



Colites à *Clostridium difficile*: efficacité des traitements actuellement disponibles et facteurs de risque de récurrence

Maxime Chartier

► To cite this version:

Maxime Chartier. Colites à *Clostridium difficile*: efficacité des traitements actuellement disponibles et facteurs de risque de récurrence. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02040403

HAL Id: dumas-02040403

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02040403>

Submitted on 20 Feb 2019

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.



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Colites à *Clostridium difficile* :
Efficacité des traitements actuellement disponibles
et facteurs de risque de récurrence**

THÈSE ARTICLE

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2018

Par Monsieur Maxime CHARTIER

Né le 22 juin 1989 à Evry (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de Médecine Générale

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Christophe LAGIER

Président

Monsieur le Docteur Nadim CASSIR

Directeur

Monsieur le Docteur Matthieu MILLION

Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard FOURNIER

Assesseur



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Colites à *Clostridium difficile* :
Efficacité des traitements actuellement disponibles
et facteurs de risque de récurrence**

THÈSE ARTICLE

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2018

Par Monsieur Maxime CHARTIER

Né le 22 juin 1989 à Evry (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de Médecine Générale

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Christophe LAGIER

Président

Monsieur le Docteur Nadim CASSIR

Directeur

Monsieur le Docteur Matthieu MILLION

Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard FOURNIER

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * **Préparation à l'ECN** : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	<p> 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 BERNARD Dominique BERNARD Jean-Louis 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 BOURGEADE Augustin BOUVENOT Gilles BOUYALA Jean-Marie BREMOND Georges BRICOT René BRUNET Christian BUREAU Henri CAMBOULIVES Jean CANNONI Maurice CARTOUZOU Guy </p> <p> CHAMLIAN Albert CHARREL Michel CHAUVEL Patrick CHOUX Maurice CIANFARANI François CLEMENT Robert COMBALBERT André CONTE-DEVOLX Bernard CORRIOL Jacques COULANGE Christian DALMAS Henri DE MICO Philippe DELARQUE Alain DEVIN Robert DEVRED Philippe DJIANE Pierre DONNET Vincent DUCASSOU Jacques DUFOUR Michel DUMON Henri FARNARIER Georges FAVRE Roger FIECHI Marius </p>	<p> MM FIGARELLA Jacques FONTES Michel 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 Roger GIUDICELLI Sébastien GOUDARD Alain GOUIN François GRISOLI François GROULIER Pierre HADIDA/SAYAG Jacqueline HASSOUN Jacques HEIM Marc HOUEL Jean HUGUET Jean-François JAQUET Philippe JAMMES Yves JOUVE Paulette JUHAN Claude JUIN Pierre KAPHAN Gérard KASBARIAN Michel KLEISBAUER Jean-Pierre LACHARD Jean LAFFARGUE Pierre LAUGIER René LEVY Samuel LOUCHET Edmond LOUIS René LUCIANI Jean-Marie MAGALON Guy MAGNAN Jacques MALLAN- MANCINI Josette MALMEJAC Claude MATTEI Jean François MERCIER Claude METGE Paul MICHOTEY Georges MILLET Yves MIRANDA François MONFORT Gérard MONGES André MONGIN Maurice MONTIES Jean-Raoul NAZARIAN Serge NICOLI René NOIRCLERC Michel OLMER Michel OREHEK Jean PAPY Jean-Jacques PAULIN Raymond PELOUX Yves PENAUD Antony </p>
-----------	--	--

MM

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
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

ROUX Michel RUFO
Marcel SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques SAN
MARCO Jean-Louis

SANKALE Marc
SARACCO Jacques SARLES
Jean-Claude SASTRE Bernard
SCHIANO Alain SCOTTO
Jean-Claude SEBAHOUN
Gérard SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René STAHL
André TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette

THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel VAGUE
Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS 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 Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

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	VIALETTES 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

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
 BARTHET Marc
 BARTOLI Jean-Michel
 BARTOLI Michel
 BARTOLIN Robert Surnombre
 BARTOLOMEI Fabrice
 BASTIDE Cyrille
 BENSOUSSAN Laurent
 BERBIS Philippe
 BERDAH Stéphane
 BERLAND Yvon Surnombre
 BERNARD Jean-Paul
 BEROUD Christophe
 BERTUCCI François
 BLAISE Didier
 BLIN Olivier
 BLONDEL Benjamin
 BONIN/GUILLAUME Sylvie
 BONELLO Laurent
 BONNET Jean-Louis
 BOTTA/FRIDLUND Danielle
 BOUBLI Léon
 BOYER Laurent
 BREGEON Fabienne
 BRETTELE Florence
 BROUQUI Philippe
 BRUDER Nicolas
 BRUE Thierry
 BRUNET Philippe
 BURTEY Stéphane
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier
 CASANOVA Dominique
 CASTINETTI Frédéric
 CECCALDI Mathieu
 CHABOT Jean-Michel
 CHAGNAUD Christophe
 CHAMBOST Hervé
 CHAMPSAUR Pierre
 CHANEZ Pascal
 CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
 CHARREL Rémi
 CHARPIN Denis Surnombre
 CHAUMOITRE Kathia
 CHIARONI Jacques
 CHINOT Olivier
 CHOSSEGROS Cyrille
 CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
 COLLART Frédéric
 COSTELLO Régis
 COURBIERE Blandine
 COWEN Didier
 CRAVELLO Ludovic
 CUISSET Thomas
 CURVALE Georges
 DA FONSECA David
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia
 DANIEL Laurent
 DARMON Patrice
 D'ERCOLE Claude
 D'JOURNO Xavier
 DEHARO Jean-Claude
 DELPERO Jean-Robert
 DENIS Danièle
 DESSEIN Alain Surnombre
 DESSI Patrick
 DESDIER Patrick
 DODDOLI Christophe
 DRANCOURT Michel
 DUBUS Jean-Christophe
 DUFFAUD Florence
 DUFOUR Henry
 DURAND Jean-Marc
 DUSSOL Bertrand
 ENJALBERT Alain Surnombre
 EUSEBIO Alexandre
 FAKHRY Nicolas
 FAUGERE Gérard Surnombre
 FELICIAN Olivier
 FENOLLAR Florence
 FIGARELLA/BRANGER Dominique
 FLECHER Xavier
 FOURNIER Pierre-Edouard
 FRANCES Yves Surnombre
 FUENTES Stéphane
 GABERT Jean
 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
 GORINCOUR Guillaume
 GRANDEL/REY Brigitte
 GRANVAL Philippe
 GREILLIER Laurent
 GRILLO Jean-Marie Surnombre
 GRIMAUD Jean-Charles
 GROB Jean-Jacques
 GUEDJ Eric
 GUIEU Régis
 GUIE Sandrine
 GUYE Maxime
 GUYOT Laurent
 GUYS Jean-Michel
 HABIB Gilbert
 HARDWIGSEN Jean
 HARLE Jean-Robert
 HOFFART Louis
 HOUVENAEGHEL Gilles
 JACQUIER Alexis
 JOURDE-CHICHE Noémie
 JOUVE Jean-Luc
 KAPLANSKI Gilles
 KARSENTY Gilles
 KERBAUL François
 KRAHN Martin
 LAFFORGUE Pierre
 LAGIER Jean-Christophe
 LAMBAUDIE Eric
 LANCON Christophe
 LA SCOLA Bernard
 LAUNAY Franck
 LAVIELLE Jean-Pierre
 LE CORROLLER Thomas
 LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
 LECHEVALLIER Eric
 LEGRE Régis
 LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
 LEONE Marc
 LEONETTI Georges
 LEPIDI Hubert
 LEVY Nicolas
 MACE Loïc
 MAGNAN Pierre-Edouard
 MARANINCHI Dominique Surnombre
 MARTIN Claude Surnombre
 MATONTI Frédéric
 MEGE Jean-Louis
 MERROT Thierry
 METZLER/GUILLEMAIN Catherine
 MEYER/DUTOUR Anne
 MICCALEF/ROLL Joëlle
 MICHEL Fabrice
 MICHEL Gérard
 MICHELET Pierre
 MILH Mathieu
 MOAL Valérie
 MONCLA Anne
 MORANGE Pierre-Emmanuel
 MOULIN Guy
 MOUTARDIER Vincent
 MUNDLER Olivier Surnombre
 NAUDIN Jean
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
 NICOLLAS Richard
 OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
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
VIVIER Eric
XERRI Luc

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

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (disponibilité)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude (disponibilité)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

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

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
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)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-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)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (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)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

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)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE : MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE : BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE : HEPATOLOGIE : ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Française (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-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)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLES Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-Christophe Lagier, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Au Professeur Pierre-Edouard Fournier, pour avoir répondu favorablement à mon invitation à être membre de ce jury.

Au Docteur Matthieu Million, qui me connaît depuis le tout début de mon internat, et qui a accepté d'être membre de ce jury.

A Nadim Cassir, mon directeur de thèse, qui a si peu de temps et qui m'en a consacré tellement. Merci de m'avoir guidé dans ce projet, d'avoir su utiliser les bons mots pour me motiver, de m'avoir soutenu jusqu'à la veille de la ma soutenance. Cette aide plus que précieuse je m'en souviendrai toujours.

A tous les chefs que j'ai rencontré au cours de mon internat, merci de m'avoir appris à pratiquer et aimer la médecine.

Aux infirmier(e)s, aides soignant(e)s et ASH de l'AP-HM, avec qui j'ai passé tant de bons moments au cours de ces dernières années.

A tous mes amis les plus proches, qu'il est impossible de citer sans oublier des noms, pour le soutien dans les derniers moments difficiles. A ceux qui seront là le jour de ma soutenance et aux absents.

A Neil Young, pour avoir accompagné mes soirées de travail et de déprime. Si tu veux passer à mon pot de thèse tu es le bienvenue.

A Justine, pour des raisons qui ne se disent pas en public.

A mon frère, pour réussir à me supporter depuis 29 ans, une performance qu'il faut saluer.

A mes grands-parents Simone et Armand, qui ont grandement participé à mon éducation, et qui seraient sûrement heureux de me voir avec cette toge.

A mon grand-père Claude, qui ne sera pas là à ma soutenance. Une grosse pensée pour toi et mille bisous.

A ma grand-mère Fernande, merci mille fois pour le soutien sans faille, les messages, les appels le soir et les colis surprises. Plein de bisous

A mes parents, pour m'avoir pardonné toutes mes erreurs, m'avoir soutenu dans tous les moments difficiles.

L'histoire est trop longue pour être résumée et les mots pour vous remercier pas assez nombreux.

PLAN

RESUME

.....
2

INTRODUCTION

.....
3

METHODES

.....
6

Population

.....
6

Définitions

.....
7

Traitements utilisés

.....
8

Suivi des patients

.....
8

Critères de jugement

.....
8

Facteurs de risque de récurrence

.....
9

Analyse statistique

.....
9

RESULTATS

.....
10

Population

.....
10

Comparaison des traitements

.....
11

Facteurs de risque de récurrence

.....
12

DISCUSSION

.....
13

BIBLIOGRAPHIE

.....
16

RESUME

Introduction

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) représente la 1^{ère} cause de diarrhée acquise à l'hôpital et correspond à 25% des diarrhées post antibiotiques. Son épidémiologie a considérablement changé au cours des 2 dernières décennies en raison de l'apparition de clones hypervirulents. L'intérêt de la greffe de microbiote fécal est clairement établi pour la prise en charge des ICD récidivantes ou sévères. Nous avons réalisé cette étude afin d'étudier l'efficacité de la greffe de microbiote fécal par rapport aux autres traitements actuellement disponibles, pour tous les épisodes d'ICD, quelles que soient leur caractéristiques. Par ailleurs, nous avons recherché s'il existait une association entre certains facteurs et le taux de récurrence à 1 mois.

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective sur une durée de 1 an (mai 2016 - mai 2017). Pour chaque épisode d'ICD au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), une greffe de microbiote fécal était proposée au patient. Le traitement administré restait à l'appréciation du praticien en charge du patient.

De plus, toutes les caractéristiques (cliniques, biologiques et traitement reçu) de l'épisode étaient renseignées afin d'étudier l'association entre certains facteurs et le taux de récurrence à 1 mois.

Résultats

Au total, 199 patients ont été inclus dans notre étude. 55 patients ont reçu une greffe de microbiote fécal et 144 ont été traités par antibiotiques (55 par metronidazole, 59 par vancomycine, 25 par fidaxomycine et 5 par l'association metronidazole et vancomycine). La greffe de microbiote présentait une efficacité à 1 mois (67%) significativement supérieure aux antibiotiques (52%), $p = 0.035$. Par ailleurs, l'analyse multivariée mettait en évidence une association entre l'insuffisance rénale aiguë et un risque de récurrence plus important à 1 mois (OR = 2.256, IC 95% 1.121 - 4.539, $p = 0.023$). Enfin, la greffe de microbiote fécale était associée à une diminution du risque de récurrence à 1 mois (OR = 0.456, IC = 95%, 0.220 - 0.946 ; $p = 0.035$)

Conclusion

L'efficacité à 1 mois de la greffe de microbiote fécal pour la prise en charge des ICD est supérieure à un traitement par antibiotique seul. Par ailleurs, la greffe de microbiote fécal est associée de façon significative à un taux de récurrence moins important à 1 mois quelles que soient les caractéristiques de l'épisode. Son indication pourrait donc être élargie à tous les épisodes d'infection à *Clostridium difficile*.

INTRODUCTION

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) représente actuellement la première cause de diarrhée acquise à l'hôpital (nosocomiale) aux USA, au Canada et en Europe [1,2], et correspond à 25% des diarrhées post antibiotique [3]. L'expression clinique est variable, de la forme asymptomatique (portage sain), à des tableaux extrêmement sévères allant jusqu'à la péritonite. Sa forme la plus classique est la colite pseudo-membraneuse, qui représente 95% des cas, décrite pour la première fois en 1974, et dont l'association avec *Clostridium difficile* a été établie par Bartlett en 1978 [4]. Cette pathologie est toujours considérée comme émergente, étant donné son incidence en constante augmentation depuis les 10 dernières années. En effet, le nombre d'hospitalisations par an liées aux infections à *Clostridium difficile* (ICD) est passé de 3300 en 2010 à 6800 en 2015 en France [5]. En parallèle, une augmentation de la mortalité a également été observée, passant d'environ 2% en 2000 à 6% actuellement

[1]. Les causes de cette modification épidémiologique sont multiples. Tout d'abord, la biologie moléculaire a permis d'augmenter la sensibilité des tests diagnostiques [6]. Par ailleurs,

l'émergence et la diffusion de plusieurs clones hypervirulents en Amérique du Nord puis en Europe à partir de 2003 a contribué à l'apparition d'épidémies. Nous avons observé à Marseille une épidémie de *Clostridium difficile* de ribotype RT027 [7] de janvier 2013 à octobre 2014, associé à une sévérité plus importante et à un taux de mortalité de 31.2%, ayant conduit

à une modification de la prise en charge, avec notamment la proposition de greffe de microbiote fécal systématique pour ce ribotype [8]. L'émergence d'autres ribotypes

hypervirulents a également été décrite récemment, tels que RT078, RT017 et RT244 [9,10], associés à une population plus jeune et plus souvent d'acquisition communautaire que RT027.

Aujourd'hui, les traitements antibiotiques sont encore largement utilisés pour la prise en charge des ICD. Les recommandations actuelles européennes (ESCMID) et américaines (IDSA)

[11,12] préconisent l'utilisation de la vancomycine ou de la fidaxomycine en 1^{ère} intention s'il s'agit d'un 1^{er} épisode d'ICD, et l'utilisation du metronidazole si ces 2 molécules ne sont pas accessibles, à condition que l'épisode ne soit pas sévère. Concernant les ICD récidivantes, le metronidazole n'a plus sa place dans les recommandations actuelles, alors que la préférence pour la vancomycine ou la fidaxomycine est discutée [13,14]. Si certaines études

récentes considèrent que la fidaxomycine est le traitement le plus efficace contre les ICD récidivantes [15], d'autres traitements tels que le ridinilazole sont actuellement étudiés. Une étude de phase 2 a montré sa non-infériorité par rapport à la vancomycine [16], et l'étude de phase 3 est en cours.

Depuis plusieurs années, la greffe de microbiote fécal a révolutionné la prise en charge des ICD. Il est désormais démontré qu'il existe une altération du microbiote digestif (dysbiose) chez les patients atteints d'ICD [17], avec notamment une diminution des anaérobies tels que les *Lachnospiraceae*, les *Ruminococcaceae* et les bactéries productrices de butyrate [18]. La restauration de la diversité du microbiote digestif par la greffe fécale a déjà été prouvée dans des études récentes [19]. Les premières traces de l'utilisation de cette technique remontent au IV^{ème} siècle, dans la médecine chinoise, pour lutter contre les diarrhées sévères et les empoisonnements alimentaires. Plus proche de nous, le Dr Eiseman et son équipe utilisent la greffe de microbiote pour la 1^{ère} fois en 1958 pour traiter une série de 4 patients souffrant d'une colite pseudo-membraneuse [20]. Aujourd'hui,

l'utilisation de la greffe de microbiote se fait en suivant des protocoles validés, par mise en place d'une sonde naso-gastrique comme à l'IHU Méditerrané Infection (cf protocole en annexe) ou par voie coloscopique.

Plusieurs études ont depuis montré l'efficacité de la greffe de microbiote fécal sur les colites

à *Clostridium difficile* récidivantes [22,23] et sévères [24], ou encore, à l'IHU Méditerranée Infection, sur la réduction du taux de mortalité en réalisant une greffe précoce [25]. En revanche, peu d'études à notre connaissance se sont intéressées à l'intérêt de réaliser une

greffe de microbiote fécal sur les ICD quelles que soient les caractéristiques de l'épisode (récidive, sévérité, traitements antérieurs). L'utilisation de la greffe de microbiote fécal, aujourd'hui considérée comme un médicament, est validée par l'association nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les effets secondaires sont rares [26], et pour la grande majorité non graves (50% de douleurs abdominales et 75% de diarrhées) [27].

L'objectif de notre étude est donc de comparer l'efficacité à 1 mois des traitements actuellement disponibles pour la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*, quel que soit l'épisode (gravité, récidive ou souche de *Clostridium difficile*).

Par ailleurs, nous avons étudié les caractéristiques cliniques et biologiques de chaque ICD de notre cohorte, afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque prédictifs de récidive dans les ICD, tous traitements confondus.

METHODES

Population

Nous avons réalisé une étude monocentrique au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), prospective, dont la durée totale d'inclusion a été de 1 an (mai 2016 à mai 2017). Nous recevions chaque jour de la part du laboratoire tous les prélèvements positifs

à *Clostridium difficile*, quelque soit la souche et les toxines présentes. La première étape était de s'assurer qu'il s'agissait d'un épisode de colite - c'est-à-dire que le patient était symptomatique- et pas d'un simple portage. Les données cliniques et biologiques étaient renseignées pour chaque épisode d'ICD, comprenant l'âge, le sexe, les comorbidités éventuelles, la prise d'antibiotiques dans le mois précédent l'épisode, s'il s'agissait du

1^{er} épisode d'IDC (ou le nombre de récurrence), le type de clone / toxine de *Clostridium difficile* (A, B, binaire, O27 ou O78), et la présence d'un ou plusieurs critères de gravité (GB > 15 G/l, insuffisance rénale aiguë, albuminémie < 30 g/l). Etait ensuite renseigné le type de traitement que le patient avait reçu pour l'épisode en cours. Les 5 traitements étudiés dans notre étude sont le metronidazole, la vancomycine, l'association metronidazole + vancomycine, la fidaxomyline et la greffe de microbiote fécal. La population qui a été retenue après renseignement des données sont les patients à qui nous avons proposé une greffe de microbiote fécal, et qui ne présentaient pas de critères d'exclusion. Les critères d'exclusion ont été définis : la population pédiatrique (âge < 15 ans), une instabilité hémodynamique ou un pronostic vital engagé à court terme, une chirurgie digestive récente, et un manque d'informations sur l'épisode d'ICD en cours. Si la greffe de microbiote fécal était proposée pour chaque patient de notre

étude, il était parfois impossible de la réaliser : un refus du patient, un refus médical (gravité ou bonne évolution sous traitement médical) ou une

impossibilité logistique (absence de place d'hospitalisation dans notre étude, pas de selles disponibles par manque de donneur). Notons que la prescription finale du traitement était à l'appréciation du praticien en charge du patient (pas obligatoirement hospitalisé dans notre unité).

Notre étude a été approuvée par le comité d'éthique IHU Méditerranée Infection local (n°=2007-009)

Définitions

Un épisode d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) a été défini comme l'association d'une diarrhée (> 3 selles liquides par jour) et d'un prélèvement de selles retrouvant au moins une toxine de *Clostridium difficile*.

Une récurrence se définissait par la réapparition de symptômes dans les 30 jours suivant l'introduction du traitement (quel qu'il soit), associé à la présence d'au moins une toxine de *Clostridium difficile*. Même définition pour les récurrences à 3 et 6 mois.

Lors de l'évaluation à 1, 3 et 6 mois, étaient classés dans « mauvaise évolution » les cas pour lesquels le patient présentait une récurrence ou en cas de décès directement imputable à l'infection à *Clostridium difficile* (pour chaque décès, la cause était recherchée sur le dossier patient informatisé ou en appelant le service en charge du patient au moment du décès). Une bonne évolution correspondait à un patient asymptomatique lors de l'évaluation, indépendamment de la présence ou non de toxines de *Clostridium difficile* dans les selles (considéré alors comme portage sain).

Traitements utilisés

Les traitements qui ont été étudiés sont ceux actuellement recommandés pour la prise en charge des ICD, à savoir metronidazole, vancomycine, fidaxomyline et la greffe de microbiote fécal [19].

Pour les patients pris en charge en dehors de notre unité, le choix du traitement appartenait

à l'équipe soignante concernée, mais nous prenions le soin de la contacter afin que les posologies usuelles soit respectées, à savoir metronidazole 500mg x 3 / jour pendant 10 jours (per os), vancomycine 500mg x 4 / jour pendant 10 jours (per os) et fidaxomyline 200mg x 2 / jour pendant 10 jours (per os). Toutes les greffes de microbiote fécal ont été réalisées dans notre unité, suivant le protocole établi par le comité d'expert de l'IHU Méditerrané Infection (disponible en annexe).

Suivi des patients

Chaque patient était inclus dans notre étude au moment du diagnostic d'ICD, quand la greffe de microbiote fécal lui était proposée (ou à l'équipe médicale qui le prenait en charge). Chaque patient a été suivi sur une période de 6 mois maximum, avec une évaluation clinique et biologique à 1 mois, 3 mois puis 6 mois. Le suivi s'arrêtait si le patient décédait ou était perdu de vue. Si le patient présentait une récurrence d'ICD, les données cliniques et biologiques étaient renseignées comme un nouvel épisode, et un nouveau suivi sur 6 mois débutait.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude était l'évaluation à 1 mois du traitement. Pour chaque patient inclus initialement, les informations sur leur

état clinique étaient récupérées. Pour ceux qui avaient été pris en charge dans notre service, une consultation était

organisée à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Pour ceux pris en charge dans d'autres unités de l'hôpital, les informations étaient collectées à l'aide du dossier patient informatisé ou bien directement par téléphone. Cette évaluation à 1 mois avait déjà été considérée comme la plus pertinente par d'autres études [30].

Les définitions de récurrence et ICD ont été précisées ci-dessus (paragraphe « définitions »)

Facteurs de risque de récurrence

Parallèlement, nous avons étudié les différents facteurs considérés comme potentiellement à risque de récurrence dans les ICD [8,9], au sein de notre cohorte. Les différents facteurs étudiés ont été l'âge supérieur à 85 ans, le sexe masculin, la poursuite d'une antibiothérapie après le diagnostic d'ICD, un antécédent d'ICD, la sévérité initiale de l'épisode, la consommation au long cours d'inhibiteurs de la pompe à protons, le caractère nosocomial de l'infection, la prise dans le mois précédent l'infection d'une antibiothérapie, le type de clone / toxine de *Clostridium difficile*, les différentes comorbidités du patient (cancer, immunodépression, MICI, insuffisance cardiaque / hépatique / rénale)

Analyse statistique

Nous avons comparé au cours de notre analyse statistique deux éléments ; d'une part l'influence du traitement utilisé - greffe de microbiote fécal ou traitement antibiotique - sur le taux de récurrence à 1 mois pour chaque épisode d'infection à *Clostridium difficile* de notre cohorte, et d'autre part l'association entre les facteurs de risque de récurrence étudiés (précédemment décrits dans la littérature) et le taux de récurrence à 1 mois.

Les variables qualitatives de notre base de données ont été étudiées en analyse univariée avec les test du Chi-carré, ou le test exact de Fischer. Les variables pour lesquelles nous avons retrouvé un $p < 0.1$ ou qui étaient considérées cliniquement pertinentes ont été étudiées en analyse multivariée, afin de mettre en évidence des facteurs indépendants associés de façon significative à l'absence de récurrence à 1 mois. Nous avons pour cela utilisé un test de régression logistique. Toutes les statistiques ont été réalisées sur le logiciel SPSS.

Le seuil de significativité était atteint pour les facteurs avec un résultat $p < 0.05$.

RESULTATS

Population

Sur la période de notre étude (mai 2016 à mai 2017), nous avons recensé 386 épisodes de colite à *Clostridium difficile* au sein de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). Sur ces 386 épisodes, la greffe de microbiote fécal a été proposée à 199 patients, constituant notre cohorte d'étude. Les 187 patients qui n'ont pas été inclus présentaient tous un critère de non inclusion (population pédiatrique, instabilité hémodynamique, chirurgie digestive récente ou immunodépression).

Parmi notre cohorte de 199 patients, la répartition a été la suivante : 48.7% étaient des hommes (sex ratio : 1.05), 145 (73%) patients avaient un âge supérieur ou égal à 65 ans, l'âge des patients était compris entre 18 et 93 ans, avec une moyenne de 72.5 ans. 125 cas (63%)

correspondaient à un 1^{er} épisode d'ICD, 180 (90%) avaient été hospitalisés dans les 3 derniers mois, et 170 (85%) avaient reçu une antibiothérapie dans

le mois précédent. Sur les 199 patients, 160 (80%) étaient porteurs d'une toxine A ou B, 28 (14%) de la toxine binaire. La

1
0

répartition des clones hypervirulents retrouvés était la suivante : 5 (2.5%) prélèvements positifs pour le clone O27 et 10 (5%) pour le clone O78.

Concernant les facteurs étudiés, on retrouvait 39 patients immunodéprimés (19.5%), 50 (25%) présentaient une insuffisance rénale aiguë, 59 (30%) souffraient de dénutrition (albuminémie < 30g/l), 34 patients (17%) avaient un cancer solide non guéri, 34 (17%) étaient diabétiques, 38 (19%) avec une insuffisance cardiaque, et 5 (2.5%) avec une insuffisance hépatique. Les patients étaient répartis dans les différents groupes « traitement » de la façon suivante : 55 ont bénéficié d'une greffe de microbiote fécale (soit 27.6%) et 144 ont été traités par antibiothérapie seule (soit 72.4%). Parmi les 144 patients traités par antibiotiques, 55 ont été traités par metronidazole (27.4%), 59 par vancomycine (29.5%), 25 par fidaxomycine (13%), et 5 par l'association metronidazole + vancomycine (2.5%).

Comparaison des traitements

Sur l'ensemble de notre cohorte de 199 patients, le taux « d'évolution défavorable » à 1 mois (récidive ou décès du à l'infection à *Clostridium difficile*) était de 43% (86/199). Les taux de récurrence observés dans chaque groupe de notre cohorte ont été les suivants : 33% (18/55) pour la greffe de microbiote fécal, 48% (69/144) pour le groupe antibiotique, 38% (21/55) pour le metronidazole, 56% (33/59) pour le groupe vancomycine et 56% (14/25) pour le groupe fidaxomycine. Après comparaison du taux de récurrence dans chaque groupe, il existait significativement moins de récurrence dans le groupe « greffe de microbiote fécal » que dans le groupe « antibiotique » ($p = 0.035$), ainsi que dans le groupe « metronidazole » par rapport aux « autres

antibiotiques » ($p = 0.036$). En revanche, il n'existait pas de différence significative

1
1

entre les groupes « vancomycine » et « autres antibiotiques » ($p = 0.19$) ainsi qu'entre les groupes « fidaxomycyn » et « autres antibiotiques » ($p = 0.54$).

Facteurs de risque de récurrence

Parmi les facteurs prédictifs de récurrence étudiés, 4 facteurs étaient associés de façon significative à une évolution défavorable à 1 mois lors de notre analyse univariée ; l'âge > 85 ans ($p = 0.018$), la présence d'une toxine A ou B ($p = 0.074$), l'hypoalbuminémie ($p = 0.053$) et l'insuffisance rénale ($p = 0.044$). Tous ces facteurs ont ensuite été étudiés en analyse

multivariée. Lors de l'analyse statistique multivariée, les deux facteurs associés à une évolution défavorable à 1 mois étaient l'insuffisance rénale aiguë (OR = 2.256, IC 95% 1.121 - 4.539, $p = 0.023$) et l'âge > 85 ans (OR = 2.256, IC 95% 1.135 - 4.481, $p = 0.023$). Il n'existait en revanche pas d'association significative pour l'albuminémie < 30 g/l (OR = 1.503, IC 95% 0.772 - 2.924, $p = 0.23$) et la poursuite de l'antibiothérapie après le diagnostic d'ICD (OR = 1.22, IC 95% 0.658 - 2.265, $p = 0.53$).

Par ailleurs, la greffe de microbiote fécal était un facteur protecteur concernant le risque de récurrence à 1 mois [odds ratio OR = 0.456, intervalle de confiance IC = 95%, 0.220 - 0.946 ; $p = 0.035$].

DISCUSSION

Nous avons mis en évidence dans cette étude que le taux de récurrence à 1 mois pour les patients atteints d'infection à *Clostridium difficile* était plus faible après un traitement par greffe de microbiote fécal (33%) qu'après un traitement antibiotique (48%) au sein de notre cohorte. Ces résultats sont concordants avec les observations d'autres études [15]. Nous avons considéré le taux de récurrence à 1 mois comme facteur pronostic pertinent, comme déjà décrit dans l'étude de Fischer M et al. [30].

La prise en charge des ICD récurrentes est l'indication de la greffe de microbiote la plus validée dans la littérature [32]. Le premier essai randomisé montrant son efficacité dans cette indication a été publié par Van Nood et son équipe en 2013 [22]. D'autres études reprises par des revues de la littérature [32,33] comme celle de Gough E et al. qui retrouvait une efficacité globale de 92% de la greffe quelque soit la technique employée [32]. Concernant la greffe de microbiote pour la prise en charge des ICD sévères [25] ou associées à un ribotype hypervirulent [34], plusieurs études réalisées au sein de l'IHU Méditerranée Infection ont également montré la supériorité de la greffe par rapport aux antibiotiques.

En revanche, il existe peu de données sur l'utilisation de la greffe de microbiote dans les premiers épisodes et les épisodes non sévères. Une étude de phase 2 publiée en juin 2018 par Juul FE et al. dans le *New England Journal of Medicine* et comparant la greffe de microbiote fécal et le metronidazole montraient des résultats en faveur de la greffe pour la prise en charge des 1^{ers} épisodes d'ICD [35].

Les complications et effets indésirables de la greffe de microbiote fécal, comme expliqué précédemment, sont rares et peu graves [26]. Les seuls effets indésirables sur les 55 greffes réalisées au sein de notre cohorte ont été des douleurs abdominales (14/55) ou des vomissements (4/55). Aucun décès n'a été attribué au geste de la greffe en lui-même. L'infection à *Clostridium difficile* étant associée à un taux important de récurrence [28], plusieurs études avant la notre se sont intéressées aux facteurs de risque de récurrence, dont certains ont été identifiés [29,30,31]. Nous avons considéré que l'étude de ces facteurs de risque de récurrence présentait plusieurs intérêts ; d'une part rechercher des facteurs potentiellement modifiables au sein de notre population d'étude, et d'autre part pouvoir proposer, après comparaison des différents traitements, la thérapeutique la plus adaptée aux patients identifiés comme « à risque de récurrence ».

Concernant les facteurs associés à un taux de récurrence à 1 mois plus élevé, l'analyse de notre cohorte indiquait que : la présence d'une insuffisance rénale aiguë au moment du diagnostic d'ICD était associée à un taux de récurrence à 1 mois plus important (59.2%), ainsi que l'âge > 85 ans (60.8%) et ce indépendamment de tous les autres facteurs lors de l'analyse multivariée. D'autres facteurs de risque de récurrence ont été décrits dans la littérature, tels que l'utilisation d'IPP [36], la prescription d'antibiotiques dans le mois suivant l'ICD, ou encore la consommation récente de quinolones [37], mais n'ont pas été retrouvés dans notre étude.

Par ailleurs, le fait d'être traité par greffe de microbiote fécal a été identifié comme étant un facteur protecteur de la récurrence à 1 mois, également en analyse multivariée, et donc quel que soit le nombre de récurrence, la sévérité initiale et les comorbidités patient.

Ces éléments nous permettent plusieurs réflexions ; étant donné la sécurité d'utilisation de cette thérapeutique [26] et nos résultats, il nous semble que l'indication de la greffe de microbiote fécal pourrait être élargie à tous les épisodes d'infection à *Clostridium difficile*, et plus seulement aux épisodes récidivants, sévères, ou associés à un ribotype hypervirulent.

Par ailleurs, l'association de l'insuffisance rénale aiguë et d'un âge > 85 ans avec un taux de récurrence plus élevé pourrait permettre à l'avenir de sélectionner les candidats à la greffe de microbiote de façon plus adéquate lors de leur premier épisode d'ICD.

La limite principale de notre travail correspond au type de notre étude, prospective et monocentrique, et à l'absence de randomisation de nos 2 populations (« greffe » et

« antibiotique »). Toutefois, nos deux populations étaient comparables et ne présentaient pas de différence significative. De plus, le traitement administré aux patients inclus dans l'étude n'a pas été choisi en fonction des caractéristiques de l'épisode, puisque la greffe était

proposée tous les patients. Les résultats de notre étude, ainsi que la proposition de réaliser une greffe de microbiote fécal pour tous les épisodes d'ICD, devront être confirmés par des essais randomisés, dont certains sont en cours [35].

Concernant l'accès à cette thérapeutique et les modalités futures de réalisation, plusieurs études ont récemment étudié l'efficacité de la greffe de microbiote fécal par prise de gélules par voie orale [38], et un essai randomisé de 2017 a mis en évidence la non infériorité des gélules de microbiote par rapport à la voie coloscopique pour la prise en charge des ICD récidivantes [39].

En conclusion, nous avons montré que la greffe de microbiote fécal était un facteur protecteur de la récurrence à 1 mois de traitement pour les

infections à *Clostridium difficile*, et ce quel que soit l'épisode. Ces résultats suggèrent que l'indication de la greffe de microbiote pourrait à l'avenir être élargie à tous les épisodes d'ICD, et devront être confirmés par des essais randomisés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Lessa et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *New Engl J*, 2015
- 2 : Magill SS et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Engl J Med*, 2014
- 3 : Barbut F et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated 16S rDNA due to binary toxin, *J Med Microbiol*, 2005
- 4 : Bartlett JG et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New Engl J Med*, 1978
- 5 : Barbut F et al. *Clostridium difficile* et pathologie digestive. *Encycl Med Chir Maladies infectieuses*, 2015
- 6 : Davies KA et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*, 2014
- 7 : Loo VG et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med*, 2005
- 8 : Lagier JC et al. *Clostridium difficile* 027 emerging outbreak in Marseille, France. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013
- 9 : Freeman J et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*, 2010
- 10 : Lim SK et al. Emergence of a ribotype 244 strain of *Clostridium difficile* associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain. *Clin Infect Dis*, 2014
- 11 : McDonald LC et al. Recommendations for *Clostridium difficile* infection in adults by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*, 2018
- 12 : Bauer MP et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID]: [Guidance document on the prevention of *Clostridium difficile* infection in acute health care settings \(update\)](#). *Clin.Microbiol.Infect*, 2018
- 13 : Venugopal et al. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2012

- 14 : Nelson RL et al. *Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults..* Cochrane Database Syst Rev, 2017
- 15 : Beinortas T et al. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2018
- 16 : Vickers RJ et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, 17andomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. Lancet Infect Dis, 2018
- 17 : Zhang L et al. Insight into alteration of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection and asymptomatic *C. difficile* colonization. Anaerobe, 2015
- 18 : Antharam VC et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. J Clin Microbiol, 2013
- 19 : Kelly CR et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med, 2016
- 20 : Eiseman B et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery, 1958
- 21 : Kumarappa et al. Temporal changes in serum albumin and total protein in patients with hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. Ann Clin Lab Sci, 2014
- 22 : Van Nood et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. New Engl J Med, 2013
- 23 : Cammarota G et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther, 2015
- 24 : Aroniadis OC et al. Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation for Severe and/or Complicated *Clostridium difficile* Infection: A Multicenter Experience. J Clin Gastroenterol, 2016
- 25 : Hocquart et al. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. Clin Infect Dis, 2018
- 26 : Baxter M et al. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. J Hosp Infect, 2016
- 27 : Solari PR et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant. Clin Infect Dis, 2014

28 : Kelly CP et al. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection?, Clin Microbiol Infect, 2012

- 29 : Alessandra Di Massi et al. Albumin prevents *Clostridium difficile*-related cytotoxicity through toxin B binding.
- 30: Fischer M et al. Predictors of Early Failure After Fecal Microbiota Transplantation for the Therapy of *Clostridium Difficile* Infection: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*, 2016
- 31 : Krishna R et al. Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *J Hosp Med*, 2016
- 32 : Gough E et al. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*, 2011
- 33 : Kassam Z et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013
- 34 : Lagier JC et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. [Eur J Clin Microbiol Infect Dis](#), 2015.
- 35 : Juul FE et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. *NEJM*, 2018
- 36 : McDonald EG et al. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*, 2015
- 37 : Deshpande A et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015
- 38 : Staley C et al. Predicting recurrence of *Clostridium difficile* infection following encapsulated fecal microbiota transplantation. *Microbiome*, 2018
- 39 : Kao D et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017

Figure 1. Diagramme de flux

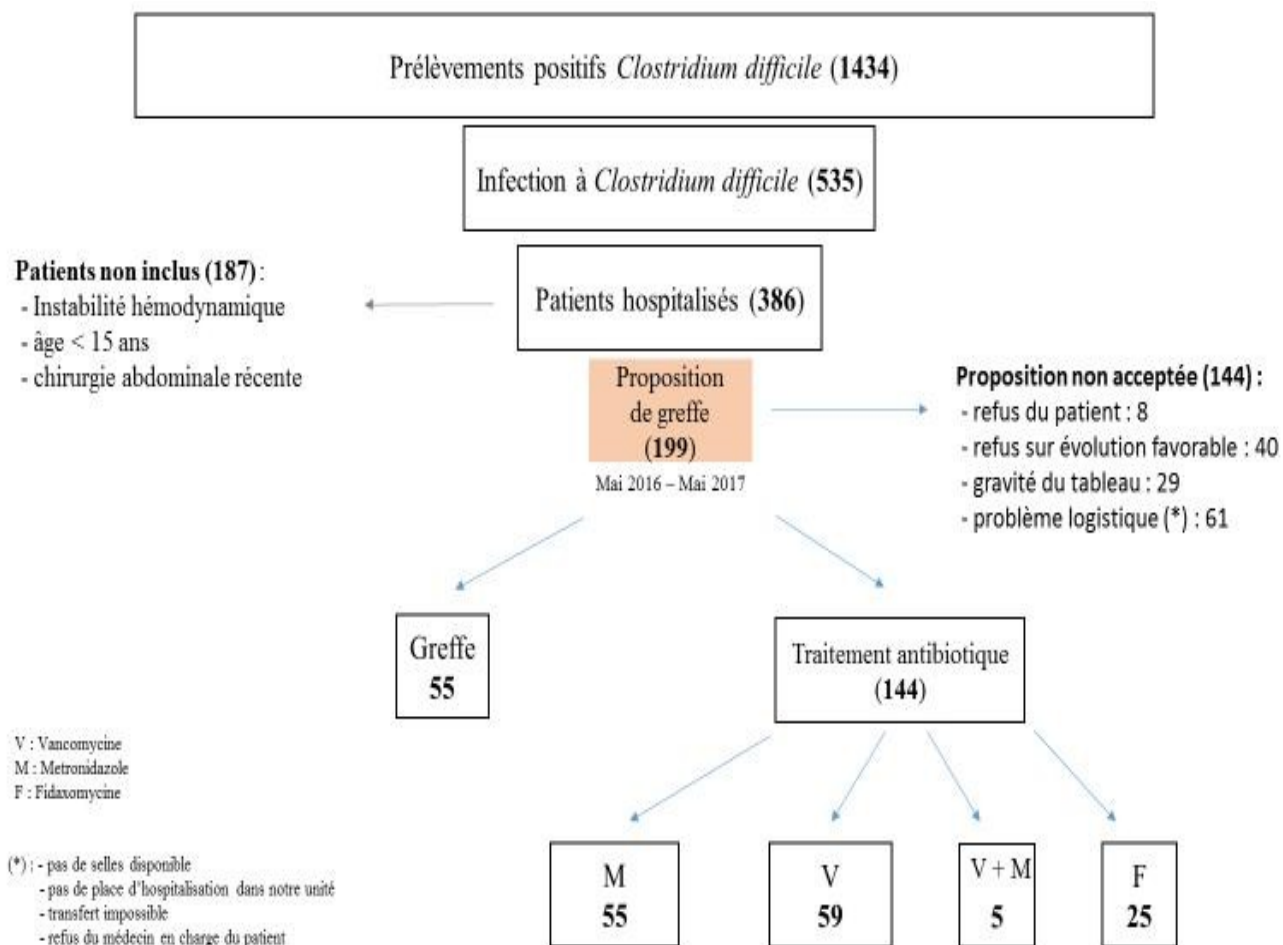


Figure 2. Efficacité comparée des traitements

Taux d'efficacité à 1 mois en fonction du traitement utilisé exprimé en pourcentage

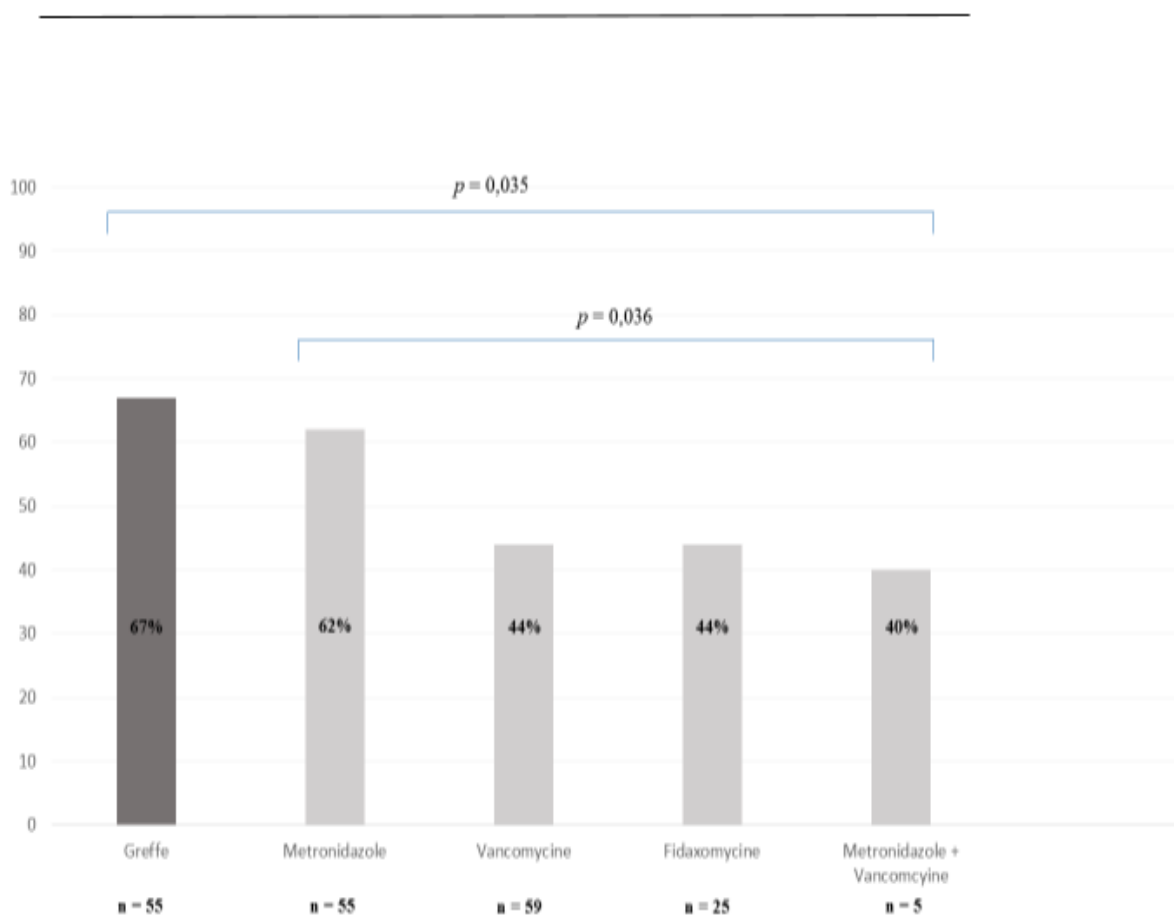


Tableau 1. Analyse univariée

<i>Caractéristiques de l'épisode d'ICD</i>	<i>Evolution favorable à 1 mois de traitement n = 112</i>	<i>Récidive à 1 mois de traitement n = 87</i>	<i>p value</i>
Sexe masculin (n = 97)	51 (46%)	46 (53%)	0.377
Age > 65 ans (n = 145)	80 (71%)	65 (75%)	0.722
Age > 85 ans (n = 51)	21 (19%)	30 (35%)	0.018
Age moyen	70.5 (+/- 15.09)	74.5 (+/- 14.5)	
Score Charlson > 3	61 (54%)	54 (63%)	0.28
1^{er} épisode d'ICD (n = 132)	73 (65%)	59 (58%)	0.69
Nombre d'épisodes antérieurs = 1 (n = 43)	20	23	0.14
Nombre d'épisodes antérieurs = 2 (n = 26)	15	9	0.51
Nombre d'épisodes antérieurs = 3 (n = 5)	3	2	0.86
Nombre d'épisodes antérieurs = 4 ou > (n = 2)	2	0	0.21
IPP** au long cours (n = 53)	30 (27%)	23 (26%)	1
Hospitalisation dans les 3 derniers mois (n = 179)	98 (88%)	81 (93%)	0.286
Poursuite des ATB après le diagnostic d'ICD (n = 75)	41 (37%)	34 (39%)	0.834
ATB dans le dernier mois (n = 169)	95 (85%)	74 (85%)	1
Toxine A ou B (n = 159)	95 (85%)	64 (74%)	0.074
Toxine O27 (n = 4)	1 (0.9%)	3 (3.4%)	0.32
Toxine O78 (n = 9)	4 (3.6%)	5 (5.7%)	0.508
Toxine binaire (n = 27)	12 (11%)	15 (17%)	0.261
Leucocytes > 15 G/l (n = 51)	26 (23%)	25 (29%)	0.471
Albuminémie < 30 g/l (n = 58)	26 (23%)	32 (37%)	0.053
Insuffisance rénale aiguë (n = 49)	21 (19%)	28 (32%)	0.044
Immunodépression (n = 38)	18 (16%)	20 (23%)	0.294
Cancer solide (n = 33)	19 (17%)	14 (16%)	1
Hémopathie (n = 13)	7 (6%)	6 (6.9%)	1
Insuffisance hépatique (n = 5)	2 (1.8%)	3 (3.4%)	0.655
Insuffisance cardiaque (n = 37)	20 (18%)	17 (19%)	0.905

Diabète type 1 ou 2 (n = 33)	18 (16%)	15 (17%)	0.978
MICI*** (n = 4)	1 (0.9%)	3 (3.4%)	0.32
Metronidazole	40 (36%)	21 (24%)	0.109
Vancomycine	54 (48%)	46 (53%)	0.611
Fidaxomycin	4 (3.6%)	3 (3.4%)	1
Metronidazole + Vancomycine	12 (11%)	14 (16%)	0.366
Greffe de microbiote fécal	38 (34%)	17 (19%)	0.036

2
1

Tableau 2. Analyse multivariée

Analyse multivariée des facteurs de risque de récurrence à 1 mois

	OR [IC 95%]	p value
<i>Hypoalbuminémie</i>	1,503 [0,772 – 2,924]	0,230
<i>Insuffisance rénale aigüe</i>	2,256 [1,121 – 4,539]	0,023
<i>Poursuite ATB</i>	1,22 [0,658 – 2,265]	0,528
<i>Toxine A/B</i>	0,41 [0,186 – 0,905]	0,905
<i>Age > 85 ans</i>	2,256 [1,135 – 4,481]	0,023
<i>Greffe de microbiote fécal</i>	0,456 [0,220 – 0,946]	0,035

OR : Odds Ratio

IC : Intervalle de Confiance

Annexe 1. Protocole de la greffe



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Aix-Marseille
université



IRD
Institut de recherche
pour le développement

Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses Tropicales Emergentes

URMITE – UMR CNRS 7278, IRD 198, INSERM U1095

Protocole de greffe de microbiote digestif pour colite à CD (adapté de [1])

Prescription dans Pharmaweb la veille :

Ligne intitulée : PREP MAGISTRALE INFUSAT MICROBIOTE FECAL, prescrire 8 seringues de 50 ml en 1 jour.

Si problème pour prescrire, allo Marjorie ROUDOT 84441

1) Greffe de microbiote digestif

- J0 : Klean prep 3 litres ou Xprep 1 verre en fonction de la tolérance à répéter toutes les 2 heures jusqu'au obtenir des selles « eau claire »/ Surveillance tensionnelle après chaque laxatif
- J1 à J4 (J1 à J2 si sévère ou hypervolente) : Vancomycine per os 500mg X 4/j
- Vérifier que les sérologies EBV, CMV et Toxoplasmose sont bien enregistrées dans Visualpatient
- J4 : Klean prep 3 litres ou Xprep 1 verre en fonction de la tolérance à répéter toutes les 2 heures jusqu'au obtenir des selles « eau claire » / surveillance tensionnelle après chaque laxatif + prise d'un IPP (Inexium 20 mg) le soir
- J5 : Prise d'un traitement anti-émétique (Vogalène per os) + IPP (Inexium 20 mg) et Mise en place d'une sonde naso-gastrique de bon calibre (16F)
- Contrôle radiographique noté dans axigate (avis radio au moindre doute)
- 150 à 200 ml de Bicarbonates 30 minutes par SNG avant la greffe
 - o Vitesse : instillation de 150cc en 10 minutes à répéter après 20 à 30 minutes en fonction de la tolérance pour un volume total de 300 cc à 500 cc
 - o Monitoring du patient 2 heures après le retrait, reprise alimentation le soir
 - o Poursuite du traitement par IPP pendant 48 heures

2) Arrêt de la Vancomycine après la greffe

Reference List

- (1) van NE, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med **2013 Jan 31**; 368(5):407-15.
- (2) Lagier JC, Dubourg G, Cassir N, et al. Clostridium difficile 027 Emerging Outbreak in Marseille, France. Infect Control Hosp Epidemiol **2013 Dec**; 34(12):1339-41.

Annexe 2. Interrogatoire



Patients ayant une infection à *Clostridium difficile*

INFORMATIONS

Informations personnelles :

Prénom :

Nom :

Sexe :

Date de naissance :

Numéro de téléphone :

Maladies en cours au moment du diagnostic :

__ : Démence

__ : Grabataire

__ : Cancer solide

__ : Hémopathie

__ : Insuffisance rénale

__ : Insuffisance cardiaque

__ : Insuffisance hépatique

__ : Diabète (type 1 ou 2)

__ : MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin)

__ : VIH

__ : Immunodépression

Infection à Clostridium difficile (ICD) :

Nombre d'épisodes d'ICD (incluant celui-ci) :

Date du diagnostic :

22

Date d'hospitalisation :

Facteurs de risque de récurrence d'ICD :

__ : âge > 65 ans

__ : Poursuite d'une antibiothérapie après le diagnostic d'ICD

__ : Utilisation d'IPP (Inhibiteur de la Pompe à Protons)

__ : Au moins 1 épisode d'ICD antérieur

__ : Colite sévère

Critères de sévérité :

__ : Leucocytes > 15 G/l

__ : Albuminémie < 30 g/l

__ : Insuffisance rénale aiguë

__ : Instabilité hémodynamique

Traitements :

(La greffe de microbiote fécal était proposée à tous les patients atteints d'ICD)

__ : Metronidazole

__ : Vancomycine

__ : Metronidazole + Vancomycine

__ : Fidaxomicin

__ : Greffe de microbiote fécal

Raison de l'absence de traitement par greffe de microbiote fécal :

___ : Refus du patient

___ : Refus médical en raison de la sévérité du tableau

___ : Régression des symptômes sous antibiothérapie

___ : Logistique (manque de selles, pas de place d'hospitalisation...)

Suivi :

° Evaluation à 1 mois :

___ : Evolution favorable

___ : Récidive d'ICD ou décès imputable à l'ICD

° Evaluation à 3 mois :

___ : Evolution favorable favorable

___ : Récidive d'ICD ou décès imputable à l'ICD
décès imputable à l'ICD

Evaluation à 6
mois :

___ : Evaluation

___ : Récidive
d'ICD ou

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

Introduction

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) représente la 1^{ère} cause de diarrhée acquise à l'hôpital et correspond à 25% des diarrhées post antibiotiques. Son épidémiologie a considérablement changé au cours des 2 dernières décennies en raison de l'apparition de clones hypervirulents. L'intérêt de la greffe de microbiote fécal est clairement établi pour la prise en charge des ICD récidivantes ou sévères. Nous avons réalisé cette étude afin d'étudier l'efficacité de la greffe de microbiote fécal par rapport aux autres traitements actuellement disponibles, pour tous les épisodes d'ICD, quelles que soient leur caractéristiques. Par ailleurs, nous avons recherché s'il existait une association entre certains facteurs et le taux de récurrence à 1 mois.

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective sur une durée de 1 an (mai 2016 - mai 2017). Pour chaque épisode d'ICD au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), une greffe de microbiote fécal était proposée au patient. Le traitement administré restait à l'appréciation du praticien en charge du patient.

De plus, toutes les caractéristiques (cliniques, biologiques et traitement reçu) de l'épisode étaient renseignées afin d'étudier l'association entre certains facteurs et le taux de récurrence à 1 mois.

Résultats

Au total, 199 patients ont été inclus dans notre étude. 55 patients ont reçu une greffe de microbiote fécal et 144 ont été traités par antibiotiques (55 par metronidazole, 59 par vancomycine, 25 par fidaxomycine et 5 par l'association metronidazole et vancomycine). La greffe de microbiote présentait une efficacité à 1 mois (67%)

significativement supérieure aux antibiotiques (52%), $p = 0.035$. Par ailleurs, l'analyse multivariée mettait en évidence une association entre l'insuffisance rénale aiguë et un risque de récurrence plus important à 1 mois (OR = 2.256, IC 95% 1.121 - 4.539, $p = 0.023$). Enfin, la greffe de microbiote fécale était associée à une diminution du risque de récurrence à 1 mois (OR = 0.456, IC = 95%, 0.220 - 0.946 ; $p = 0.035$)

Conclusion

L'efficacité à 1 mois de la greffe de microbiote fécal pour la prise en charge des ICD est supérieure à un traitement par antibiotique seul. Par ailleurs, la greffe de microbiote fécal est associée de façon significative à un taux de récurrence moins important à 1 mois quelles que soient les caractéristiques de l'épisode. Son indication pourrait donc être élargie à tous les épisodes d'infection à *Clostridium difficile*.

Mots-clés

Clostridium difficile, greffe de microbiote fécal, facteurs de risque de récurrence.