



**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 :**

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

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	Pr. Georges LEONETTI
<b>Vice-Doyen aux affaires générales</b>	:	Pr. Patrick DESSI
<b>Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller</b>	:	Pr. Philippe BERBIS
<b>Assesseurs :</b>		
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
<b>DU/DIU</b>	:	Pr. Véronique VITTON
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	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 <sup>er</sup> cycle	:	Madame Estelle BOISSIER
2 <sup>ème</sup> cycle	:	Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA READAPTATION

Directeur	:	Monsieur Philippe SAUVAGEON
Chargés de mission		
Masso- kinésithérapie 1 <sup>er</sup> cycle	:	Madame Béatrice CAORS
Masso-kinésithérapie 2 <sup>ème</sup> 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	VIALETES 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. RADDI (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 ZAINEH 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**

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

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*  
ROCHWERGER 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)  
HOUVENAEHEL 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*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

#### **THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 480**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (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<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> SA et enfin la moyenne prématurité ou prématurité tardive lorsque la naissance survient après 32 SA. La limite de viabilité est un terme  $\geq 22$  SA ou un poids  $\geq 500$  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'entérococolite 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<sup>ème</sup> jour de gestation pour se poursuivre encore plusieurs années après la naissance (annexe 1).

Le stade embryonnaire s'étend de la 4<sup>ème</sup> à la 7<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour, le bourgeon pulmonaire se divise en deux.

Le stade pseudo-glandulaire se déroule entre la 5<sup>ème</sup> semaine et la 17<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> semaine. Le cartilage et les muscles lisses de la paroi bronchique se forment autour de la 10<sup>ème</sup> semaine. Les pneumocytes II commencent à apparaître.

Le stade canaliculaire se produit de la 16<sup>ème</sup> semaine à la 26<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> à la 36<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> et dernier stade est le stade alvéolaire qui se déroule de la 36<sup>ème</sup> 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 $\beta$  et le déséquilibre oxydants-anti-oxydants augmente également le risque de DBP. NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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- $\alpha$  et les facteurs de transcription inflammatoire comme NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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 FiO<sub>2</sub> 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- $\alpha$  et des facteurs de transcription inflammatoire comme NF- $\kappa$ 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

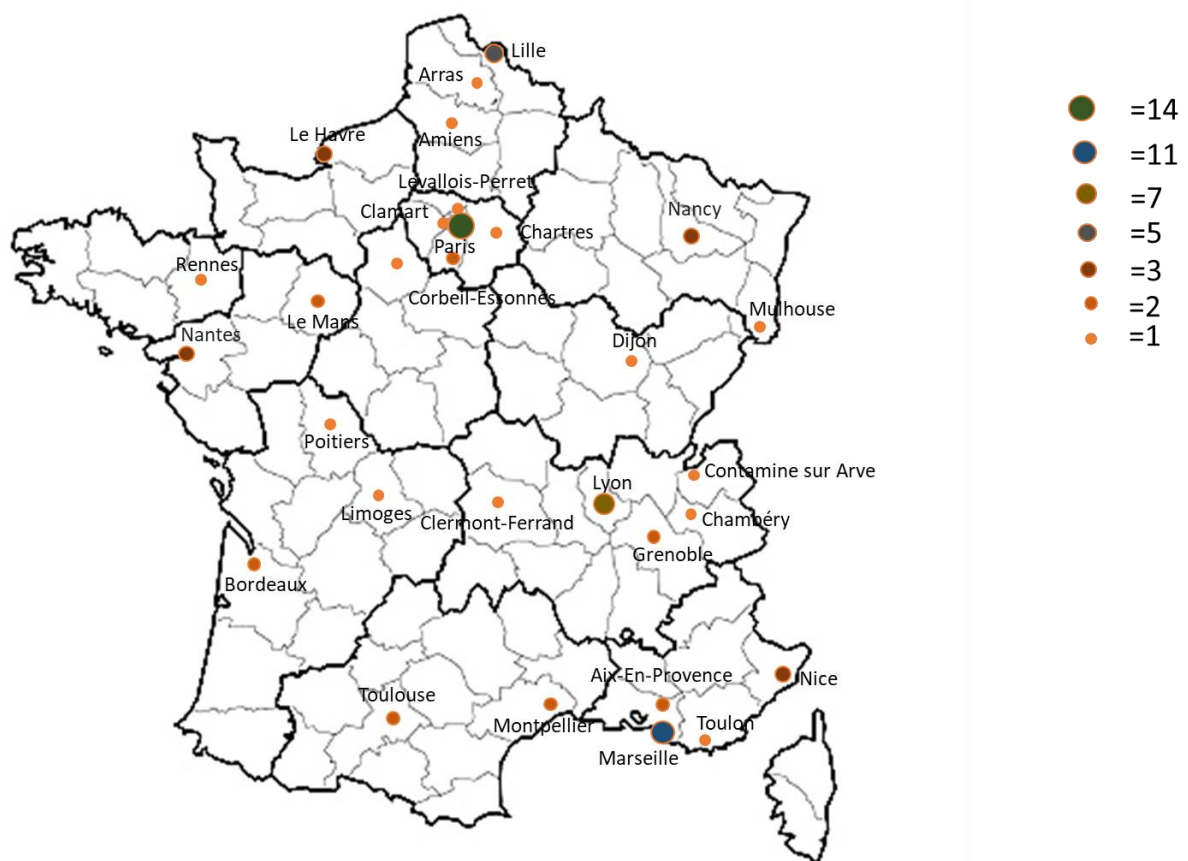


Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Effectifs
<b>Age (ans), Moyenne <math>\pm</math> déviation standard</b>	43 $\pm$ 9
<b>Genre, N (%)</b>	
Féminin	58 (72)
Masculin	23 (28)
<b>Année de soutenance de thèse, médiane [intervalle interquartile]</b>	2009 [2002 - 2015]
<b>Formation complémentaire, N (%)</b>	
Pneumopédiatre	43 (53)
Néonatalogue	35 (43)
Autre	3 (4)
<b>Structure d'exercice, N (%)</b>	
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)
<b>Suivi de nouveau-nés dysplasiques bronchopulmonaires, N (%)</b>	
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 <sub>2</sub>	Sortie avec O <sub>2</sub>
Nébulisations de $\beta_2$ -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)
$\beta_2$ -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

	<b>Nombre de réponses N (% de praticiens)</b>
<b>Quand arrêter l'azithromycine?</b>	
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)
<b>Comment arrêter l'azithromycine?</b>	
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.

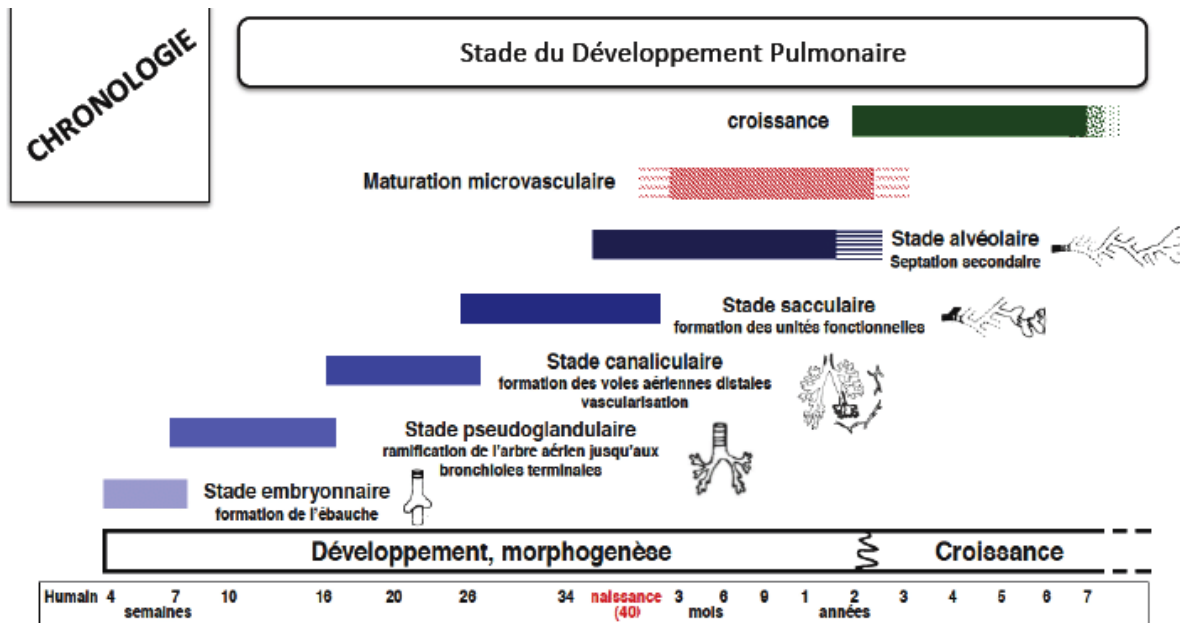
## **4 Autres références**

- 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 FiO<sub>2</sub> 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  $\beta_2$ -mimétiques de courte durée d'action
  - Des nébulisations d'ipratropium
  - Des nébulisations de corticostéroïdes
  - Des  $\beta_2$ -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 FiO<sub>2</sub> entre 30 et 35%.

Après de multiples échecs de sevrage, il est décidé de switcher pour des lunettes simples d'O<sub>2</sub> 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  $\beta_2$ -mimétiques de courte durée d'action
  - Des nébulisations d'ipratropium
  - Des nébulisations de corticostéroïdes
  - Des  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -mimétiques de courte durée d'action
  - Des nébulisations d'ipratropium
  - Des nébulisations de corticostéroïdes
  - Des  $\beta_2$ -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 débute le traitement à J28, lorsque la définition de dysplasie bronchopulmonaire est présente
  - b. Je débute le traitement après 36 SA devant les difficultés de sevrage d'oxygène
  - c. Je débute le traitement après 36 SA devant la gravité de la dysplasie bronchopulmonaire
  - d. Je débute le traitement à la sortie de néonatalogie
  - e. Je débute 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