HAL
open science

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

Maxime Chartier

To cite this version:

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

HAL Id: dumas-02040403

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02040403v1

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 récidive

T H È S E A R T I C L E

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 récidive

T H È S E A R T I C L E

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

Assesseurs :
* 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 :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme 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 AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI 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

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

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

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

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

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

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE 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)
FROMONOT 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)
CUISSET 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)
HOUVENAEGHEL 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

GUYS 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 ; BRÛLOLOGIE 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 Hélène (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 Françoise (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)
PELISSIER/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 Stépahne (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)
LAVIEILLE 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)

PHILOSPHIE 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)
BARLESI 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 connait 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 infirmièr(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 surement 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 récidive ***9***

Analyse statistique ***9***

RESULTATS **10**

Population ***10***

Comparaison des traitements ***11***

Facteurs de risque de récidive ***12***

DISCUSSION **13**

BIBLIOGRAPHIE **16**

RESUME

Introduction

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) représente la 1ère 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 récidive 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 récidive 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 vancomcyine, 25 par fidaxomycin 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 récidive 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 récidive 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 supérieur à un traitement par antibiotique seul. Par ailleurs, la greffe de microbiote fécal est associée de façon significative à un taux de récidive 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 mortalitéa 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 apermis 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 avions 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 fidaxomycin en 1ère intention s'il s'agit d'un 1er 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 fidaxomycin est discutée [13,14]. Si certaines études

récentes considèrent que la fidaxomycin 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 vancomcyine [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 IVème 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 1ère 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

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

Les définitions de récidive et ICD ont été précisés ci-dessus (paragraphe « définitions »)

Facteurs de risque de récidive

Parallèlement, nous avons étudié les différents facteurs considérés comme potentiellement à risque de récidive 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 récidive 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 récidive étudiés (précédemment décrits dans la littérature) et le taux de récidive 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 récidive 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 1er 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

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 en 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 récidive 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 récidive dans chaque groupe, il existait significativement moins de récidive 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

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

Facteurs de risque de récidive

Parmi les facteurs prédictifs de récidive 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 associé à une évolution défavorable à 1 mois était 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 récidive à 1 mois [odds ratio OR = 0.456, intervalle de confiance IC = 95%, 0.220 – 0.946 ; p = 0.035].

1
2

DISCUSSION

Nous avons mis en évidence dans cette étude que le taux de récidive 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 récidive 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 récidivantes 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 Méditerrané 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 1ers 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 récidive [28], plusieurs études avant la notre se sont intéressées aux facteurs de risque de récidive, dont certains ont été identifiés [29,30,31]. Nous avons considéré que l'étude de ces facteurs de risque de récidive 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 récidive ».

Concernant les facteurs associés à un taux de récidive 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 récidive 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 récidive 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 récidive à 1 mois, également en analyse multivariée, et donc quel que soit le nombre de récidive, la sévérité initiale et les comorbidités patient.

Ces éléments nous permettent plusieurs réflexions ; étant donné la sécurité d'utilisation decette 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 récidive 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 récidive 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 16andomiz 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 Microbiot*a* 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

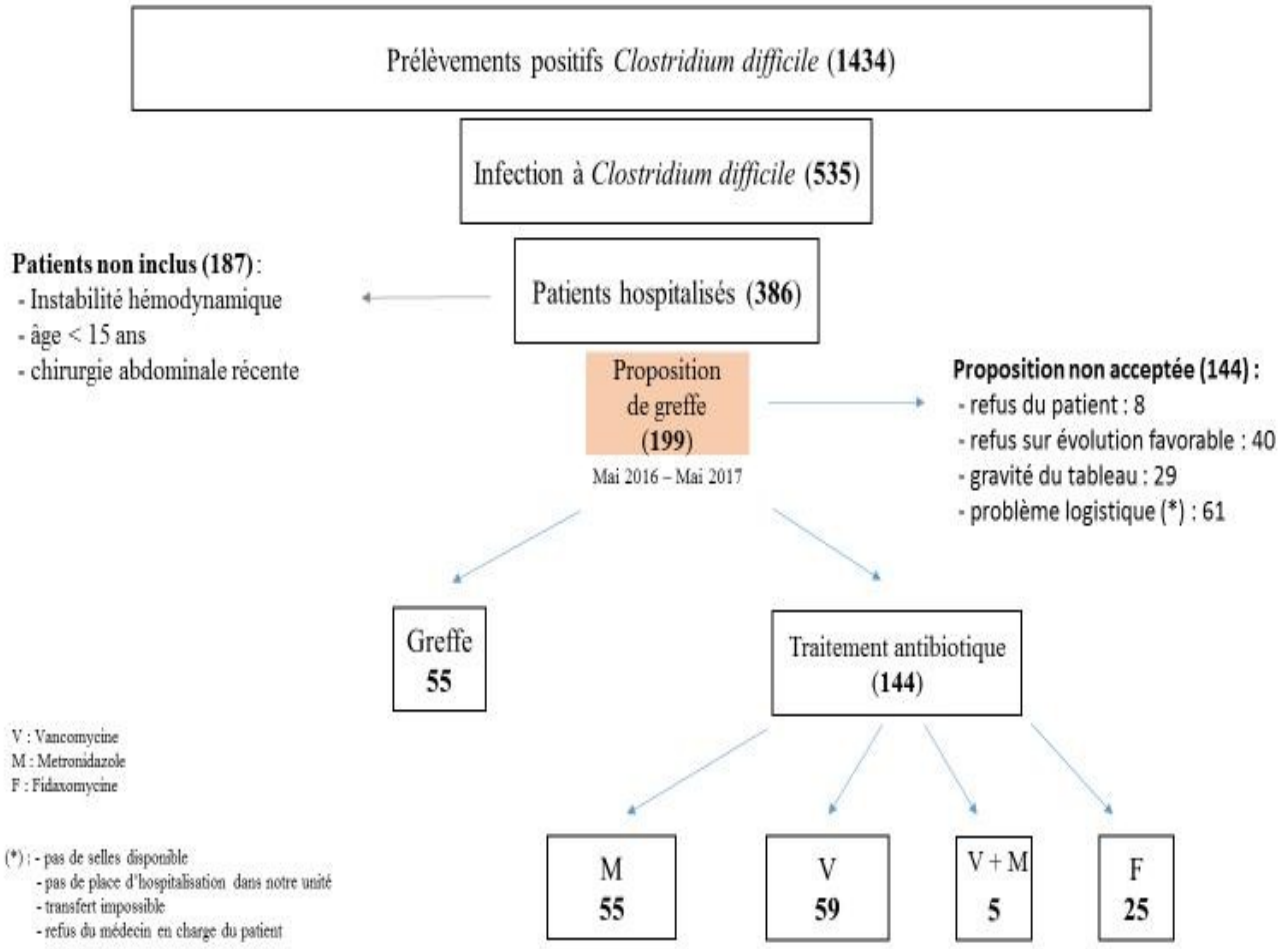

Figure 2. Efficacité comparée des traitements

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

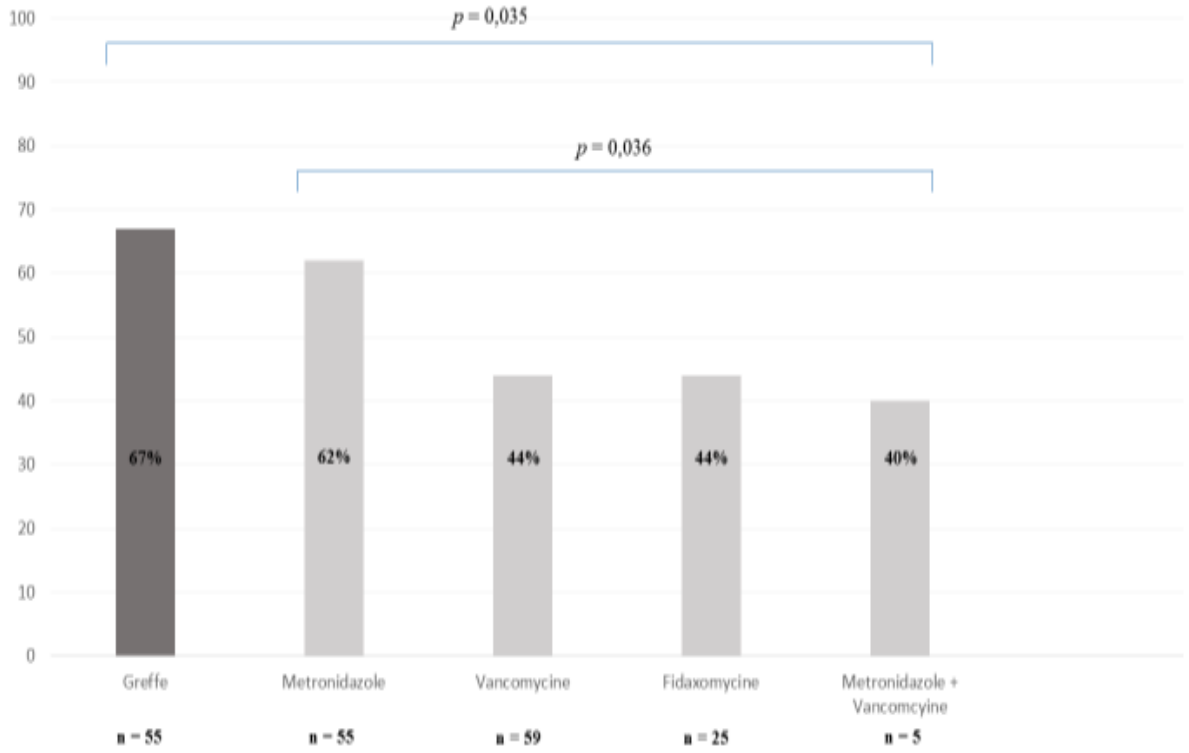

Tableau 1. Analyse univariée

Caractéristiques de l'épisode d'ICD	*Evolution favorable à 1 mois de traitement n = 112*	*Récidive à 1 mois de traitement n = 87*	*p value*
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*
1er 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 aigue (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*

Tableau 2. Analyse multivariée

Analyse multivariée des facteurs de risque de récidive à 1 mois

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

OR : Odds Ratio
IC : Intervalle de Confiance

Annexe 1. Protocole de la greffe

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 hypervirulente) : 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
     - 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
     - Monitorage du patient 2 heures après le retrait, reprise alimentation le soir
     - 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

__ : Diabete (type 1 ou 2)

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

__ : VIH

__ : Immunodéppression

Infection à *Clostridium difficile* (ICD) :

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

Date du diagnostic : …….
22

Date d'hospitalisation : …….

Facteurs de risque de récidive 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
__ : Récidive d’ICD ou décès imputable à l’ICD

Evaluation à 6 mois :
__ : Evaluation favorable
__ : Récidive d’ICD ou décès imputable à l’ICD

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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME

Introduction

L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) représente la 1ère 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 récidive 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 récidive 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 vancomcyine, 25 par fidaxomycin 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 récidive 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 récidive 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 supérieur à un traitement par antibiotique seul. Par ailleurs, la greffe de microbiote fécal est associée de façon significative à un taux de récidive 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 récidive.