

Macrolides et pneumopathies chroniques

Dre AMÉLIE NATER^a, Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^b et Dr STÉPHANE MOURAUX^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2206-12 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.805.2206

Les macrolides sont des antibiotiques couramment utilisés dans notre pratique en raison d'un spectre d'activité large et d'une bonne biodisponibilité. Plus récemment, ils se sont avérés efficaces pour diminuer la fréquence des exacerbations de certaines pneumopathies chroniques. Cette revue narrative revoit l'évidence scientifique et les recommandations internationales concernant les indications des macrolides à dose immunomodulatrice dans les maladies respiratoires chroniques fréquemment rencontrées par l'interniste et le généraliste.

Macrolides antibiotics and chronic pulmonary disease

Macrolides are commonly used antibiotics due to their broad spectrum of activity and good bioavailability. More recently, they have been shown to be effective in certain chronic lung diseases by reducing exacerbation frequency. This narrative review examines the scientific evidence and international recommendation for immunomodulatory macrolides therapy in the most frequent chronic respiratory disorders.

INTRODUCTION

Les macrolides sont une classe d'antibiotiques fréquemment prescrits dans de multiples pathologies infectieuses aiguës. En 2020, ils représentaient 14% des prescriptions antibiotiques ambulatoires et 7% en milieu hospitalier.¹

Depuis les années 1980, des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires ont été découvertes. En effet, ces antibiotiques, prescrits à une faible dose et au long cours, permettent une réduction des exacerbations et font désormais partie de l'arsenal thérapeutique de plusieurs pathologies respiratoires chroniques. En contraste avec ces bénéfices anti-inflammatoires, les macrolides présentent un certain nombre d'effets secondaires à prendre en considération avant leur prescription au long cours.

Témoignant de l'importance croissante de ce sujet dans la pratique médicale, la British Thoracic Society (BTS) a récemment émis des recommandations internationales.² Cet article a pour but de revoir les indications des macrolides à dose immunomodulatrice dans la BPCO, les bronchectasies non mucoviscidiques (BNM) et l'asthme, tout en s'appuyant sur les recommandations internationales. Un historique ainsi que

la pharmacologie, les effets secondaires et les précautions de prescription sont également détaillés.

DÉFINITION

Cet article se concentre uniquement sur la prescription de macrolides à dose immunomodulatrice. Aussi appelés «low dose» ou «long term» dans la littérature internationale, il s'agit d'une prescription sur le long terme (> 6 mois) avec un dosage inférieur à la prescription antibactérienne usuelle. Les particularités posologiques sont présentées dans le **tableau 1**.

HISTOIRE

C'est en 1950 que fut isolé le premier macrolide, nommé *pikromyces*. Sa saveur motive son nom, *pikro* signifiant *amer* en grec ancien.³ Sa structure moléculaire se caractérise par un macrocycle de lactone, d'où provient le nom *macrolide*.³ La **figure 1** montre la structure chimique des trois macrolides disponibles en Suisse.

Dans les années 1960, la capacité de certains macrolides à se concentrer au niveau intracellulaire est observée in vitro, ainsi que des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.^{4,5} On démontre dans les années 1980 un bénéfice clinique chez des patients atteints de panbronchiolite diffuse, une pathologie respiratoire idiopathique, endémique en Asie orientale et associée à des dommages tissulaires irréversibles et une haute mortalité.⁶ Ces observations ont motivé un nombre croissant d'études afin d'évaluer le bénéfice des macrolides dans d'autres pneumopathies chroniques inflammatoires.

PHARMACOLOGIE

L'érythromycine fut le premier prototype disponible sur le marché dans les années 1950. Par la suite, et grâce à des modifications chimiques, les macrolides de deuxième génération furent développés. Parmi eux figurent l'azithromycine et la clarithromycine, dont la biodisponibilité et la tolérance digestive sont meilleures que la première génération. Le **tableau 1** résume les propriétés pharmacologiques des macrolides disponibles en Suisse.

Mécanisme d'action

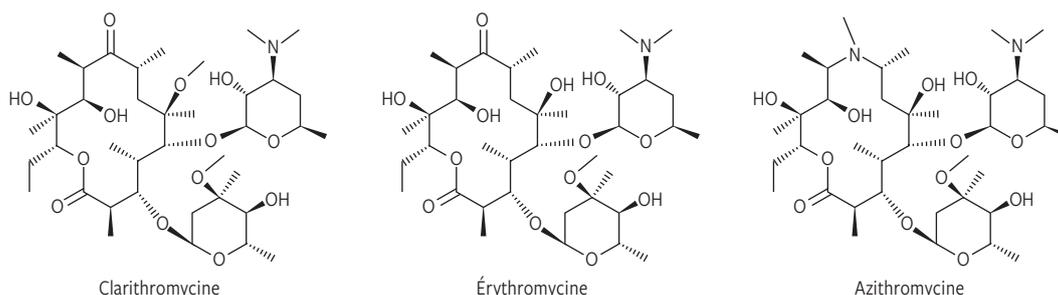
Les macrolides se lient à la grande sous-unité ribosomique 50S du ribosome bactérien, provoquant l'inhibition de la synthèse protéique au niveau ribosomique, avec un effet principalement bactériostatique.

^aService de médecine interne, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1005 Lausanne, ^bService de pneumologie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois et université de Lausanne, 1005 Lausanne
amelie.nater@chuv.ch | christophe.von-garnier@chuv.ch | stephane.mouraux@chuv.ch

TABLEAU 1 Macrolides commercialisés en Suisse

Molécule	Génération	Voie d'admin.	Biodisponibilité	Posologie habituelle	Posologie «low dose»
Azithromycine	2	PO, IV	37% (11-56)	500 mg 1x/j	500 mg 3x/sem ou 250 mg 1x/j
Clarithromycine	2	PO, IV	55%	500 mg 2x/j	Pas de recommandations
Érythromycine	1	IV, topique	-	15-20 mg/kg, max 4 g/j	Pas de recommandations

(Adapté du Compendium suisse des médicaments et des recommandations de la BTS^{2,27}).

FIG 1 Structure des macrolides utilisés en Suisse

Propriétés biologiques

Les macrolides ont une grande capacité d'accumulation tissulaire, pouvant atteindre des concentrations 10 à 100 fois supérieures à celles du sérum.⁷ Cette capacité à se concentrer en intracellulaire permettrait de moduler différentes fonctions cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire et inflammatoire.⁶ Le spectre de ces effets est large, tant in vitro que in vivo, avec notamment une limitation des dommages tissulaires causés par les neutrophiles, une diminution de la viscosité du mucus ou encore la suppression de l'angiogenèse.⁶

Résistance antibiotique

Une exposition chronique aux macrolides s'associe à une augmentation des résistances bactériennes, en particulier pour *Staphylococcus pneumoniae* et *aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*.² Cette conséquence est néanmoins jugée comme acceptable car les macrolides ne sont pas le traitement de choix d'une infection pulmonaire ou d'une exacerbation d'origine infectieuse.

La question est plus difficile pour les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) dont les macrolides sont un pilier essentiel du traitement et pour lesquels une résistance aux macrolides pourrait apparaître. En résumé, ce risque est à considérer avant l'introduction d'un tel traitement en effectuant une culture d'expectoration à la recherche d'une MNT.

Interactions médicamenteuses

En raison de l'inhibition du cytochrome P450 3A4, certains macrolides peuvent provoquer une augmentation des taux sériques de nombreux médicaments métabolisés par cette même enzyme. L'azithromycine fait exception en n'interagissant pas avec ce cytochrome, et n'induit donc pas d'interaction médicamenteuse par cette voie.

INDICATION CLINIQUE ÉTABLIE

Bronchectasies non mucoviscidiques (BNM)

Les bronchectasies associent une dilatation irréversible d'un ou plusieurs segments de l'arbre bronchique avec une inflammation chronique, entraînant des exacerbations fréquentes et une diminution de la qualité de vie.⁸ Les causes sont multiples et peu de traitements se sont avérés efficaces, motivant une prise en charge multimodale (physiothérapie respiratoire, bronchodilatateurs, prévention des surinfections, traitement causal) et une évaluation par le spécialiste.

L'indication des macrolides est étudiée dans cette pathologie depuis les années 1990, avec, initialement, la démonstration d'une diminution du volume d'expectoration chez des enfants atteints de bronchectasies.⁹ Depuis, trois études randomisées et contrôlées (ERC), EMBRACE, BAT et BLESS, ont été regroupées dans une récente méta-analyse (n = 341). Cette dernière confirme le bénéfice des macrolides sur le taux d'exacerbation (issue primaire) ainsi que sur la qualité de vie et le délai avant la première exacerbation (issues secondaires).¹⁰

Sur la base de cette évidence, les recommandations internationales (European Respiratory Society (ERS) et BTS) s'accordent en faveur d'un traitement de macrolide chez les patients exacerbateurs fréquents (≥ 3 exacerbations/année).^{2,11} Les posologies et molécules varient entre les études, la BTS propose pragmatiquement l'azithromycine comme premier choix. Les posologies sont exposées dans le **tableau 2**.

INDICATIONS CLINIQUES CONDITIONNELLES

BPCO

Les exacerbations aiguës de la BPCO ont un impact négatif sur la qualité de vie, s'associant à des hospitalisations, une élévation de la morbi-mortalité ainsi qu'une atteinte au pronostic vital.^{12,13}

TABLEAU 2 Macrolides: résumé des recommandations internationales

Pour l'utilisation des macrolides à doses immunomodulatrices pour trois pneumopathies chroniques fréquemment rencontrées par le médecin interniste généraliste. ^a En gras: société de référence pour la pathologie concernée; ^b Niveaux de preuve selon le système GRADE: **Fort**: les avantages semblent l'emporter sur les risques (ou vice versa) pour la majorité du groupe cible. L'implication est que la plupart de la population test devraient bénéficier de cette intervention. **Intermédiaire**: les risques et les avantages sont plus étroitement équilibrés ou il y a plus d'incertitude dans les valeurs et les préférences probables de la population test. Les patients doivent donc être soutenus pour parvenir à une décision basée sur leurs valeurs et préférences.

Selon la National Heart Lung and Blood Institute: **A**. Essais randomisés et contrôlés (ERC), revues systématiques, preuves observationnelles. Riche corpus de données. **B**. ERC et revues systématiques. Ensemble limité de données. **C**. Essais non randomisés ou études observationnelles. **D**. Consensus d'experts.

BNM: bronchectasie non mucoviscidose, CSI: corticostéroïdes pour inhalation, LABA: bêta2-agonistes à longue durée d'action; ↓: diminution.

Pathologie	Niveau d'indication	Société ^a	Indication	Molécules et posologies	Durée (mois)	Bénéfices	Niveaux de preuve ^b
BNM	Établi	BTS 2020²	≥ 3 exacerbations sur la dernière année malgré un traitement optimal	Azithromycine 500 mg 3x/sem ou 250 mg 1x/j	6-12	↓ Exacerbations	Fort
		NICE 2018 ²⁸	Exacerbations répétées malgré un traitement optimal	-	-	↓ Exacerbations	-
BPCO	Conditionnel	GOLD 2022¹⁷	BPCO sévère (stade 3D et 4D selon GOLD) préférentiellement non-fumeurs, avec des exacerbations répétées malgré un traitement optimal	Azithromycine 500 mg 3x/sem ou 250 mg 1x/j	-	↓ Exacerbations	A
		BTS 2020 ²	≥ 3 exacerbations/an un traitement optimal, nécessitant une corticothérapie et 1 hospitalisation	Azithromycine 250 mg 3x/sem	6-12	↓ Exacerbations	Intermédiaire
		NICE 2018 ²⁹	Non-fumeurs avec expectorations problématiques: > 4/an, exacerbations prolongées avec production d'expectorations ou engendrant des hospitalisations malgré un traitement optimal	Azithromycine 250 mg 3x/sem	-	↓ Exacerbations	-
		ERS/ATS ¹¹	Obstruction modérée à très sévère (VEMS/CVF post-bronchodilatation < 0,70 et VEMS < 80% du prédit) et exacerbations malgré un traitement optimal	-	-	↓ Exacerbations	Intermédiaire
Asthme	Conditionnel	GINA 2022¹⁸	Asthme sévère malgré des doses élevées de CSI-LABA	Azithromycine	6-12	↓ Exacerbations	B
		BTS 2020 ²	Asthme sévère malgré CSI à hautes doses et traitement optimal avec ≥ 1 exacerbation sur la dernière année	Azithromycine	6-12	↓ Exacerbations ou symptômes	Intermédiaire
		NICE 2018 ³⁰	Selon avis du spécialiste	-	-	-	-

De ce fait, de nombreuses études se sont intéressées aux macrolides chez les patients atteints d'une BPCO, afin de diminuer le taux d'exacerbation. Dans l'ERC d'Albert et coll. (n = 1117), un traitement quotidien d'azithromycine sur 12 mois chez les patients BPCO exacerbateurs a permis une réduction significative du taux d'exacerbation (RR: 0,83; IC 95%: 0,72-0,95; p = 0,01).¹⁴ Une méta-analyse Cochrane de 2018 (n = 3932) confirme ces résultats en incluant 14 ERC publiées entre 2001 et 2015.¹⁵ Un effet bénéfique sur la qualité de vie a également été rapporté par les patients.

Certaines limites ont néanmoins été soulignées, comme l'absence d'effet significatif sur le nombre de décès ou d'hospitalisations. Finalement, notons une incertitude concernant l'efficacité des macrolides chez les patients fumeurs actifs, suite à une analyse de sous-groupe de l'étude d'Albert et coll.¹⁶ Ceci est à mettre en perspective avec l'absence d'étude focalisée sur la population fumant activement.

En conclusion, les macrolides représentent actuellement une option thérapeutique pour certains patients avec une BPCO

sévère, préférentiellement non-fumeurs, avec des exacerbations persistantes malgré une optimisation thérapeutique préalable, comme mentionné dans le **tableau 2**. Les recommandations internationales, dont celles récemment émises par GOLD, retiennent une indication conditionnelle. La prescription de macrolide chez le patient atteint d'une BPCO doit donc faire l'objet d'une évaluation spécialisée chez le pneumologue afin d'éviter une surutilisation.¹⁷

Asthme

Le contrôle de l'asthme reste un véritable défi malgré le développement des agents biologiques. Ces traitements sont coûteux et limités à certains phénotypes cliniques. Pour ces raisons, les macrolides suscitent toujours de l'intérêt dans le contrôle de l'asthme sévère.

Malgré l'importance de l'asthme en termes de prévalence, la qualité de l'évidence concernant les macrolides dans cette population est relativement peu solide. Des bénéfices sur les symptômes respiratoires et la qualité de vie ont pu être

démonstrés statistiquement, avec une pertinence clinique toutefois discutable. Concernant la mortalité ou la capacité fonctionnelle, aucune évidence de qualité n'est actuellement disponible.²

De ce fait, l'indication aux macrolides est retenue comme *conditionnelle* par la Global Initiative for Asthma (GINA). Elle sera considérée chez les patients atteints d'asthme sévère et exacerbateurs malgré une adhérence optimale et une thérapie associant stéroïdes inhalés à haute dose (CSI) et bêta2-agonistes à longue durée d'action (LABA) et aura pour objectif une diminution des exacerbations.¹⁸ Cette recommandation est soutenue par une étude Cochrane récente, elle-même principalement conditionnée par l'étude AMAZES.^{19,20} Cette ERC de 420 patients montre une réduction du nombre d'exacerbations par année par patient entre les groupes azithromycine et placebo (ratio du taux d'incidence: 0,59; IC 95%: 0,47-0,74; p < 0,0001). Dans les issues secondaires, un potentiel bénéfique sur la qualité de vie liée à l'asthme est suggéré.

En conclusion, les recommandations de la BTS, de la GINA et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) proposent de considérer les macrolides chez les patients souffrant d'un asthme sévère et exacerbateurs, uniquement après une optimisation du traitement et une évaluation par un spécialiste.

INDICATIONS CLINIQUES INCERTAINES

Les macrolides ont aussi été étudiés dans la pneumonie organique cryptogénique (COP) et la toux chronique. Concernant la COP, le niveau de preuve actuel est insuffisant pour établir des recommandations d'utilisation tandis que, pour la toux chronique, deux petites ERC démontrent l'inefficacité des macrolides.^{2,21,22}

SUIVI ET PRÉCAUTIONS

Initiation et monitoring

L'introduction d'une thérapie de macrolide sur le long terme doit être précédée par une consultation chez le pneumologue, qui permettra la révision et l'optimisation des thérapies médicamenteuse et non médicamenteuse de la pneumopathie sous-jacente. Ceci implique l'éviction des éléments déclencheurs, l'évaluation de la compliance, de la technique d'inhalation et de la vaccination, ainsi que la perte pondérale, la physiothérapie respiratoire et la participation à une réadaptation pulmonaire. Un bilan initial préalable est également indiqué, comprenant un ECG pour la mesure de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc), des tests hépatiques sanguins, la recherche de MNT dans les expectorations ainsi que l'analyse d'éventuelles interactions médicamenteuses. Ces éléments font l'objet d'un suivi spécifique, résumé dans le **tableau 3** et la **figure 2**.

Effets secondaires

Troubles digestifs

Les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissement, anorexie ou diarrhée) représentent l'effet secondaire le plus fréquent mais n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement.²³ Une réduction de dose peut améliorer la tolérance dans la plupart des cas.²

Prolongation du QT

Les macrolides s'associent à un risque d'allongement du QTc, ce qui augmenterait le risque de torsades de pointes, de fibrillation ventriculaire et de mort subite.²⁴ Ces effets restent néanmoins exceptionnels et concerneraient davantage les personnes à haut risque cardiovasculaire.^{25,26} Néanmoins, la mesure de l'intervalle QT par un ECG est recommandée de manière systématique avant l'instauration du traitement, et 1 mois après celle-ci.²

TABLEAU 3 Effets secondaires des macrolides

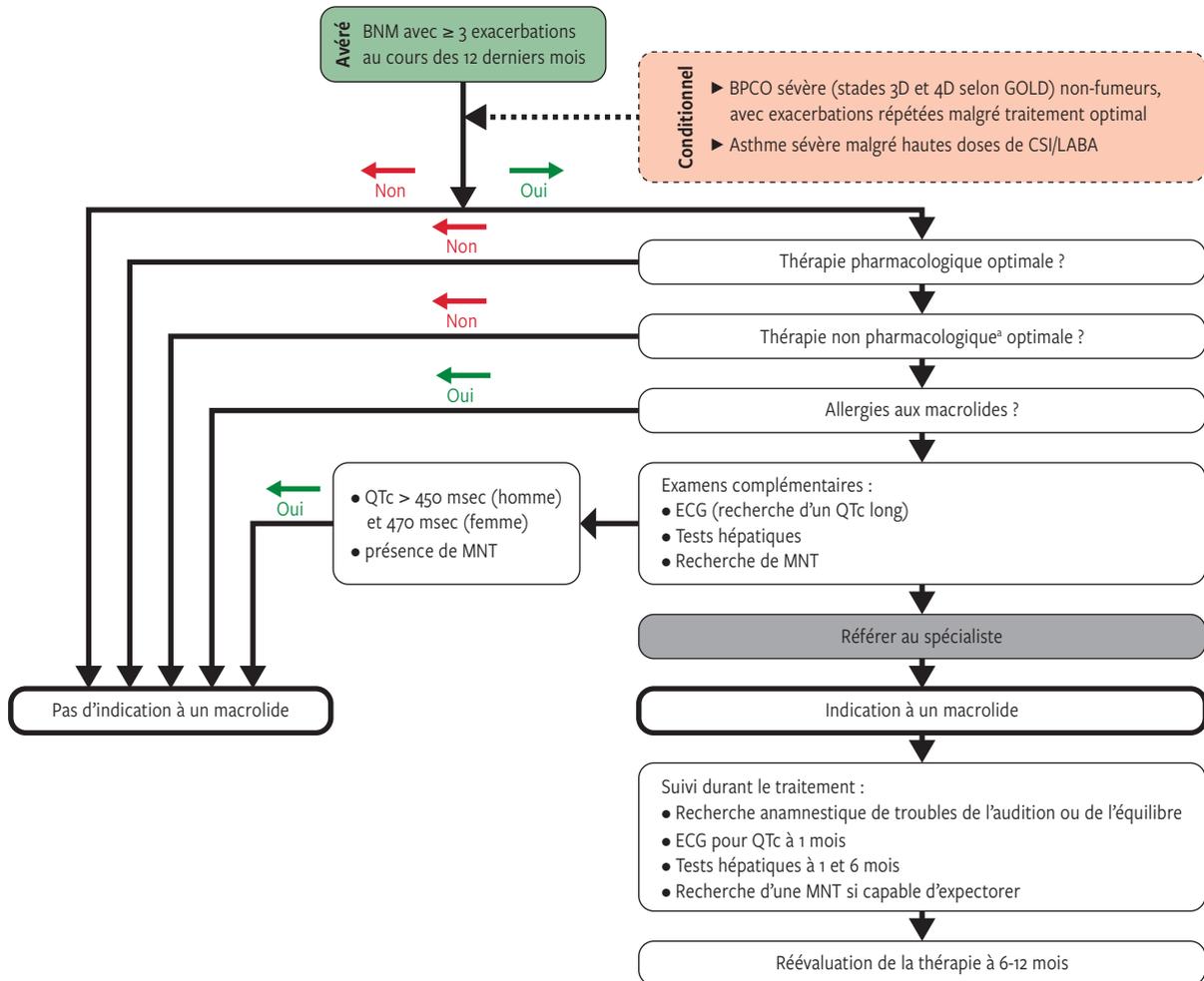
^a Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), occasionnel (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).
MNT: mycobactéries non tuberculeuses.

Effet secondaire	Incidence ^a	Dépistage	Suivi et adaptation
Troubles digestifs	Fréquents: érythromycine > clarithromycine > azithromycine	Anamnèse	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suivi</i>: anamnétique • <i>Adaptation</i>: une réduction de la posologie peut être proposée en cas de symptômes invalidants
Perturbation des tests hépatiques	Rare	Tests hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suivi</i>: tests hépatiques après 1 mois, puis tous les 6 mois • <i>Adaptation</i>: rarement nécessaire
Allongement du QT	Occasionnel à rare: érythromycine > clarithromycine > azithromycine	ECG et mesure du QTc (la présence d'un QTc > 450 msec (homme) ou > 470 msec (femme) <i>contre-indique le traitement</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suivi</i>: ECG après 1 mois • <i>Adaptation</i>: arrêt du traitement si QTc > 450 msec (homme) ou > 470 msec (femme)
Ototoxicité	Rare	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche de troubles de l'audition ou de l'équilibre préexistants • Recommandation aux patients de signaler tout changement lors du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suivi</i>: anamnétique • <i>Adaptation</i>: arrêt du traitement et évaluation ORL en cas de suspicion d'ototoxicité
Résistance bactérienne	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Culture des expectorations incluant la recherche de MNT • La présence de MNT <i>contre-indique le traitement</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Suivi</i>: culture d'expectoration en cas de déclin clinique et lors des exacerbations • <i>Adaptation</i>: arrêt du traitement si MNT présente dans les expectorations

(Adapté du Compendium suisse des médicaments²⁷ et des réf. 2,23,25,31).

FIG 2 Proposition d'algorithme décisionnel pour l'initiation d'un macrolide

^a Compliance médicamenteuse, éviction des éléments déclencheurs, arrêt du tabac, révision de la technique d'inhalation, perte pondérale en cas d'obésité, physiothérapie respiratoire, participation à une réadaptation pulmonaire, vaccinations.
BNM: bronchectasie non mucoviscidique; CSI: stéroïdes inhalés à haute dose; LABA: bêta2-agoniste à longue durée d'action; MNT : mycobactéries non tuberculeuses.



Ototoxicité

L'ototoxicité des macrolides a été initialement découverte lors des traitements d'éradication de *Mycobacterium avium complex*.²³ La littérature suggère que, à faible dose et sur le long terme, l'incidence de l'ototoxicité est rare et presque toujours réversible.^{23,25} Avant d'initier un tel traitement, il convient de rechercher à l'anamnèse des troubles préalables de l'audition ou de l'équilibre. L'information des risques d'ototoxicité doit être transmise aux patients, ainsi que la nécessité de signaler tout changement de l'audition ou de l'équilibre au cours du traitement.

Perturbation des tests hépatiques

Une faible élévation asymptomatique des transaminases peut survenir lors de la prise de n'importe quel macrolide.²³ Cette élévation nécessite rarement une modification de la dose ou l'arrêt du traitement. Une cholestase biologique comporte un risque plus élevé de lésions hépatiques permanentes. Une surveillance de la fonction hépatique tous les 6 mois est recommandée dans ce contexte.

Populations spécifiques

Selon le compendium suisse des médicaments, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors d'une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) 10-80 ml/min) ou lors d'un trouble léger à modéré de la fonction hépatique. L'azithromycine ne devrait pas être administrée durant la grossesse, étant donné l'absence d'étude contrôlée, et ne doit pas être utilisée lors de l'allaitement.²⁷

CONCLUSION

Le traitement prolongé par macrolide à dose immunomodulatrice est utile pour un spectre limité de pneumopathies chroniques. Son utilisation doit être évoquée par le médecin de premier recours chez des patients atteints de bronchectasies non mucoviscidiques, voire chez certains patients avec une BPCO ou asthmatiques qui présentent des exacerbations fréquentes malgré une prise en charge optimale. La prescription sera validée par le pneumologue après une évaluation spécialisée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un traitement de macrolide au long cours est indiqué chez le patient atteint de bronchectasies non mucoviscidiques qui présente ≥ 3 exacerbations/an malgré une prise en charge optimale
- Un traitement de macrolide au long cours peut être évoqué chez certains patients avec une BPCO ou un asthme de stade avancé avec persistance d'exacerbations sous traitement optimal
- Le macrolide de choix est l'azithromycine (500 mg 3x/semaine ou 250 mg 1x/jour)
- Un ECG, des tests hépatiques, une culture d'expectoration (recherche de mycobactéries non tuberculeuses), la revue des médicaments à risque d'interaction et une évaluation par le spécialiste font partie du bilan initial systématique

1 ANRESIS. Consommation des antibiotiques [cité le 20 mai 2022]. Disponible sur : www.anresis.ch/fr/consommation-des-antibiotiques/.

2 **Smith D, Du Rand I, Addy CL, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax*. Mai 2020;75(5):370-404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213929

3 Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. Sept 2017;174(18):2967-83. DOI: 10.1111/bph.13936

4 Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. Juill 2010;23(3):590-615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09

5 Albert RK, Schuller JL, COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med*. Mai 2014;189(10):1173-80. DOI: 10.1164/rccm.201402-0385CI

6 Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest*. Nov 2010;138(5):1202-12. DOI: 10.1378/chest.10-0196

7 Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J*

Antimicrob Chemother. Janv 1990;25(suppl_A):73-82. DOI: 10.1093/jac/25.suppl_A.73

8 Bochet M, Garin N, Janssens JP, et al. Quelle est la place de l'antibiothérapie prophylactique par macrolides dans les bronchectasies ? *Rev Med Suisse*. 2011;7(280).

9 Koh YY, Lee MH, Sun YH, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. Mai 1997;10(5):994-9. DOI: 10.1183/09031936.97.10050994

10 *Chalmers JD, Boersma W, Loneragan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. Oct 2019;7(10):845-54. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30191-2

11 Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. Sept 2017;50(3):1602265. DOI: 10.1183/13993003.02265-2016

12 Russi EW, Karrer W, Brutsche M, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory

Society. *Respiration*. 2013;85(2):160-74. DOI: 10.1159/000346025

13 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Nov 2005;60(11):925-31. DOI: 10.1136/thx.2005.040527

14 Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. Août 2011;365(8):689-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623

15 *Herath SC, Normansell R, Maisey S, et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. Oct. 2018;10(10):CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub3

16 Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Juin 2014;189(12):1503-8. DOI: 10.1164/rccm.201402-0207OC

17 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. 2022 GOLD Reports [cité le 12 juin 2022]. Disponible sur : <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>

18 Global Initiative for Asthma – GINA. Archived Reports – Global Initiative for Asthma [cité le 14 juin 2022]. Disponible sur : <https://ginasthma.org/archived-reports/>

19 Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 Nov. 2021;11(11):CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub5

20 Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 12 août 2017;390(10095):659-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3

21 Yousaf N, Monteiro W, Parker D, et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. *Thorax*. Déc. 2010;65(12):1107-10. DOI: 10.1136/thx.2010.142711

22 Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, et al. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: a randomized, double-blind, placebo-Control-

led Trial. *Chest*. Avr. 2016;149(4):1052-60. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.036

23 Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration*. 2011;81(1):75-87. DOI: 10.1159/000320320

24 Faverio P, Bini F, Vaghi A, Pesci A. Long-term macrolides in diffuse interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 6 déc. 2017;26(146):170082. DOI: 10.1183/16000617.0082-2017

25 Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 janv. 2019;1(1):CD011825. DOI: 10.1002/14651858.CD011825.pub2

26 Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 17 mai 2012;366(20):1881-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1003833

27 Compendium.ch [cité le 14 juin 2022]. Disponible sur : <https://compendium.ch/>

28 Recommendations | Bronchiectasis (non-cystic fibrosis), acute exacerbation: antimicrobial prescribing | Guidance | NICE [cité le 12 juin 2022]. Disponible sur : www.nice.org.uk/guidance/ng117/chapter/Recommendations#preventing-acute-exacerbations-of-bronchiectasis-non-cystic-fibrosis

29 Recommendations | Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management | Guidance | NICE [cité le 12 juin 2022]. Disponible sur : www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd

30 Recommendations | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management | Guidance | NICE [cité le 12 juin 2022]. Disponible sur : www.nice.org.uk/guidance/ng80/chapter/Recommendations

31 Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1er oct. 2013;188(7):807-12. DOI: 10.1164/rccm.201307-12000C

* à lire
** à lire absolument