription n'était notée selon la spécialisation ou l'année de thèse.

2.3.3 Analyse des connaissances et prescriptions ou non prescriptions d'azithromycine

L'action anti-inflammatoire de l'azithromycine était connue de 95% des répondants, 5% décrivant également un effet sur la réparation bronchique et 5% sur la réparation alvéolaire. Près de la moitié (49%) rapportait également une action anti-infectieuse en cas de prise prolongée. L'effet sur la croissance pulmonaire revenait dans 4% des réponses.

En dehors de la DBP, l'azithromycine était utilisée dans d'autres pathologies comme dans les dilatations de bronches (53%), la mucoviscidose (38%), l'asthme sévère (38%), et la bronchiolite oblitérante (32%).

Dans la DBP, 96% (n=78) des pédiatres interrogés déclaraient ne pas avoir pour habitude de prescrire ce traitement. Les raisons évoquées, quelle que soit la spécialité, étaient l'absence de recommandation (67%), des connaissances insuffisantes sur la molécule (57%) et une peur des

résistances microbiologiques induites (11%). Les autres causes citées étaient l'absence d'étude de l'azithromycine dans la DBP et les effets indésirables possibles.

Pour les médecins ayant pour habitude de prescrire de l'azithromycine, l'indication principale était une prématurité avant 28 SA.

En reposant la question théorique d'une prescription possible d'azithromycine en cas de DBP, que le médecin interrogé ait été ou non prescripteur dans le cas clinique, 72% déclaraient toujours ne jamais prescrire d'azithromycine. Pour les autres, les indications qu'ils pensaient possibles étaient la DBP sévère (67%) et la poursuite d'une oxygénodépendance à la sortie de néonatalogie (29%). Aucune différence d'âge, d'année de soutenance de thèse et de sexe n'était mise en évidence entre prescripteurs et non prescripteurs. En revanche, il existait une différence statistiquement significative de prescription d'azithromycine dans la DBP entre les pneumopédiatres et les néonatalogues (33% vs 11%, $p=0,035$).

La majorité des prescripteurs potentiels utilisait la posologie d'une dose-poids 3 fois par semaine répartie équitablement dans la semaine ($n=22/24$, 91.6%).

Le moment de l'instauration et de l'arrêt du traitement ainsi que la façon d'arrêter l'azithromycine étaient débattus. 14% l'instauraient après 36 SA devant les difficultés de sevrage en oxygène. Une proportion identique le débutait après 36 SA en cas de dysplasie bronchopulmonaire sévère. Seulement 2% débutaient l'azithromycine à 28 jours de vie lorsque la définition de dysplasie bronchopulmonaire était validée. La durée du traitement était difficile à déterminer, avec un arrêt brutal dans la majorité des cas (56%, $n=45$) (Tableau 3).

2.4 Discussion

Notre étude avait pour but d'évaluer les pratiques médicales de l'utilisation de l'azithromycine dans la dysplasie bronchopulmonaire. Même si l'action anti-inflammatoire de l'azithromycine dans les pathologies respiratoires chroniques était largement connue des médecins interrogés, cette étude par questionnaire montre un faible taux déclaré de prescription, tant en néonatalogie qu'en pneumologie pédiatrique, chez l'enfant né prématurément et porteur de DBP. Les motifs invoqués de non prescription sont l'absence d'études et de recommandation officielle, ainsi que la peur des effets secondaires. Par contre, les indications apparaissant comme les plus

pertinentes seraient la DBP sévère ou la difficulté de sevrage en oxygène à la sortie de néonatalogie.

L'action anti-inflammatoire des macrolides, dont l'azithromycine est un des représentants les plus utilisés dans l'indication non anti-infectieuse, est liée à une inhibition des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6 et TNF- α et des facteurs de transcription inflammatoire comme NF- κ B. Les macrolides permettent de diminuer la sécrétion de mucus des voies respiratoires et d'augmenter sa clairance. Ils inhibent la formation du biofilm d'adhérence des bactéries. Ils ont également un effet immunomodulateur en diminuant la production de radicaux libres et en inhibant l'activation des polynucléaires neutrophiles. De plus, les macrolides peuvent influencer l'activité des phagocytes en modifiant leurs diverses fonctions (chimiotactisme, phagocytose, explosion oxydative, destruction bactérienne et production de cytokines) (6). Par contre, une infime proportion des médecins interrogés connaissaient l'intérêt de l'azithromycine sur la réparation bronchique et sur la croissance pulmonaire, 5% pensant à tort que celle-ci avait aussi un effet sur la réparation alvéolaire. En raison des différents effets décrits, l'azithromycine, au long cours et à doses faibles, a d'abord été utilisée dans la mucoviscidose, entraînant une diminution du nombre d'infections respiratoires et de recours aux cures antibiotiques au moins la première année de traitement (7). Ce traitement est actuellement recommandé dans les formes classiques de mucoviscidose à partir de l'âge de 6 ans quel que soit le statut bactériologique (PNDS 2021). Par analogie, les prescriptions d'azithromycine au long cours ont été étendues à d'autres pathologies respiratoires chroniques telles que les dilatations de bronche hors mucoviscidose où une diminution de la fréquence des exacerbations et du volume des expectorations a été rapportée (8,9). Les prescriptions s'étendent maintenant à la BPCO, la fibrose pulmonaire, l'asthme sévère, la bronchiolite oblitérante post-transplantation ou post-infectieuse avec des niveaux de preuve plus ou moins importants (10–13). Concernant la DBP, peu de recommandations existent globalement quant à la prise en charge des nourrissons atteints de cette pathologie et encore moins quant à l'utilisation de l'azithromycine dans ce cadre.

Notre étude montre que la prescription d'azithromycine est anecdotique lors de DBP avérée et ce quel que soit son stade évolutif. Cette opinion ne reflète bien sûr que le panel de professionnels interrogés qui correspond à environ 10% de l'ensemble des néonatalogues et pneumopédiatres. Cependant, même si ce chiffre peut paraître faible, ceux ayant participé à l'enquête étaient impliqués dans la prise en charge d'enfants atteints de DBP, avaient des lieux

d'exercice variés, mais représentatifs de l'ensemble des lieux de prise en charge de ces patients, étaient équitablement répartis sur l'ensemble du territoire, et étaient majoritairement des femmes. Il semble probable que les réponses obtenues représentent la prise en charge d'un service et non uniquement de la personne répondante. Au vu de ces éléments, notre population paraît représentative de la population pédiatrique en charge, hors réanimation, de la DBP. Une très grande majorité des pédiatres interrogés (96%) ne prescrivent jamais d'azithromycine dans la DBP en raison de l'absence de recommandation, de niveau de preuve d'efficacité, la possible modification de la sensibilité des germes aux macrolides, et la peur des effets latéraux. Pour ceux qui se déclaraient prescripteurs la meilleure indication concernait tous les prématurés < 28SA. De façon plus générale, lorsque l'ensemble du panel, prescripteurs avoués ou non, réfléchissait aux indications possibles de l'azithromycine au long cours dans la DBP, 72% continuaient à ne jamais en prescrire, tandis que les autres proposaient un traitement soit à 36SA soit après la sortie à domicile en cas de DBP sévère ou de difficulté de sevrage de l'oxygène. Si les doses d'azithromycine et les modalités d'administration étaient globalement connues de tous, la durée et les modalités d'arrêt du traitement étaient bien moins claires.

Notre cas clinique questionnait sur la prise en charge d'un enfant porteur d'une DBP diagnostiquée. A notre connaissance aucune étude n'est actuellement publiée sur l'efficacité de l'azithromycine au long cours dans cette indication précise. Seul un essai randomisé contrôlé en double aveugle versus placebo est actuellement en cours chez des enfants âgés de 6 mois à 6 ans présentant une pathologie respiratoire chronique en lien avec une DBP (14). L'objectif principal est, au bout de 3 à 6 mois d'azithromycine, d'évaluer le nombre de visites médicales non programmées et les objectifs secondaires d'évaluer le nombre d'effets secondaires, le coût lié aux événements respiratoires aigus, la réduction sur le long terme des symptômes respiratoires, l'évolution des résistances des voies aériennes et du taux de cytokines. Même si « intuitivement » la DBP sévère ou l'oxygénodépendance pourraient être de possibles indications de traitement au long cours en période néonatale, celles-ci méritent d'être validées. La littérature est un peu plus abondante sur l'utilisation de l'azithromycine, plutôt administrée cette fois par voie intra-veineuse, pour prévenir la survenue de DBP chez le grand prématuré (15). Les études sont parfois contradictoires mais la majorité d'entre elles semblent prouver une action anti-inflammatoire positive de l'azithromycine (16,17). Ainsi, lors de ventilation mécanique liée à la prématurité, une diminution des taux sériques d'IL-2 et IL-8 est observée, avec réduction du nombre de décès et de l'oxygénodépendance à 28 jours (18). Dans une autre étude où 108 enfants nés à moins de 32SA recevaient systématiquement à partir de J7 de

l'azithromycine per os (10 mg/kg/j 1 semaine puis 5 mg/kg/j 1 semaine), le taux de DBP à J28 était de 25% dans le groupe traité versus 43% dans le groupe placebo (19) L'effet de l'azithromycine serait plus probant lors d'infection à Ureaplasma (17). En dernier lieu une crainte exprimée par les pédiatres interrogés concernant la prise d'azithromycine au long cours était celle des effets latéraux. Les études de tolérance sont globalement rassurantes en pédiatrie. L'allongement du QT n'a été observé que chez l'adulte, mais il est recommandé de réaliser systématiquement un ECG avant de débiter le traitement. Un QT > 450 ms contre-indique son utilisation. Les autres effets secondaires possibles sont une oto-toxicité qui est dose-dépendante, des troubles digestifs, et des modifications microbiologiques telles qu'une augmentation variable du taux de résistance des germes aux macrolides ou une augmentation débattue du risque d'infection à mycobactérie non tuberculeuse. De façon plus spécifique, chez le prématuré une dose unique intraveineuse d'azithromycine n'induit pas d'effets secondaires (20). Une méta-analyse incluant 473 nouveau-nés traités par azithromycine, quelle que soit l'indication ou la voie d'administration, rapporte des effets secondaires, uniquement digestifs, dans près de 20% des cas (21).

2.5 Conclusion

La DBP est une pathologie fréquente de la prématurité qui présente de nombreuses analogies avec d'autres maladies respiratoires chroniques de l'enfant. Les données actuelles sur l'utilisation au long cours de l'azithromycine sont très parcellaires, tant en préventif de la DBP qu'en curatif. Notre étude confirme la rareté de prescription de ce traitement lors de diagnostic de DBP auprès d'un panel de néonatalogues et pneumopédiatres, habitués à prendre en charge cette pathologie. Des études complémentaires sont requises avant de pouvoir recommander une quelconque utilisation de l'azithromycine dans cette indication.

Références de la thèse-article :

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 8 sept 2015;314(10):1039-51.
2. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T, Group* TNEPS. Bronchopulmonary dysplasia – prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2011;100(1):53-8.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2001;163(7):1723-9.
4. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 20 févr 2018;16:36.
5. Min JY, Jang YJ. Macrolide Therapy in Respiratory Viral Infections. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:649570.
6. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: a pilot study. *Respir Res*. déc 2007;8(1):41.
7. Samson C, Tamalet A, Thien HV, Taytard J, Perisson C, Nathan N, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 1 août 2016;117:1-6.
8. El Boustany P, Gachelin E, Colomban C, Cernoia J, Sudour P, Carsin A, et al. A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(4):487-96.
9. wpmaster2. Azithromycine dans la dilatation des bronches : un max de VEMS [Internet]. Société de Pneumologie de Langue Française. 2010 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://splf.fr/azithromycine-dans-la-dilatation-des-bronches-un-max-de-vems/>
10. Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Iyer VK, Gautam H, et al. Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial. *CHEST*. 1 juin 2022;161(6):1456-64.
11. Gan CTJ, Ward C, Meachery G, Lordan JL, Fisher AJ, Corris PA. Long-term effect of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 15 oct 2019;6(1):e000465.
12. Macaluso C, Furcada JM, Alzaher O, Chaube R, Chua F, Wells AU, et al. The potential impact of azithromycin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J [Internet]*. 1 févr 2019 [cité 9 sept 2022];53(2). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1800628>
13. Plusa T. Azithromycin in the treatment of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 26 févr 2020;48(283):65-8.

14. Mosquera RA, Gomez-Rubio AM, Harris T, Yadav A, McBeth K, Gonzales T, et al. Anti-inflammatory effect of prophylactic macrolides on children with chronic lung disease: a protocol for a double-blinded randomised controlled trial. *BMJ Open*. 16 2016;6(9):e012060.
15. Lau TMM, Lowe J, Pickles T, Hood K, Kotecha S, Gillespie D. AZTEC—azithromycin therapy for prevention of chronic lung disease of prematurity: a statistical analysis plan for clinical outcomes. *Trials*. 23 août 2022;23:704.
16. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2014;106(4):337-47.
17. Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. mai 2021;56(5):957-66.
18. Nunes CR, Procianoy RS, Corso AL, Silveira RC. Use of Azithromycin for the Prevention of Lung Injury in Mechanically Ventilated Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2020;117(4):522-8.
19. GHAREHBAGHI M, PEIROVIFAR A, GHOJAZADEH M, MAHALLEI M. Efficacy of azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Turk J Med Sci*. 1 janv 2012;42(6):1070-5.
20. Hassan HE, Othman AA, Eddington ND, Duffy L, Xiao L, Waites KB, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Biologic Effects of Azithromycin in Extremely Preterm Infants at Risk for Ureaplasma Colonization and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Pharmacol*. sept 2011;51(9):1264-75.
21. Smith C, Egunsola O, Choonara I, Kotecha S, Jacqz-Aigrain E, Sammons H. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open*. 9 déc 2015;5(12):e008194.

Figure 1 : Carte de localisation des répondeurs

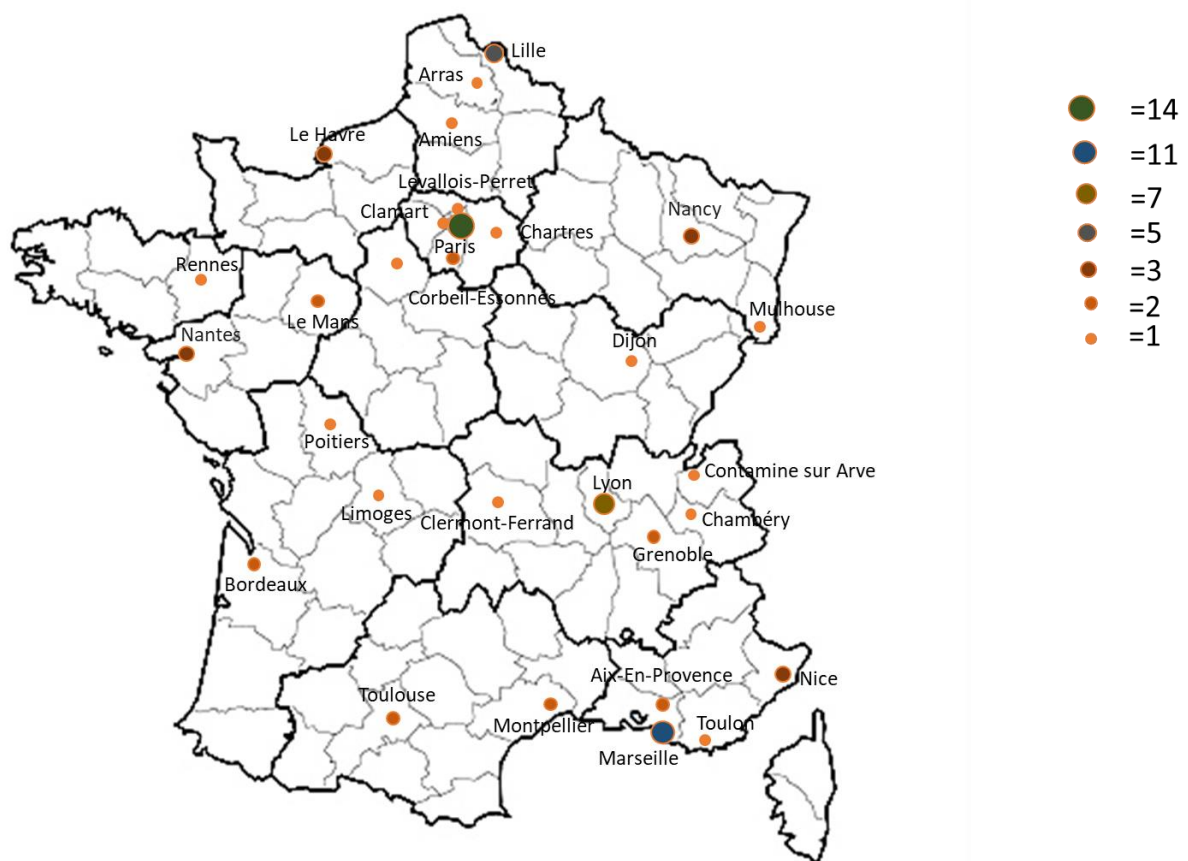


Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Effectifs
Age (ans), Moyenne \pm déviation standard	43 \pm 9
Genre, N (%)	
Féminin	58 (72)
Masculin	23 (28)
Année de soutenance de thèse, médiane [intervalle interquartile]	2009 [2002 - 2015]
Formation complémentaire, N (%)	
Pneumopédiatre	43 (53)
Néonatalogue	35 (43)
Autre	3 (4)
Structure d'exercice, N (%)	
Maternité de niveau 3	41 (42,7)
Maternité de niveau 2	7 (7,3)
Service de pneumopédiatrie	20 (20,8)
Service de pédiatrie générale en CHU	7 (7,3)
Service de pédiatrie générale en CHG	8 (8,3)
Libéral	9 (9,3)
Autre	4 (4,2)
Suivi de nouveau-nés dysplasiques bronchopulmonaires, N (%)	
Oui	76 (94)
Non	5 (6)

Tableau 2 : Analyse descriptive des prescriptions lors d'une instabilité cardio-respiratoire, de difficulté de sevrage en oxygène et en cas de sortie de néonatalogie avec de l'oxygène

	Réponses		
	N (% de praticiens)		
	Instabilité cardio-respiratoire	Difficulté sevrage O ₂	Sortie avec O ₂
Nébulisations de β_2 -mimétiques de courte durée d'action	5 (6)	6 (7)	5 (6)
Nébulisations d'ipratropium	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Nébulisations de corticostéroïdes	17 (21)	28 (35)	25 (31)
β_2 -mimétiques de courte durée d'action en bouffée	1 (1)	2 (2)	7 (9)
Corticoïdes inhalés en bouffée	4 (5)	12 (15)	20 (25)
Corticostéroïdes en bolus intraveineux	7 (9)	7 (9)	/
Corticoïdes oraux	5 (6)	11 (14)	0 (0)
Diurétiques	23 (28)	13 (16)	8 (10)
Azithromycine	2 (2)	4 (5)	2 (2)
Aucun	36 (44)	18 (22)	31 (38)

Tableau 3 : Analyse descriptive sur l'arrêt de l'azithromycine

	Nombre de réponses N (% de praticiens)
Quand arrêter l'azithromycine?	
A l'arrêt de l'oxygène	26 (32)
A 6 mois	11 (14)
Entre 6 et 12 mois	6 (7)
Dans la deuxième année de vie	4 (5)
Après 2 ans	3 (4)
Je ne prescris pas d'azithromycine	21 (26)
Autre	10 (12)
Comment arrêter l'azithromycine?	
J'organise une décroissance progressive en donnant des demi-doses	2 (2)
J'organise une décroissance en diminuant le nombre de prise par semaine	5 (6)
J'arrête brutalement	45 (56)
Autre	29 (36)

3 Conclusion

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est un problème majeur de santé publique avec une prise en charge des nouveau-nés prématurés de plus en plus précoce. Il s'agit de la complication respiratoire la plus fréquente de la prématurité. Elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité.

Les macrolides possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices allant au-delà de leur activité antibactérienne en régulant négativement la cascade inflammatoire et en atténuant la production excessive de cytokines.

A partir de cette base théorique et de preuves d'efficacité obtenues dans d'autres maladies respiratoires chroniques (asthme sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose ou encore bronchiolite oblitérante post-transplantation), les macrolides peuvent être considérés comme une option de traitement prometteuse de la DBP.

Cependant, son utilisation dans la DBP reste controversée et non soumise à des recommandations de sociétés savantes ou de la Haute Autorité de Santé.

De façon à analyser l'attitude de pédiatres prenant en charge les enfants atteints de DBP vis-à-vis de la prescription d'azithromycine, nous avons proposé un questionnaire et un cas clinique d'un enfant né prématurément et porteur d'une DBP oxygène-dépendante aux professionnels inscrits au mailing de la SP2A, de la SFN et du réseau Naitre et Devenir. A partir des 81 réponses obtenues, nous avons pu montrer que l'action anti-inflammatoire de l'azithromycine dans les pathologies respiratoires chroniques était largement connue des médecins interrogés, mais que le taux déclaré de prescription d'azithromycine, tant en néonatalogie qu'en pneumologie pédiatrique, chez l'enfant né prématurément et porteur de DBP, était tout à fait anecdotique (moins de 5% de prescripteurs). Les motifs invoqués de non prescription étaient l'absence d'études et de recommandation officielle, ainsi que la peur des effets secondaires. Par contre, les indications retenues comme étant probablement les plus pertinentes pour les prescripteurs et non-prescripteurs, apparaissaient être la DBP sévère ou la difficulté de sevrage en oxygène à la sortie de néonatalogie.

Une mise au point à partir de la littérature récente sur la place de l'azithromycine dans la DBP conforte l'attitude des professionnels interrogés avec 1 seule étude en cours retrouvée concernant le traitement par macrolides au long cours de la DBP avérée et symptomatique.

Quelques autres études semblent indiquer un intérêt de l'azithromycine prophylactique chez le grand prématuré dans la survenue de DBP.

Cette thèse fait donc un état des lieux de la prescription d'azithromycine dans les pathologies respiratoires chroniques de l'enfant et plus particulièrement dans la DBP. Dans l'avenir, il serait intéressant de réaliser une étude prospective afin d'étudier l'effet anti-inflammatoire de l'azithromycine dans la DBP et ainsi augmenter l'arsenal thérapeutique pour améliorer la prise en charge des nouveau-nés prématurés.

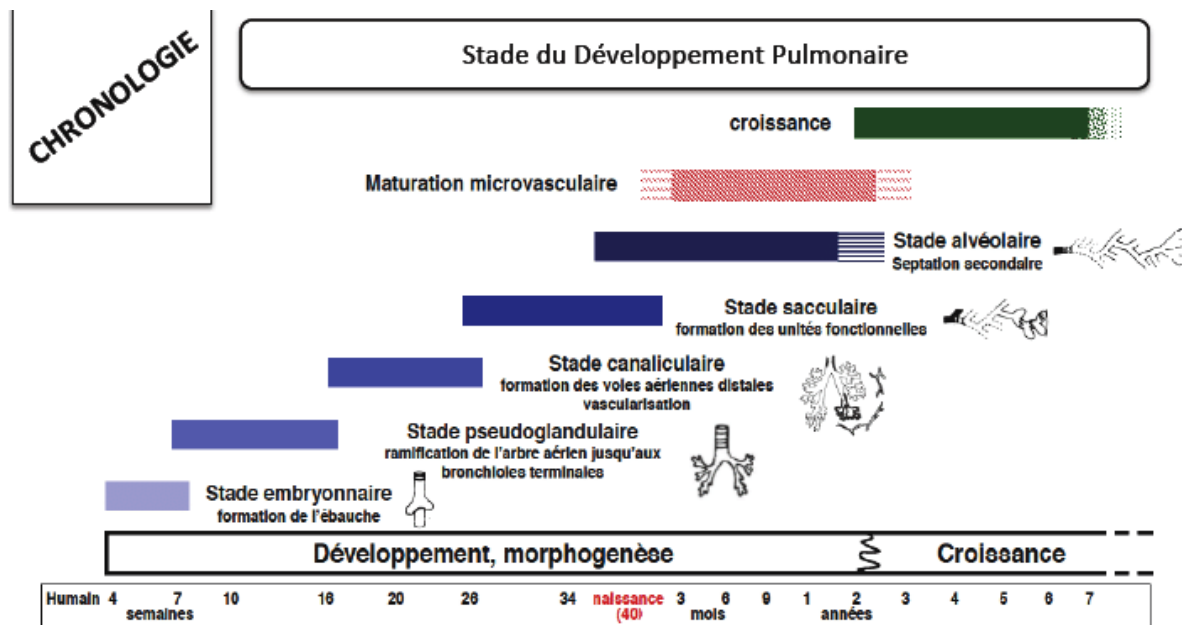
4 Autres références

- a. Naissances prématurées. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-brith>
- b. Torchin H, Ancel PY. Epidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2016;45(10):1213-30.
- c. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 1 mai 2014;128(5):399-403
- d. Ancel PY, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing group. Survival and Morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011 : results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA pediatr.* 1 mars 2015 ;169(3) :230-8
- e. Farstad T, Bratlid D, Medbo S, Markestad T, group TNEPS. Bronchopulmonary dysplasia – prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr.* 2011;100(1):53-8
- f. Revue des maladies respiratoires. <https://www.rev-mal-respir.com/article/143548/article/developpement-alveolaire-normal-et-pathologique>
- g. Angot F. Prise en charge d'une population d'enfants prématurés âgés de moins de 32 SA dans un service de néonatalogie de type III : études des pratiques et identifications de facteurs associés à l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire
- h. Zupan V, Lacaze-Masmonteil T. Le surfactant pulmonaire : de la physiopathologie à la thérapeutique *Médecine/sciences* 1993;9:277-87
- i. Husain AN, Siddiqui NH, Strocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* 1 juill 1998;29(7):710-7
- j. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med.* 16 fevr 1967;267(7):357-68
- k. O'broodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. *Am rev Respir Dis.* Sept 1985;132(3):694-709
- l. Jobe AH, Brancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Med.* 1 juin 2001;163(7):1723-9
- m. Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators inflamm.* 2012;2012:649570

- n. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res.* Dec 2007;8(1):41
- o. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, Nakhla T, Farhath S, Stahl GE et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res.* Oct 2007;62(4):483-8

5 Annexes

5.1 Annexe 1 - Stades du développement pulmonaire



5.2 Annexe 2 - Questionnaire

I. QUESTIONS GENERALES

- 1) Vous êtes ?
 - a. Une femme
 - b. Un homme
- 2) Quelle est votre année de naissance ?
- 3) En quelle année avez-vous soutenu votre thèse ?
- 4) Dans quelle ville exercez-vous ?
- 5) Avez-vous une formation complémentaire ?
 - a. Néonatalogue
 - b. Pneumopédiatre
 - c. Autre (précisez)
- 6) Dans quelle structure exercez-vous ?
 - a. Maternité de niveau 3
 - b. Maternité de niveau 2b
 - c. Maternité de niveau 2a
 - d. Maternité de niveau 1
 - e. Service de pneumologie pédiatrique
 - f. Service de pédiatrie générale en CHU
 - g. Service de pédiatrie générale en CHG
 - h. En ville
 - i. Autre (préciser)
- 7) Suivez-vous des nouveau-nés dysplasiques bronchopulmonaires ?
 - a. Oui
 - b. Non

II. CAS CLINIQUE :

Léo est né prématurément à 25 SA sur suspicion de chorioamniotite. A la naissance, il pèse 650g.

En salle de naissance, il présente une détresse respiratoire néonatale immédiate nécessitant une intubation naso-trachéale et 2 instillations de surfactant.

Il est sevré de la ventilation mécanique à J16 permettant un passage en CPAP mais il persiste de nombreux événements cardio-respiratoires sous CPAP avec des FiO₂ entre 35 et 45%. Son échographie cardiaque est normale et l'auscultation retrouve des crépitations diffus.

- 8) Que prescrivez-vous à ce moment-là devant l'instabilité cardio-respiratoire ?
- Des nébulisations de β_2 -mimétiques de courte durée d'action
 - Des nébulisations d'ipratropium
 - Des nébulisations de corticostéroïdes
 - Des β_2 -mimétiques de courte durée d'action en bouffée
 - Des corticoïdes inhalés en bouffée
 - Des corticostéroïdes en bolus intraveineux
 - Des corticoïdes oraux
 - Des diurétiques
 - De l'azithromycine
 - Aucun
 - Autre (précisez)

Léo ne présente pas d'autre complication de la prématurité, il sort de réanimation pour le service de néonatalogie à 32 SA.

Il nécessite un support par pression positive de type lunettes à haut débit avec une FiO₂ entre 30 et 35%.

Après de multiples échecs de sevrage, il est décidé de switcher pour des lunettes simples d'O₂ à 37 SA avec débit variable entre 0,1 et 0,5 L/min.

Le sevrage des lunettes simples est infructueux avec désaturations immédiates pendant son séjour dans le service de néonatalogie.

- 9) Que prescrivez-vous à ce moment-là afin de favoriser le sevrage ?
- Des nébulisations de β_2 -mimétiques de courte durée d'action
 - Des nébulisations d'ipratropium
 - Des nébulisations de corticostéroïdes
 - Des β_2 -mimétiques de courte durée d'action en bouffée
 - Des corticoïdes inhalés en bouffée
 - Des corticostéroïdes en bolus intraveineux
 - Des corticoïdes oraux
 - Des diurétiques
 - De l'azithromycine
 - Aucun
 - Autre (précisez)

Finalement, vous organisez la sortie de Léo à domicile avec de l'oxygène en lunettes simples.

- 10) Que prescrivez-vous pour la sortie ?
- Des nébulisations de β_2 -mimétiques de courte durée d'action
 - Des nébulisations d'ipratropium
 - Des nébulisations de corticostéroïdes
 - Des β_2 -mimétiques de courte durée d'action en bouffée

- e. Des corticoïdes inhalés en bouffée
- f. Des corticoïdes oraux
- g. Des diurétiques
- h. De l'azithromycine
- i. Aucun
- j. Autre (précisez)

- 11) En cas de prescription d'azithromycine, à quel moment pensez-vous que le traitement soit le plus intéressant à débiter ?
- a. Je débiter le traitement à J28, lorsque la définition de dysplasie bronchopulmonaire est présente
 - b. Je débiter le traitement après 36 SA devant les difficultés de sevrage d'oxygène
 - c. Je débiter le traitement après 36 SA devant la gravité de la dysplasie bronchopulmonaire
 - d. Je débiter le traitement à la sortie de néonatalogie
 - e. Je débiter le traitement à distance de la sortie devant la persistance de l'oxygénodépendance à domicile
 - f. Je ne prescris pas d'azithromycine
 - g. Autre (précisez)
- 12) Le diagnostic de dysplasie bronchopulmonaire est posé. A quelle dose prescrivez-vous l'azithromycine ?
- a. 1 dose-poids tous les jours
 - b. 1 dose-poids 5 jours sur 7
 - c. 1 dose-poids 3 fois par semaine répartie équitablement dans la semaine
 - d. 1 dose-poids 3 fois par semaine 3 jours de suite
 - e. Je ne prescris pas d'azithromycine
 - f. Autre (précisez)
- 13) En cas de non-prescription d'azithromycine, pourquoi ne le prescrivez-vous pas ?
- a. Absence de recommandation
 - b. Connaissance de l'azithromycine dans cette pathologie insuffisante
 - c. Peur des résistances antibiotiques
 - d. Autre (précisez)

Enfin Léo sort sous nébulisations de budésonide 2 fois par jour, salbutamol en bouffées si besoin et azithromycine 1 dose-poids 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi).

Vous le revoyez en consultation à 6 mois : il se porte à merveille et n'a plus besoin d'oxygène depuis l'âge de 4 mois.

- 14) A quel moment arrêtez-vous l'azithromycine ?
- A l'arrêt de l'oxygène
 - A 6 mois
 - Entre 6 et 12 mois
 - Dans la deuxième année de vie
 - Après 2 ans
 - Autre (précisez)
- 15) Comment prévoyez-vous l'arrêt de l'azithromycine ?
- J'organise une décroissance progressive en donnant des demi-doses
 - J'organise une décroissance en diminuant le nombre de prise par semaine
 - J'arrête brutalement
 - Autre (précisez)
- 16) Comment organisez-vous le suivi initialement ?
- Tous les mois
 - Tous les 3 mois
 - Tous les 6 mois
 - Tous les ans
 - Suivi non nécessaire

III. QUELQUES GENERALITES POUR FINIR :

- 17) Selon vous, parmi les mécanismes d'action suivants, lesquels concernent l'azithromycine donné au long cours dans les pathologies respiratoires chroniques ?
- Réparateur bronchique
 - Réparateur alvéolaire
 - Anti-inflammatoire
 - Bronchodilatateur
 - Anti-infectieux
 - Effet sur la croissance pulmonaire
- 18) Avez-vous pour habitude de prescrire de l'azithromycine pour d'autres pathologies respiratoires chroniques ? Si oui dans la/lesquelle(s) ?
- Non
 - Dilatation des bronches
 - Mucoviscidose
 - Bronchiolite oblitérante
 - Asthme sévère
 - Autres (précisez)

- 19) Avez-vous pour habitude de prescrire de l'azithromycine dans les dysplasies bronchopulmonaires ?
- Oui
 - Non
- 20) Le prescrivez-vous pour tous les prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire ?
- Oui, tous les < 28 SA uniquement
 - Oui, tous les < 32 SA
 - Oui, tous les nouveau-nés prématurés
 - Aucun
- 21) Dans quel cas prescrivez-vous de l'azithromycine dans la dysplasie bronchopulmonaire ?
- Pour tous les prématurés oxygénodépendants à 28 jours de vie
 - Pour tous les prématurés encore oxygénodépendants à la sortie de néonatalogie
 - Pour les dysplasiques bronchopulmonaires léger
 - Pour les dysplasiques bronchopulmonaires modérée
 - Pour les dysplasiques bronchopulmonaires sévère
 - En préventif pour tous prématurés avec un poids de naissance inférieur à 1 kg quelques soit leur statut vis-à-vis de l'oxygène
 - Je ne prescris jamais d'azithromycine dans la dysplasie bronchopulmonaire
 - Autre (précisez)

6 Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Objectif : La dysplasie bronchopulmonaire est un problème majeur de santé publique. En effet avec l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés et une prise en charge à un âge de plus en plus précoce son incidence est en augmentation. Elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Elle affecte la survie et la qualité de vie des enfants. Les macrolides ont reçu une attention considérable en raison de leurs actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices. L'utilisation de l'azithromycine tend à se diversifier dans certaines maladies respiratoires chroniques mais son utilisation dans la dysplasie bronchopulmonaire reste controversée et non soumise à des recommandations de sociétés savantes ou de la Haute Autorité de Santé. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer les pratiques médicales concernant l'utilisation de l'azithromycine dans la DBP.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une enquête de pratique, descriptive, transversale et multicentrique comparant les réponses de médecins, via un questionnaire anonyme, à différents items dont un cas clinique concernant la prématurité, la dysplasie bronchopulmonaire et l'utilisation d'azithromycine. Le test statistique Chi-Square avec un niveau de significativité $p < 0,05$ était utilisé pour la comparaison des fréquences de variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, des tests paramétriques ou non-paramétriques usuels étaient utilisés en fonction de la distribution des données.

Résultats : Nous avons obtenu 81 réponses entre le 27/05/2021 et le 31/01/2022. Parmi les réponses, moins de 5% des médecins choisissaient de prescrire de l'azithromycine dans le cas clinique. L'action anti-inflammatoire de l'azithromycine était bien connue. En cas de prescription hypothétique, les meilleures indications retenues seraient la persistance d'une oxygénodépendance à la sortie de néonatalogie et la DBP sévère. La posologie proposée est celle habituellement utilisée dans les pathologies respiratoires chroniques, mais les modalités d'arrêt restaient débattues. Les causes entraînant une réticence de prescription chez les non prescripteurs étaient l'absence de recommandation (67%), le manque de connaissance (57%) et la peur des résistances (11%).

Conclusion : L'indication et les modalités de prescription de l'azithromycine dans la DBP sont discutées et non soumises à des recommandations d'utilisation. Des études prospectives sont nécessaires pour préciser sa place.

Mots clés : prématurité, dysplasie bronchopulmonaire (DBP), azithromycine, pneumopédiatre, néonatalogue