



HAL
open science

Impact de la Rifaximine sur l'état nutritionnel du cirrhotique : étude d'une cohorte rétrospective et monocentrique

Wissam S'Bai

► **To cite this version:**

Wissam S'Bai. Impact de la Rifaximine sur l'état nutritionnel du cirrhotique : étude d'une cohorte rétrospective et monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03132099

HAL Id: dumas-03132099

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03132099v1>

Submitted on 4 Feb 2021

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.

**Impact de la Rifaximine sur l'état nutritionnel du cirrhotique :
étude d'une cohorte rétrospective et monocentrique**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 16 Novembre 2018

Par Madame Wissam S'BAI

Née le 11 août 1990 à Chenove (21)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danielle	Président
Monsieur le Docteur BORENTAIN Patrick	Directeur
Monsieur le Professeur GEROLAMI René	Assesseur
Monsieur le Professeur BERNARD Jean-Paul	Assesseur
Monsieur le Docteur COTON Thierry	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	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		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 Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

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	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		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 (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	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 (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	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 (<i>Disponibilité</i>)	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)

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)
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)
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)

EPIDEMIOLOGIE, 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)
MERRROT 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 Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE 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 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)
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, PSYCHOLOGIE 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)
BREGÉON 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)
DADOIN 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)

ECOLE DU VAL DE GRACE



**A Monsieur le médecin général inspecteur Jean-Didier
CAVALLO**

Directeur de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'honneur
Commandeur dans l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin général Humber BOISSEAU

Directeur adjoint de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier dans l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN



A Monsieur le médecin général inspecteur Michel GUISSET

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Chevalier de la Légion d'honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le médecin chef des services Fabrice SIMON

Chef du pôle Formation Enseignement Recherche
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes Académiques

A Monsieur le Médecin en Chef Jean-Paul BOUDSOCQ

Adjoint du Médecin-Chef du Bataillon des Marins-Pompiers de Marseille
Tuteur de Médecine Générale

Remerciements

A mon directeur de cursus et chef de service Monsieur le Médecin Général Thierry Coton, pour votre accueil depuis mes premiers jours, pour votre bienveillance, votre paternalisme, votre patience, votre protection sans limite. Vous m'avez appris ma spécialité mais aussi le savoir-vivre entre confrères et le savoir-être au lit du malade. C'est avec grand plaisir que je rejoins votre service, j'espère y rester un bon moment.

A mon directeur de thèse et de mémoire, Docteur Patrick Borentain, pour m'avoir pris sous son aile et avoir accepté la mission de m'encadrer pour ce travail de thèse. Votre disponibilité, vos mots encourageants et vos bons conseils m'ont vraiment aidée, j'espère que nous aurons encore de nombreuses occasions de travailler ensemble.

A l'équipe des gastro-entérologues militaire marseillaise, qui hormis le chef est exclusivement féminine : Marie-Pauline la pile électrique de l'oncologie, Sarah la force tranquille et en bonne nutritionniste la meilleure guide gastronomique de Marseille, Laure pour qui le fonctionnel et ses manométries en tout genre n'ont aucun secret.

Aux médecins bienveillants qui m'ont encadré et transmis leur savoir pratique, leur Curiosité, leur sens clinique et leur humanité au cours de ces quatre années d'internat : Professeur Grimaud, Professeur Barthet, Professeur Bernard, Professeur Botta, Professeur Gerolami, Docteur Desjeux, Jean-Michel Gonzalez, Cecilia Servajean, Alban Benezech, Belinda Aider, Mohammed Gasmi, Docteur Ressiot, Laurent Heyries, Isabelle Portal, et Guillaume Allard et ses interminables contre-visites...

A l'équipe de la RPPF, les anesthésistes-réanimateurs Valery Blasco, Cyril Nafati, Karim Harti Souab, Laurent Reydellet qui m'ont accueilli dans le milieu hostile de la réanimation et qui ont fait de mon stage un des meilleurs de mon internat.

Aux infirmiers et aides soignants que j'ai croisé tout au long de mon parcours, avec une petite dédicace pour les infirmières des endoscopies de Laveran : Fred, Aurélie, Ramoumou, Christelle et Alex à qui je promets des astreintes aussi folles qu'elle...

A Papa et Maman, pour leur soutien sans faille, leurs petites questions naïves et mignonnes sur les études de médecine, leur support psychologique, les heures passées au téléphone à répéter inlassablement les mêmes mots de réconfort, et les séjours à la maison dans les périodes studieuses à être au petit soin pour moi et veiller à ce que je ne manque de rien.

A mes deux sœurs, Inès et Sephora, la prunelle de mes deux yeux, mes petites princesses, au caractère parfois bien trempé, pour lesquelles de simples remerciements dans une thèse ne suffiraient pas à décrire la place qu'elles ont dans mon cœur.

A Hélène, qui me connaît par cœur, qui sait comment repousser mes limites, même à l'autre bout du monde tu restes ma Kadi d'amour.

A Lolo le Love, véritable drama-girl, adepte des sacs en python et des vestes en peau de lama, allumeuse de dancefloor comme jamais, dégoteuse de sons en tout genre, ces 10 dernières n'auraient pas eu la même saveur sans toi à mes côtés.

A Selda, Camille et Hélène, ainsi qu'au reste de la bande dijonnaise (Soso, Hub, Adrien, TiTi, Maxime) pour les bouffées d'oxygène que nos virées dans la capitale m'ont procurées.

A Charly, avec qui j'irais faire le tour du monde les yeux fermés.

Aux miskinettes qu'on remarque de loin et qui retournent tout ce qu'elles touchent : Candou mon duo du tube, Carole et ses plans improbable à base de châtaigne, Trega ma dinguo du bistouri, j'ai intérêt à t'adresser des patients pour qui tu auras une chance de mettre la main dedans, Lolo qui connaît mieux que quiconque la vraie miskinette ...

A mes camarades et amis qui se sont lancés avec moi dans l'internat sudiste, avec une mention spéciale pour Gautier avec qui j'ai fait mes premiers pas, Edouard pour sa bienveillance malgré une belle carapace, Poney et Ben pour leur bonne humeur constante, De Chouche quand il n'est pas overbooké.

A mes co-internes civils et militaires, qui ont rythmé le cours de mon internat : Laure la râleuse qu'on adore, Erwan et sa sagesse, Claire, Moumou, Mélanie, Madeleine, Nana, Bernie, Audrey, Alexis, Marine, Ameline.

A mes co-internes de réanimation : Etienne et ses câlins du mercredi, Professeur Jean-Cri, Momo le politicien, et bien sûr Mat et Gab mes petits chats qui ont fait de ce semestre un

moment exceptionnel et que je ne suis vraiment pas prête d'oublier. Notre amitié s'est imposée comme une évidence.

A Gillou, qui nous a quitté bien trop tôt.

A Antoine, qui en si peu de temps me connaît beaucoup trop bien et qui a déjà rattrapé bon nombre de mes boulettes, merci pour ton épaule quotidienne ,ta sérénité si précieuse et ta tolérance sans limite. En espérant que ces moments avec toi durent encore très très longtemps.

Sommaires

Introduction	2
Matériel et méthode	5
<i>Population étudiée.....</i>	<i>5</i>
<i>Critères de jugement.....</i>	<i>7</i>
<i>Evaluation de la sarcopénie par la mesure de la surface des psoas.....</i>	<i>8</i>
<i>Analyses statistiques</i>	<i>9</i>
Résultats.....	11
<i>Caractéristiques démographiques et cliniques de la population</i>	<i>11</i>
<i>Etat nutritionnel de la population avant l'introduction de la Rifaximine</i>	<i>13</i>
<i>Evolution de la sarcopénie après la mise en place de la Rifaximine au long cours dans la population totale</i>	<i>14</i>
<i>Evolution de la sarcopénie après la mise en place de la Rifaximine au long cours selon le score de MELD ou la présence d'un TIPS.....</i>	<i>16</i>
Discussion	19
<i>Discussion des résultats.....</i>	<i>19</i>
<i>Actions de la Rifaximine sur les différentes causes de dénutrition.....</i>	<i>22</i>
Conclusion.....	26
Bibliographie	27

Introduction

La dénutrition dans la population générale est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé et la Société Francophone de Nutrition par un BMI (Body Mass Index) inférieur à 18,5 kg/m² et/ou une albumine plasmatique inférieure à 30 g/L (1,2). Elle est maintenant largement reconnue pour être un facteur prédictif de morbidité et de mortalité chez les patients présentant une hépatopathie chronique avancée. En effet, le foie est un important régulateur du métabolisme, du stockage, de la synthèse et de l'absorption des nutriments et le mauvais état nutritionnel lorsque ce dernier est défaillant est fréquent.

La prévalence de la dénutrition chez le cirrhotique est estimée entre 50-90%, augmentant avec la sévérité de la cirrhose et l'étiologie alcoolique. Dans une étude brésilienne de 300 patients, plus de 75% d'entre eux présentaient un état nutritionnel altéré, tous degrés de sévérité confondus, et 40% d'entre eux présentaient une dénutrition modérée à sévère en prenant les paramètres standard de mesure anthropométriques et biologiques. 95% des cirrhoses avec un score de Child-Pugh C étaient concernées, contre respectivement 84% et 46% pour les cirrhoses Child-Pugh B et A (3).

Ces dernières années, de nombreuses études ont montré que la dénutrition est un facteur prédictif de complications et de mortalité chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique (4). Une large étude multicentrique menée sur une population de patients hospitalisés atteints d'une cirrhose et/ou d'hypertension portale montrait une augmentation de la survenue de complications comme la décompensation oedémato-ascitique (25% d'augmentation) et le syndrome hépato-rénal lors d'une dénutrition. La durée d'hospitalisation était plus longue et la mortalité à l'hôpital était 2 fois plus élevée(5). D'autres complications comme l'encéphalopathie hépatique et les infections surviennent plus fréquemment chez les cirrhotiques dénutris (65% versus 11% chez les patients à l'état nutritionnel normal)(6). Même lors d'une cirrhose Child Pugh A, l'état nutritionnel apparaît comme un facteur prédictif de mortalité important avec une mortalité à 1 an pouvant atteindre 20% dans un contexte de dénutrition contre aucune mortalité chez les patients avec des apports nutritionnels satisfaisants(7). Concernant les potentiels candidats à une transplantation hépatique, l'exclusion de liste de greffe est souvent causée par un état nutritionnel trop précaire et difficilement réversible. Enfin, l'impact apparaît également après la transplantation hépatique, avec l'augmentation des complications infectieuses, de la mortalité post transplantation et de la durée de séjour en réanimation(8)(9)(10).

La problématique de la dénutrition réside non seulement dans le fait qu'il s'agit d'un facteur pronostique majeur sur la survie des patients atteints d'hépatopathie chronique, mais aussi dans la difficulté à l'évaluer dans ces situations où les paramètres anthropométriques et biologiques standards sont faussés par l'insuffisance hépatocellulaire et les conséquences de l'hypertension portale. En effet, la mesure du BMI utilisé en première intention dans la population générale donne peu d'informations lors d'une maladie chronique du foie, souvent faussée par la présence d'ascite. Les données anthropométriques représentées par la mesure du périmètre brachial et de l'épaisseur du pli cutané bicipital sont des facteurs prédictifs dans la survie globale des cirrhotiques, surtout lorsqu'ils sont associés au score de Child-Pugh(11). Cependant leurs valeurs sont à interpréter avec prudence notamment dans certaines situations cliniques (la présence d'œdèmes par exemple) (12). Concernant les données biologiques standard telles que les valeurs de l'albumine et de la pré-albumine utilisées habituellement dans l'évaluation de l'état nutritionnel, leur utilisation est limitée étant donné que leur synthèse protéique est quasi exclusivement hépatique.

La recherche par différentes études d'autres moyens plus fiables d'évaluer l'état nutritionnel du cirrhotique ont permis de dégager la sarcopénie comme un critère majeur et directement corrélé au pronostic de cette population(13). Elle est définie par la perte progressive de la masse musculaire résultant d'une dénutrition. Elle apparaît comme un meilleur objectif de mesure que les données anthropométriques ou l'albumine et pré-albumine (14). En effet il a été démontré que la présence d'une masse musculaire faible constitue un facteur de risque de décès chez les patients sur liste de transplantation hépatique, avec une corrélation plus forte pour la population dont le score de MELD est inférieur à 15 (15). Malgré la controverse de certaines études qui n'ont pas trouvé de lien de causalité entre la sarcopénie et la mortalité post transplantation, une méta-analyse de 2016 confirme l'impact négatif de cette dernière sur la survenue de complications et le risque de mortalité après transplantation hépatique(10),(13),(16). L'avenir en termes d'amélioration de l'état nutritionnel du cirrhotique semble se profiler dans la recherche de propositions thérapeutiques spécifiques visant à lutter contre la sarcopénie. En ce sens plusieurs options ont été envisagées, comme par exemple l'utilisation d'antibiotiques tels que la Rifaximine.

La Rifaximine (RFX) ou 4-deoxy-4-méthylpyrido-[1,2-1)2)] imidazo [5,4-C] rifamycin SV est une molécule antibiotique semi-synthétique appartenant au groupe de la rifamycine. Son mécanisme d'action réside dans l'inhibition de l'ARN polymérase des micro-organismes cibles responsables de l'arrêt de la synthèse ARN et de la traduction en acides

aminés qui en découle (17). Ses propriétés physiques et chimiques en font un puissant agent topique local, avec une forte concentration dans le tube digestif ainsi qu'une non-absorption avec un faible passage dans la circulation systémique (sang et urines) (18).

Le spectre d'action de la RFX est large, avec une action bactéricide sur de nombreux agents pathogènes intestinaux responsables de diarrhée infectieuse (gram positif, gram négatif aérobie et anaérobie), et des résultats significatifs versus placebo dans plusieurs études (19–22). Les premières études ayant proposé l'utilisation de la RFX dans le traitement des épisodes d'encéphalopathie hépatique et la prévention de leur récurrence ont été publiées au milieu des années 1990 (23–25). Son large spectre d'action sur les micro-organismes intestinaux producteurs d'ammonium permet une diminution de concentration dans le tube digestif et donc une baisse du stockage de cette toxine au niveau cérébral. C'est ainsi qu'en 2015, la RFX obtient l'autorisation de mise sur le marché en France pour la prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique. Dans le même ordre d'idée, la RFX permettrait de réduire la concentration d'endotoxine dans le plasma par une décontamination et une modification du microbiote intestinal, améliorant ainsi le pronostic de la cirrhose (26). Ce changement de la flore bactérienne aurait également un impact majeur sur l'état pro-inflammatoire présent lors d'hépatopathie chronique, diminuant la vasodilatation périphérique et splanchnique ainsi que les complications liées à ces modifications hémodynamiques et circulatoires (ascite, encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal) (27). Enfin, l'absence de passage systémique en fait un traitement avec peu d'effets indésirables et à faible risque de résistance bactérienne, si bien que certaines études ont montré que la RFX permettait de prévenir la récurrence d'infection spontanée du liquide d'ascite avec des résultats significativement satisfaisants en comparaison avec le gold standard actuel qui est la Norfloxacine(28,29). Cet antibiotique aux multiples propriétés est probablement une piste à explorer dans la prise en charge nutritionnelle du patient cirrhotique, tant son domaine d'action semble vaste et peu iatrogène. Elle a déjà intéressé plusieurs auteurs spécialistes dans les domaines de l'hépatologie, de la nutrition ou encore de la pharmacologie principalement sur des modèles animaux. Notre étude a été menée dans le but de démontrer l'impact positif de la Rifaximine sur l'évolution de la masse musculaire chez l'homme.

L'objectif principal de notre étude est de décrire l'évolution de l'état nutritionnel du patient cirrhotique traité au long cours par la Rifaximine, à travers l'analyse de la sarcopénie avant et après mise en place du traitement.

Matériel et méthode

Population étudiée

Les patients ont été sélectionnés rétrospectivement à partir de la base de données de la Pharmacie de la Conception appartenant au Centre Hospitalier Universitaire de la Timone à Marseille, en France, entre Juin 2015 et Mars 2018, la délivrance de la Rifaximine étant possible uniquement en Pharmacie hospitalière au moins à la phase d'introduction. La base de données initiale comportait 268 patients.

Pour chaque patient ont été recueillies dans le dossier médical informatisé les données suivantes :

- Caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe)
- Hépatopathie sous-jacente (alcool, VHB, VHC, métabolique, auto-immune, cryptogénique, hémochromatose génétique)
- Score de gravité de l'hépatopathie au moment de la mise sous Rifaximine : Score de Child-Pugh, Model for End-stage Liver Disease Score (score de MELD)(30)
- La présence d'un shunt porto-systémique transjugulaire (TIPS)

Les critères d'inclusion étaient : l'âge supérieur à 18 ans, le sexe féminin ou masculin, la présence d'une cirrhose prouvée histologiquement ou sur un faisceau d'arguments clinique, radiologique et biologique selon les critères diagnostiques de la Société Française d'Hépatologie (31), toutes étiologies confondues, sans limite de gravité (évaluée par le score de Child-Pugh et le score de MELD), à l'état compensé ou décompensé, porteur ou non d'un shunt porto systémique trans-jugulaire (TIPS) lors de l'inclusion , sur liste de transplantation hépatique ou non, sous Rifaximine au long cours depuis au moins 3 mois pour la prévention de la récurrence d'épisode d'encéphalopathie hépatique après échec d'une première ligne de traitement par lactulose.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants : Carcinome Hépatocellulaire (CHC), tumeur maligne évolutive, transplantation hépatique à l'inclusion.

A partir des 264 patients composant la base de données initiale, nous avons sélectionné 34 patients répondant aux critères d'inclusion. Parmi les patients exclus 137 étaient porteurs d'un CHC, 22 étaient porteurs d'une tumeur maligne évolutive, 24 sont décédés, 16 ne bénéficiaient

pas d'une imagerie en coupe dans des délais conformes au protocole de l'étude, 10 avaient bénéficié d'une transplantation hépatique avant l'inclusion et 11 patients étaient non-observant.

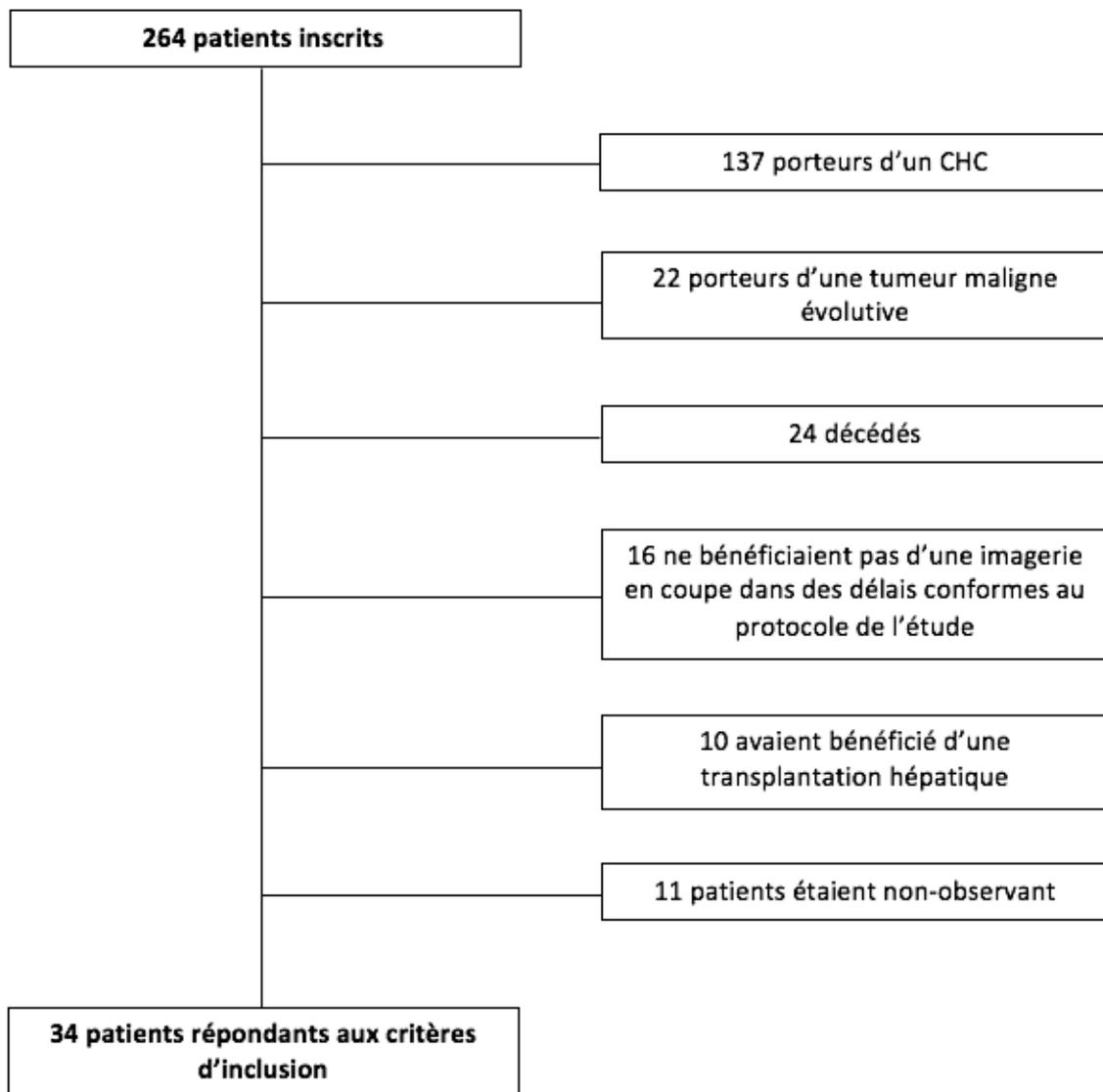


Figure 1 : Diagramme de Flux

Design de l'étude

Chaque patient était son propre témoin, avec un suivi depuis l'année précédant la mise en place de la RFX jusqu'au minimum 3 mois après l'introduction du traitement au long cours. Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie en coupe (scanner ou TDM abdominopelvien en coupes fines au temps portal, ou IRM abdominopelvienne) à l'introduction de la RFX (appelé TDM Pré-Traitement) puis dans un délai minimum de 3 mois après la mise en place du traitement

(appelé TDM Post-Traitement). 20 des 34 patients ont également eu une imagerie en coupe dans l'année précédant la mise en place de la RFX, appelé TDM Baseline.

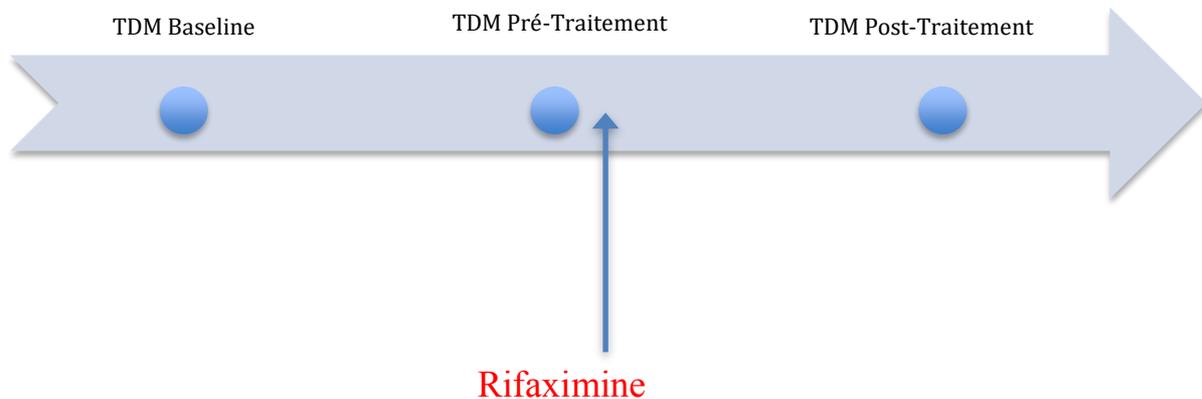


Figure 2 : Design de l'étude

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'analyse de l'évolution de la masse musculaire du psoas lors du traitement au long cours par Rifaximine en comparant pour chaque patient l'imagerie réalisée avant et l'imagerie réalisée au moins 3 mois après le début du traitement. Cette évolution sera comparée pour chaque patient à l'évolution spontanée avant la mise en route du traitement par Rifaximine (pour les patients chez lesquels la donnée est disponible).

Les critères secondaires consistaient d'une part à comparer l'évolution de la masse musculaire lors du traitement par Rifaximine chez les patients porteurs d'un TIPS comparativement aux patients non-TIPS, et d'autre part à établir une corrélation entre l'importance de l'évolution de la sarcopénie et la gravité de la cirrhose selon le score de MELD à l'introduction du traitement par Rifaximine. Nous avons également analysé la proportion de patients dénutris avant et après la mise en route du traitement.

Evaluation de la sarcopénie par la mesure de la surface des psoas

Les données de la littérature de ces dernières années ont permis de dégager une large variété d'outils non consensuels pour mesurer la perte ou le gain de masse musculaire dans la population cirrhotique (9,13,32,33) . Parmi ces outils, la mesure de la surface des psoas sur une imagerie en coupe est la méthode la plus solidement corrélée à l'état nutritionnel chez les patients atteints d'hépatopathie chronique. Elle a également fait l'objet d'une étude récente permettant d'établir une valeur seuil de dénutrition en fonction du sexe chez les patients en attente imminente de transplantation hépatique (34). Dans cette étude et conformément au protocole établi par Golse et al. nous avons mesuré la surface des psoas sur un scanner abdominopelvien en coupes fines millimétriques, injecté au temps portal (à 70 secondes après injection de produit de contraste iodé 350 mg I/ml à 3,5 cc/s) ou non injecté, ou uneIRM injecté en T1 avec injection de gadolinium et saturation de graisse , au niveau du plateau supérieur de L4 , à la limite du disque intervertébral L3-L4, en coupe transversale. Les reconstructions d'imagerie utilisées permettaient une vision radiologique des psoas en 2-Dimensions, axiale et transversale afin de réaliser le repérage le plus précis possible.

Nous avons d'abord repéré le plateau supérieur du corps vertébral de L4 de chaque patient, puis nous avons sélectionné la coupe correspondant à ce repère. Le périmètre des muscles psoas a été tracé manuellement, excluant la graisse et les vaisseaux périphériques, et la mesure de la surface a été calculée par le logiciel d'imagerie AW server 3.0, General Electric. La mesure finale utilisée pour les données statistiques était la résultante de la somme des surfaces des psoas droit et gauche que nous appellerons Aire des Muscles Psoas (AMP). Les images de chaque patient, disponibles sur le PACS (Picture Archiving and Communication System, système d'archivage et de communication d'image) ont été relues en aveugle par un radiologue spécialisé en imagerie abdominopelvienne et familiarisé avec les appareils multi-détecteurs du site.

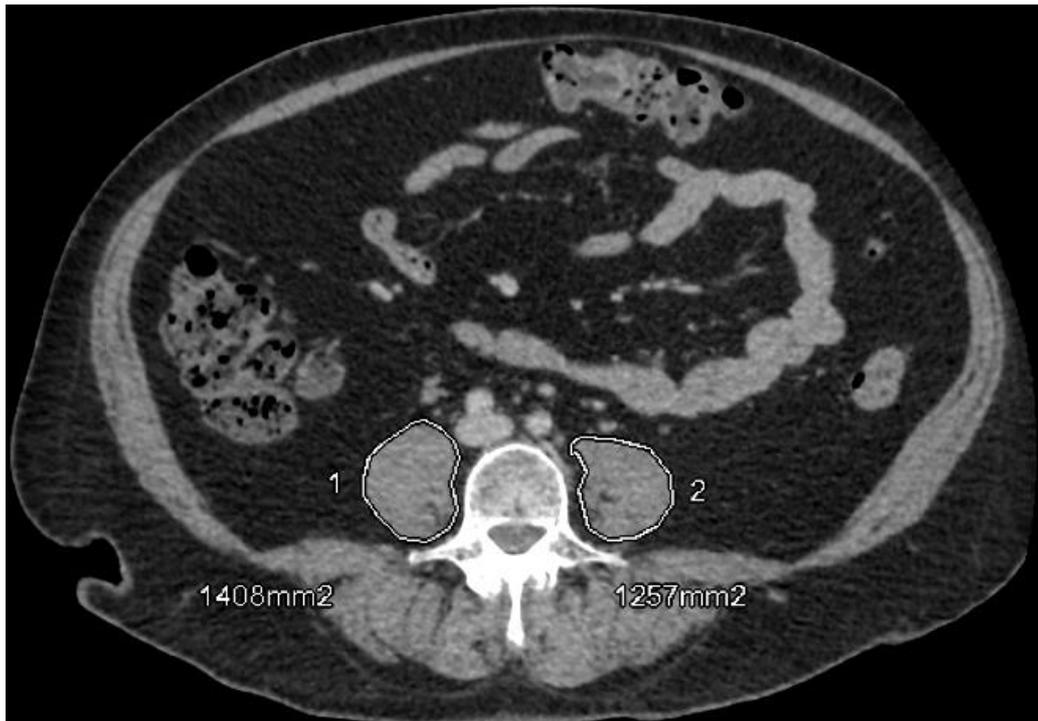


Figure 3 : Coupe transversale au niveau du plateau supérieur du corps vertébral de L4, d'un TDM abdominopelvien injecté au temps portal. Mesure de l'aire des psoas.

Analyses statistiques

Nous nous sommes intéressés aux patients durant la période incluant l'année avant la mise sous Rifaximine jusqu'à la première imagerie après la mise sous traitement. Une analyse descriptive a tout d'abord été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages, les variables quantitatives sous forme de moyennes, écarts-types, médianes, premiers et troisièmes quartiles, minimums et maximums.

Les analyses de la variation de la masse musculaire a été réalisée en comparant les données baseline, pré-traitement et post-traitement, en utilisant le test de comparaison pour données quantitatives appariées (test t de Student pour données appariées lorsque les conditions d'application étaient respectées, test non paramétrique de Wilcoxon sinon). La comparaison des évolutions baseline/pré-traitement ou pré-traitement/post-traitement en fonction d'une part de la présence ou non d'un TIPS, et d'autre part en fonction du score MELD supérieur ou inférieur à 15 a été réalisée en utilisant le test de comparaison pour données quantitatives non appariées (test t de Student lorsque les conditions d'application étaient respectées, test non paramétrique de Mann-Whitney sinon).

Toutes les analyses ont été réalisées pour l'ensemble de la population incluse, et pour la sous-population des patients ayant eu une évaluation baseline.

Le seuil de 0.05 a été retenu pour définir la significativité. Tous les tests ont été réalisés en situation bilatérale. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

Sur les 34 patients inclus et traités par Rifaximine en prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique, l'âge moyen initial était de 58,33 ans +/- 12,2 ans. 58,8% des patients étaient de sexe masculin avec 20 hommes et 14 femmes. La cirrhose a été diagnostiquée sur un faisceau d'arguments clinique, biologique et morphologique. L'étiologie la plus fréquente restait l'alcoolisme chronique avec la moitié de la population concernée (50%), suivi des hépatites virales (5 porteurs de l'hépatite C et 2 atteints d'hépatite B). Au moment de l'introduction du traitement le score de Child-Pugh était avancé avec une classification C pour 53% d'entre eux. Le score de MELD moyen à la même période était de 16,29 +/- 5,51. Les fonctions de synthèse hépatique comme l'albumine et le facteur V avaient pour moyenne respectivement 29,38 g/L +/- 6,31 et 55,82 % +/- 19,99. La bilirubine totale était en moyenne de 62,29 umol/L. La créatinine restait conservée dans l'ensemble avec une moyenne à 86,10 umol/L.

18 patients, soit 52,94% de la population totale, étaient porteurs d'un TIPS mis en place avant l'introduction de la Rifaximine, dont l'indication était de prévenir la récurrence d'épisodes d'encéphalopathie hépatique survenus dans les suites de la pose du shunt porto systémique. Sur ces 18 patients, le TIPS avait été indiqué dans un but de traiter une ascite réfractaire (comme défini dans la conférence de consensus de l'International Ascites Club en 2003) pour 9 patients, une hémorragie digestive récidivante malgré traitement endoscopique itératif pour 8 patients, et une patiente à but prophylactique pour laquelle l'hypertension portal limitait les bonnes conditions chirurgicales d'une néphrectomie droite (35).

Variable	Pourcentage	n=
SEXE		
Femme	41,18%	14
Homme	58,82%	20
CHILD		
A	8,82%	3
B	38,24%	13
C	52,94%	18
MELD		
≤ 15	52,94%	18
> 15	47,06%	16
TIPS	52,94%	18
ASCITE	58,82%	20
THROMBOSE PORTE	5,88%	2

Variable	Pourcentage	n=
ETIOLOGIE		
Auto-immune	2,94%	1
Crypto génique	5,88%	2
Hémochromatose	2,94%	1
Inconnu	2,94%	1
Iatrogène	2,94%	1
Métabolique	8,82%	3
Alcool	50,00%	17
VHB	5,88%	2
VHC	17,65%	6

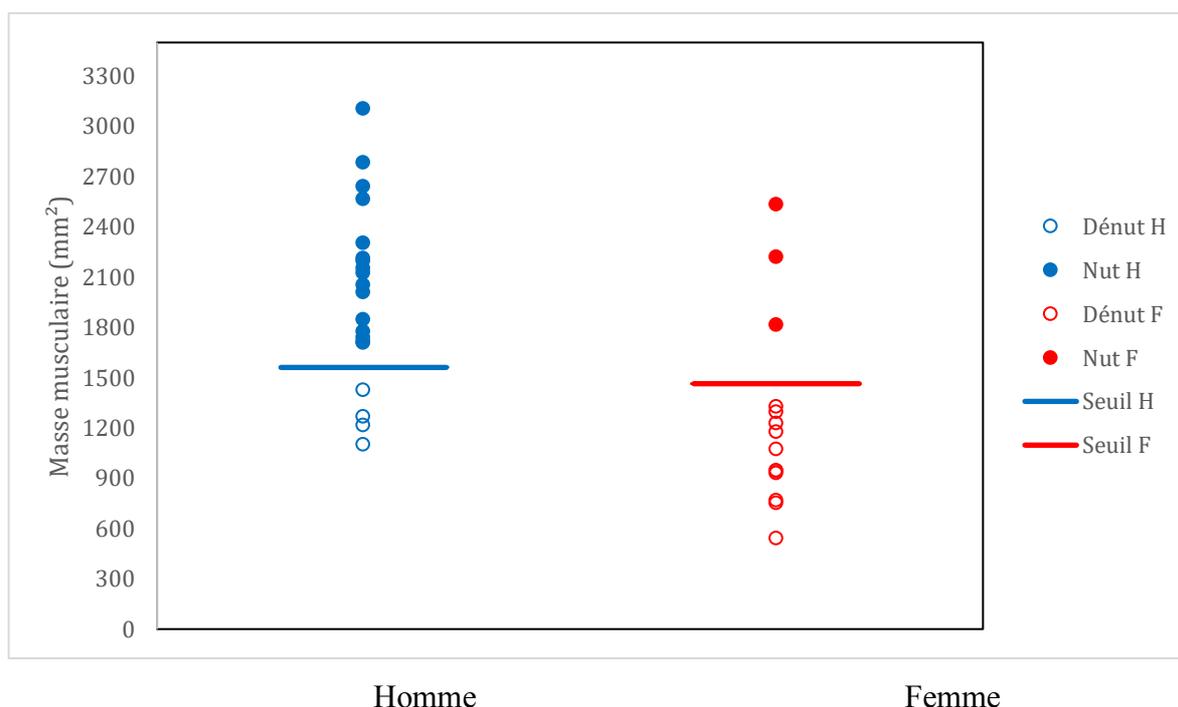
Variable	Moyenne	Ecart- Type
AGE	58,33	12,18
ALBUMINE (g/L)	29,38	6,31
BILIRUBINE TOTALE (μM/mL)	62,29	75,95
TP (%)	49,82	16,04
FACTEUR V (%)	55,82	19,99
CREATININE (μM/mL)	86,10	48,46

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

Etat nutritionnel de la population avant l'introduction de la Rifaximine

Le TDM Baseline recueilli pour 20 des 34 patients a été réalisé en moyenne 336 jours avant l'introduction de la Rifaximine. A cette période, la moyenne de la surface des psoas était de 2111,33 mm² +/- 595,16. Seulement 20% de nos cas étaient alors considérés comme dénutris selon le cut off de sarcopénie défini dans l'étude de Golse et al. Les valeurs retrouvées dans leurs travaux étaient similaires avec 57 de leur 256 patients (soit 22%) considérés comme sarcopénique (34). Les chiffres seuils définissant la sarcopénie étaient de 1464 mm² pour les femmes, et de 1561 mm² pour les hommes sur les mêmes principes de mesure que nous avons effectuée.

Dans les trois mois précédant la mise en place de la Rifaximine, c'est à dire lors du TDM Pré-Traitement recueilli cette fois sur l'ensemble de la population étudiée (34 patients) , la moyenne de la surface des psoas était de 1692,05 mm² +/- 654,84. 44,12% des patients étaient alors considérés comme dénutris (pour la grande majorité de sexe féminin) toujours selon les seuils de dénutrition précédemment décrits. Les hommes avaient une masse musculaire moyenne de 1852,22 mm² et les femmes de 1217,29 mm²(Graphique 1).

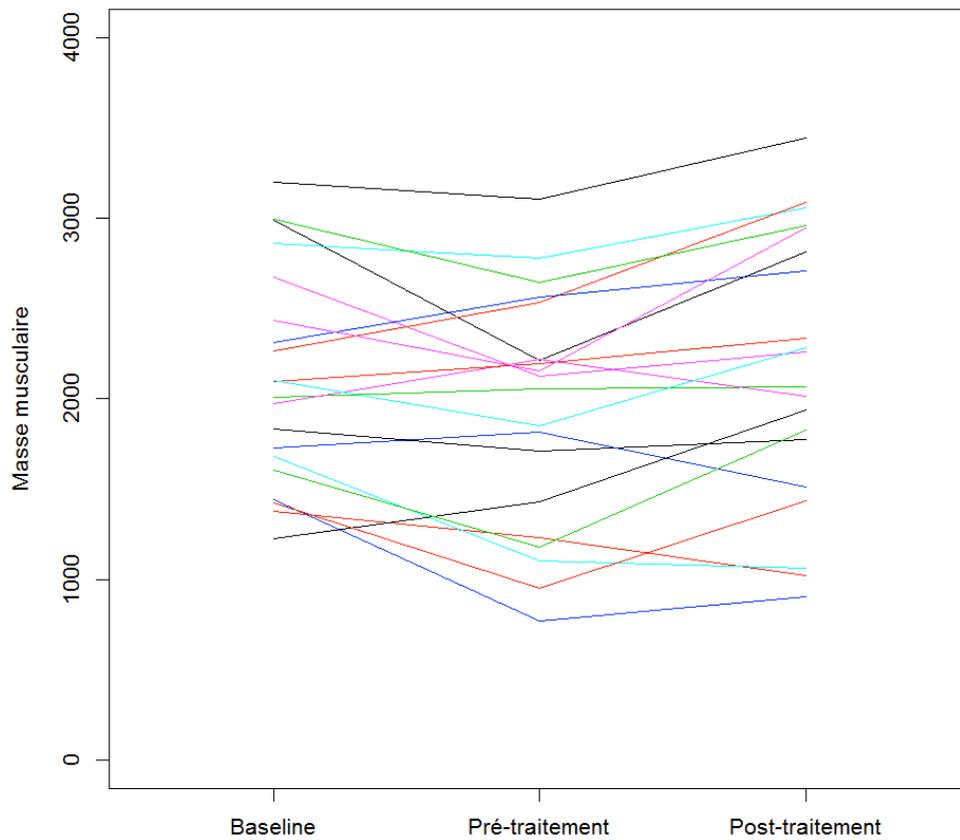


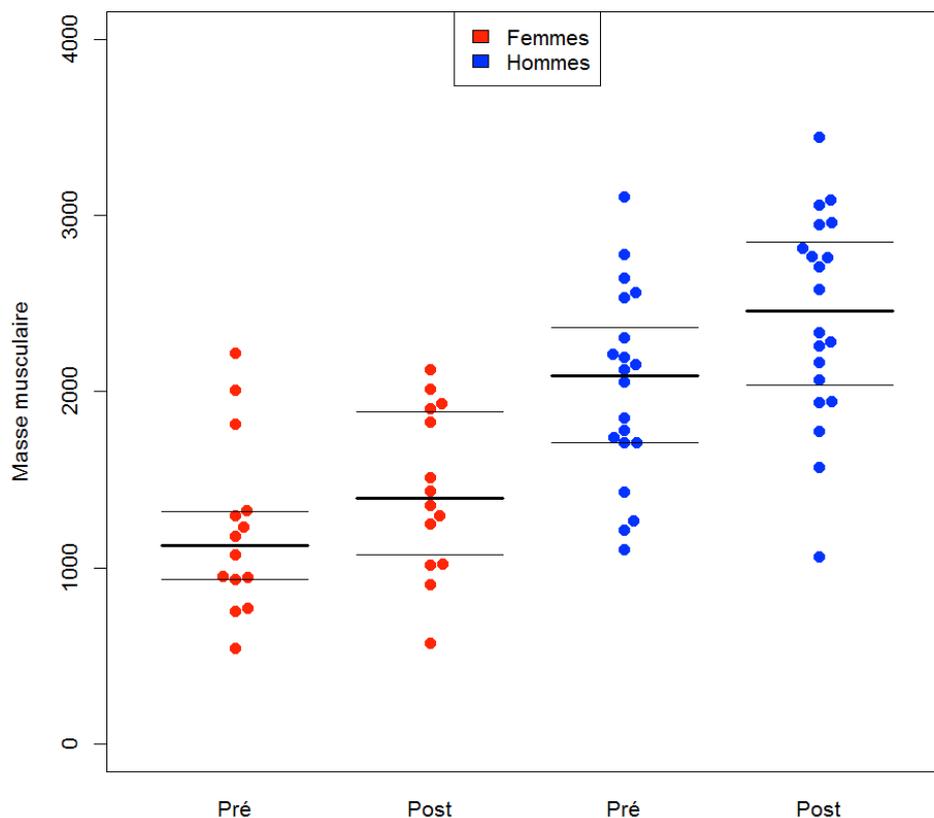
Graphique 1 : État nutritionnel de la population générale avant l'introduction de la Rifaximine

Évolution de la sarcopénie après la mise en place de la Rifaximine au long cours dans la population totale

Le traitement par Rifaximine a été introduit à la posologie consensuelle de 550 mg administré en 2 prises, matin et soir. La durée moyenne de traitement était de 141,72 jours +/- 75 jours. Pendant cette période, il n'y a pas eu d'observance d'après le registre de délivrance du traitement reporté par la Pharmacie Hospitalière. Les patients vus en consultation régulièrement par leur gastro-entérologue n'ont pas décrit d'effet secondaire et l'efficacité était globalement bonne avec la diminution voire la disparition des épisodes d'encéphalopathie hépatique.

Le scanner Post-Traitement a été réalisé en moyenne 276,09 jours +/- 159,10 après l'introduction de la Rifaximine. L'évolution de la sarcopénie après la mise en place de la Rifaximine est marquée par une prise de surface des psoas de 328,49 mm² en moyenne ($p < 0,001$), soit une augmentation de 23%. L'amélioration de l'état nutritionnel dans la population totale après mise en place de la Rifaximine est observée dans 85,29% des cas. La surface des psoas moyenne lors de la réévaluation après traitement au long cours est de 2020,55 mm² +/- 730,41 (Graphique 2). La dénutrition ne concerne alors plus que 26,47% des patients de notre étude (contre 44,12% avant l'introduction de la Rifaximine). Cette amélioration est plus marquée chez l'homme avec une augmentation de 575,39 mm² de la surface des psoas, soit une augmentation de 31,06% ($p < 0,05$) contre 18,21% chez la femme ($p < 0,05$) (Graphique 3).

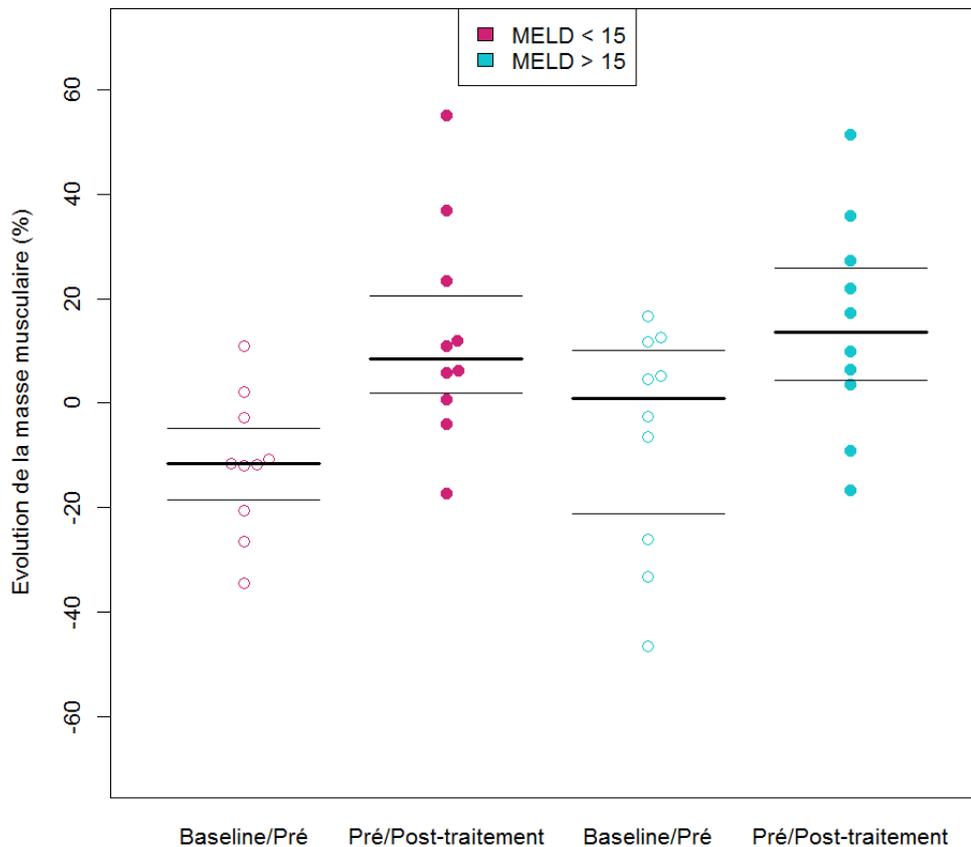




Graphique 3 : Évolution de la sarcopénie après la mise en place de la Rifaximine au long cours, en fonction du sexe

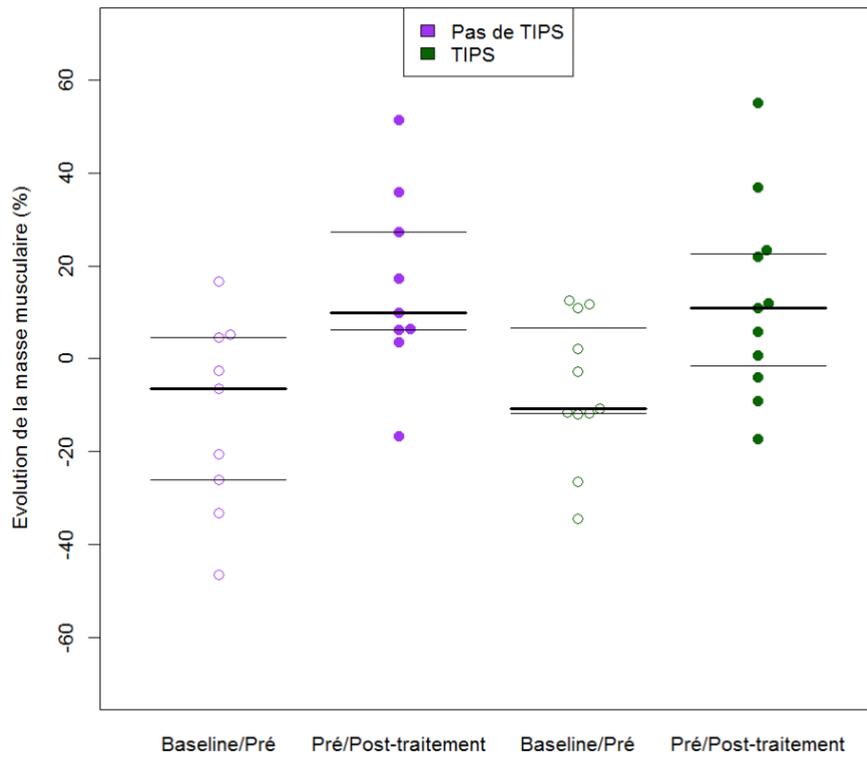
Évolution de la sarcopénie après la mise en place de la Rifaximine au long cours selon le score de MELD ou la présence d'un TIPS

Dans le sous-groupe de patients dont le score de MELD est inférieur ou égal à 15, la surface moyenne des psoas avant l'introduction de la Rifaximine mesurée sur le TDM Pré-Traitement était de 1661,14 mm² contre 1528,23 mm² chez les patients dont le score de MELD était supérieur strictement à 15. L'amélioration sous Rifaximine est observée quelque soit le score de MELD, avec une augmentation de la surface des psoas plus importante de 379,04 mm² soit de 26% dans le sous-groupe avec un score de MELD inférieur ou égal à 15 (p=1,00). Le sous-groupe avec un score de MELD supérieur à 15 a augmenté la surface des psoas en moyenne de 271,63 mm² soit 20% (p=0,82) (Graphique 4).



Graphique 4 : *Évolution de la sarcopénie avant et après la mise en place de la Rifaximine au long cours en fonction du score de MELD*

La présence d'un TIPS ne semblait pas influencer l'efficacité de la Rifaximine sur la renutrition de la population étudiée. Dans les deux situations, on a noté une amélioration de la sarcopénie, que le patient soit porteur ou non d'un shunt porto-systémique. En effet, chez les patients porteurs d'un TIPS, l'état nutritionnel initial, avant l'introduction de la Rifaximine était meilleur que celui des patients sans TIPS avec une surface moyenne des psoas de 1606,4 mm² contre 1573,21 mm². L'amélioration sous Rifaximine est observée avec une augmentation de la surface des psoas plus importante de 428,31 mm² soit 29% dans le sous-groupe avec un TIPS (p=0,13). Le sous-groupe sans TIPS a augmenté la surface des psoas en moyenne de 216,21 mm², soit 17% (p=0,44) (Graphique 5).



Graphique 5 : Évolution de la sarcopénie avant et après la mise en place de la Rifaximine au long cours en fonction de la présence ou non d'un TIPS

Discussion

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution de l'état nutritionnel du patient cirrhotique traité au long cours par la Rifaximine, à travers l'analyse de la sarcopénie avant et après mise sous traitement.

Discussion des résultats

Nous avons observé que la prise de Rifaximine au long cours en prévention de la récurrence d'épisodes d'encéphalopathie hépatique a un impact positif statistiquement significatif sur l'augmentation de l'aire des psoas chez les patients cirrhotiques dénutris ou non. La RFX permet dans plus de 80% des cas d'inverser la courbe de dénutrition et de favoriser la prise de masse musculaire, et ce de manière statistiquement significative. De plus cette étude suggère que quelque soit la sévérité de la cirrhose, évaluée à travers le score de MELD, la RFX permet une amélioration de l'état nutritionnel lorsqu'elle est administrée au long cours, à la dose de 550mg 2 fois par jour, avec une efficacité tout de même plus importante lorsque les fonctions hépatiques sont encore relativement conservées. Enfin, on suppose que la RFX améliore l'état nutritionnel des cirrhotiques qu'ils soient porteurs d'un TIPS ou non, dans la mesure où le shunt porto-systémique a été mis en place avant l'introduction de la Rifaximine. Les résultats émis indiquent que l'augmentation de la surface des psoas est plus importante dans la population porteuse d'un TIPS, et l'hypothèse d'une association TIPS/Rifaximine dans la lutte contre la dénutrition est à évaluer de manière plus précise.

Ce travail associe donc de manière statistiquement significative la prise de Rifaximine au long cours avec une amélioration nette de la sarcopénie chez les patients cirrhotiques. On retient tout de même que 5 patients se sont aggravés sur le plan nutritionnel malgré la mise sous Rifaximine. Il s'agissait pour l'ensemble de cirrhose Child C12 ou plus, avec un MELD supérieur à 20. Trois d'entre eux ont été hospitalisés à plusieurs reprises après la mise sous Rifaximine pour des infections principalement à point de départ pulmonaire ou urinaire souvent grave avec nécessité d'un passage en réanimation. L'un d'entre eux était porteur d'une infection ostéo-articulaire nécessitant un traitement par bi-antibiothérapie au long cours. Malgré son efficacité sur un grand nombre de patient, il semblerait que la Rifaximine reste à action limitée chez les cirrhotiques sévères, ainsi que lors de la prise concomitante d'autres antibiotiques de manière prolongée ou fréquente.

Par ailleurs notre étude s'intègre dans une démarche rétrospective avec tous les biais qui lui sont propres, dont nous avons tenté de nous affranchir. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont permis de sélectionner une population représentative de la population générale atteinte d'une maladie hépatique chronique, bien que le recrutement soit unicentrique. L'étiologie dominante est l'alcoolisme chronique dans 50% des cas suivi de l'hépatite C dans notre travail, en corrélation avec les derniers rapports de l'INSERM sur la cirrhose en France(36). La sévérité de la maladie hépatique dans notre population est également en adéquation avec les différentes études réalisées sur la dénutrition des cirrhotiques(34),(37–39). 18 de nos 34 patients étaient atteints d'une cirrhose Child C, soit un pourcentage de 52%, et le score de MELD moyen était de 16,3. Les résultats retrouvés sur l'état nutritionnel de notre population lors de l'inclusion est également en accord avec les derniers travaux réalisés sur la malnutrition du cirrhotique utilisant la mesure de l'aire du psoas comme outil diagnostique(40). En effet au moment de l'introduction de la RFX, 44,12% des patients étaient alors considérés comme dénutris. On observe que les femmes sont plus concernées que les hommes puisque 78,6% d'entre elles souffrent de sarcopénie à l'inclusion. Les patients atteints d'une cirrhose au score de MELD supérieur à 15 sont plus dénutris à l'inclusion que ceux bénéficiant d'une fonction hépatique encore correcte, ce qui semble cohérent d'un point de vue physiopathologique. Ces chiffres démontrent une fois de plus l'ampleur de la problématique nutritionnelle dans cette pathologie et l'intérêt de trouver des moyens de lutte contre la sarcopénie. L'exclusion des patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) est un élément à prendre en considération dans l'interprétation des résultats, étant donné sa prévalence importante dans la population atteinte de cirrhose (41). Le choix d'exclure les patients porteurs de CHC se comprend dans l'interaction des états néoplasiques associés à des thérapeutiques souvent mal tolérées avec l'état nutritionnel altéré et la difficulté à évaluer l'impact d'un traitement comme la RFX lorsque de nombreux autres facteurs confondants entrent en compte.

De plus, le fait de considérer chaque patient comme son propre témoin nous a permis d'établir des groupes strictement comparables à l'inclusion et de s'affranchir au maximum d'un quelconque biais de sélection. Ce schéma nous a permis également d'éliminer certains facteurs de confusion susceptibles d'interagir dans la relation Rifaximine/renutrition chez les patients cirrhotiques. La sévérité de la maladie hépatique, la présence d'un shunt porto-systémique, le sexe sont autant de facteurs confondants que nous avons tenté d'éliminer lors de nos analyses en sous-groupes. Même si les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, l'amélioration

de la sarcopénie chez ces patients suggère fortement l'efficacité de la RFX sur l'amélioration de l'état nutritionnel chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

Dans le sous-groupe des patients porteurs d'un TIPS, le dispositif a été mis en place au minimum 3 semaines avant l'introduction de la RFX chez tous les patients concernés. En effet la multiplication des épisodes d'encéphalopathie hépatique consécutive à la pose du TIPS justifiait l'introduction rapide de la RFX. Cette chronologie a permis de s'affranchir de l'influence du TIPS dans la prise de masse musculaire après l'introduction de la RFX. Les résultats faisant état de la sarcopénie avant l'introduction du traitement montrent que dans la population porteuse d'un TIPS l'état nutritionnel est meilleur que chez les non-porteurs de TIPS avec une surface des psoas plus importante. Cela laisse penser que la présence d'un TIPS a probablement permis, avant même l'introduction de la RFX, d'amorcer un processus de renutrition. En effet des travaux à ce propos ont été réalisés, retrouvant une amélioration statistiquement significative de la sarcopénie chez les patients cirrhotiques porteurs d'un shunt porto systémique introduit par voie Trans jugulaire comparativement au groupe témoin (42). De plus, au-delà d'un état nutritionnel généralement plus conservé, les patients porteurs de TIPS ont vu leur masse musculaire croître de manière plus importante que chez les patients non porteurs de TIPS. On peut donc se demander si ces patients ne se sont pas améliorés sur le plan nutritionnel par la prise de RFX certes, mais aussi par la présence du TIPS. En effet ce dispositif permet une réduction de l'ascite et une diminution du gradient de pression porto-systémique de manière avérée, avec la disparition de toutes les complications que cela implique (hémorragie digestive par rupture de varices œsophagienne, infection spontanée du liquide d'ascite). On lui attribuerait également avec plus de controverse, une amélioration de l'appétit et de l'apport calorique, une modification de la sensibilité à l'insuline, et de la glycémie, ainsi que la réduction de la synthèse de myostatine dans le muscle strié, habituellement responsable de la destruction des cellules musculaires(43) (44).

Il est également de bon ton de souligner le fait que sur les 20 patients dont nous avons pu recueillir l'évolution de la sarcopénie au minimum un an avant l'introduction de la RFX, on remarque que 7 d'entre eux s'étaient déjà améliorés avant même l'introduction de la RFX. Parmi ces patients, 4 avaient bénéficié de la pose d'un TIPS entre le TDM baseline et le TDM Pré-traitement., et un patient avait entrepris un sevrage efficace de l'alcool.

Enfin, malgré un souci d'écarter le maximum de facteurs de confusion, on ne peut s'affranchir de tous les événements intercurrents survenus au cours de l'étude et susceptibles de freiner ou à l'inverse d'accélérer la prise de masse musculaire dans notre population. Sur les 6 patients atteints du virus C, un seul n'a pas été traité, et parmi les 18 patients dépendants à l'alcool, 13 étaient sevrés à l'introduction de la RFX, 4 ont continué à boire tout au long de l'étude. Notre population, à l'image de la population cirrhotique en général était une population vulnérable, soumise aux infections souvent soldées d'une prise d'antibiotiques, aux décompensations de leur maladie hépatique (poussée d'ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique) et donc à des hospitalisations de plus ou moins longue durée, empêchant parfois une prise alimentaire correcte. Concernant la prise en charge nutritionnelle, aucun patient n'a bénéficié d'une alimentation artificielle (entérale ou parentérale), nous avons retrouvé une prescription de Compléments alimentaires oraux hypercaloriques chez seulement 2 patients, sans aucune garantie de l'observance de ces derniers. Ces facteurs confondants constituent certes un biais dans notre travail, mais dans la mesure où il s'agit de facteurs aggravant l'état nutritionnel des patients, on peut légitimement supposer que l'efficacité de la Rifaximine sur la sarcopénie est largement sous-estimée dans notre étude. Au-delà des résultats statistiques, l'explication d'une telle efficacité de la RFX sur l'état nutritionnel du cirrhotique réside dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques de dénutrition et des multiples mécanismes d'action de ce traitement.

Actions de la Rifaximine sur les différentes causes de dénutrition

La dénutrition est caractérisée par une perte de poids, une atrophie musculaire, un état de fatigue et de faiblesse. Lors d'une hépatopathie chronique dont l'évolution naturelle tend vers un état nutritionnel de plus en plus altéré (34),(37–39), les mécanismes de dénutrition sont multifactoriels. Ils combinent des apports alimentaires insuffisants, une malabsorption et un métabolisme des macro et micronutriments altérés(3).

La diminution des apports nutritionnels est fréquente chez les cirrhotiques. Elle semble être la conséquence de symptômes gastro-intestinaux, d'une anorexie, d'une dysgueusie et d'une prescription de régimes restrictifs stricts (hyposodé, hypoprotéiné). L'anorexie peut être déclenchée par un déséquilibre entre hormones orexygènes et anorexigènes associés à une circulation chronique de cytokines pro-inflammatoire. Les nausées, vomissements et l'effet de satiété précoce sont souvent attribués à une pression intra-abdominale importante secondaire à

l'ascite. La dysgueusie peut résulter d'une carence en Zinc, fréquente chez les cirrhotiques ainsi que les restrictions imposées par certaines mesures hygiéno-diététiques (régime pauvre en sel) (46). Les épisodes répétés d'encéphalopathie hépatique constituent des périodes où la prise alimentaire orale est suspendue, et contribuent de manière non négligeable à la dénutrition du cirrhotique. L'hypothèse d'une amélioration nutritionnelle lors d'un traitement au long cours par RFX peut être expliquée par la réduction significative des épisodes d'encéphalopathie et donc d'une optimisation des apports caloriques (28). Dans le même ordre d'idée, les événements intercurrents responsables d'une décompensation de la pathologie chronique et le contexte d'hospitalisation qui en découle sont autant de freins à des apports alimentaires quotidiens satisfaisants. La RFX a montré son efficacité dans la prévention d'une partie de ces facteurs de décompensation. Plusieurs études concluent à une réduction du nombre et de la durée d'hospitalisation par son efficacité classiquement sur les épisodes d'encéphalopathie hépatique et leur récurrence, mais également sur la prévention d'infection spontanée du liquide d'ascite (29),(47). Associée à la midodrine, la RFX au long cours réduirait les poussées d'ascite et la survenue de syndrome hépatorénal(48). Enfin, même si les avis sont partagés, la RFX interviendrait dans la prévention de la récurrence d'infection gastro-intestinale telles que les poussées de diverticulose sigmoïdienne, rendant plus rares encore les motifs d'hospitalisation (49),(50) et par la même occasion les situations à risque de jeun prolongé.

La dénutrition du cirrhotique tient également à la malabsorption des nutriments. Celle-ci semble être mêlée à de multiples mécanismes dont certains ne sont pas complètement assimilés à ce jour (51). La mauvaise absorption des graisses, secondaire à une diminution de production d'acides biliaires, survient dans la maladie hépatique cholestatique. Le déficit en acide biliaire intra-luminal, résultat d'une diminution de production de bile et de la présence de shunts porto-systémiques, altère la formation de micelles et l'absorption des longues chaînes d'acides gras à travers le système lymphatique. A ce mécanisme s'additionne la présence fréquente d'une insuffisance pancréatique associée (notamment dans la cirrhose d'origine alcoolique) ainsi que l'existence quasi constante d'une gastropathie et/ou entéropathie d'hypertension portale, responsable d'une altération de la flore digestive majorant la malabsorption des différents nutriments. La RFX est un antibiotique à action locale qui s'astreint à agir à 99% dans la lumière de l'intestin grêle, directement sur les bactéries de la flore digestive. En effet son activité antimicrobienne in vitro contre les bactéries Gram-positive et Gram négative, aérobie et anaérobie permet d'agir contre les entérobactéries principalement localisées dans l'intestin grêle(52). En plus de son action bactéricide directement dans la lumière intestinale, la

Rifaximine réduit également les souches bactériennes les plus virulentes et leur synthèse d'entérotoxines responsable d'une réponse inflammatoire de l'épithélium intestinal(53). La Rifaximine assure la cytoprotection des entérocytes en altérant l'expression de cytokines pro-inflammatoires et en activant des récepteurs impliqués dans la détoxification et l'élimination de substances chimiques et toxines grêliques (54). Au-delà de son action sur l'intestin grêle, on a observé que la RFX favorisait la guérison des colites chez la souris en réduisant la translocation bactérienne (55), et permettait une amélioration endoscopique et histologique significative chez le chien atteint de colite chronique (56). Appliqué à l'Homme, ce traitement pourrait améliorer la dysbiose colique existant chez les patients atteints de la maladie de Crohn en modulant le microbiote du colon et en augmentant la prolifération de certaines bactéries commensales comme *Bifidobacteria* et *Faecal bacterium prausnitzii*(57). La RFX exercerait également une action anti-inflammatoire en augmentant l'expression du pregnane-X récepteur et en antagonisant les effets du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) sur les cellules épithéliales in vitro(58). Autant de modes d'action capables d'améliorer la qualité de l'épithélium grêlique et colique interpellent sur la capacité de la RFX à optimiser l'absorption des nutriments (sucres, lipides et protéines), ainsi que les vitamines et oligo-éléments essentiels à l'acquisition d'un état nutritionnel correct.

Enfin, l'altération du métabolisme des macronutriments est un facteur contribuant de manière importante à la dénutrition du cirrhotique et notamment à l'épuisement de sa réserve protéique. En effet, physiologiquement, le maintien de la masse musculaire résulte d'un équilibre entre la synthèse des protéines et leur consommation. Chez les patients cirrhotiques, l'augmentation de l'utilisation des acides gras comme source d'énergie (induite entre autre par l'insulinorésistance) diminue considérablement la réserve lipidique, obligeant l'organisme à se tourner précocément vers la néoglucogénèse pour métaboliser les protéines (issues des muscles striés) en glucose, substrat énergétique fondamental pour la plupart des tissus de l'organisme(59). Cette protéolyse induit un état de sarcopénie majeur et réduit considérablement la masse musculaire globale.

Parmi les dysfonctions métaboliques du cirrhotique, l'absence de transformation de l'ammonium en urée est une situation critique, incriminant à la fois l'insuffisance hépatocellulaire et les dérivations porto systémiques causées par l'hypertension portale. L'ammonium est bien connu pour ses effets cytotoxiques sur les neurones et les astrocytes. Son accumulation dans le système nerveux central est à l'origine de l'encéphalopathie hépatique dont les signes cliniques se caractérisent d'après les directives cliniques de 2014 de

l'Association européenne pour l'étude du foie et de l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie par une inversion du rythme nyctéméral, d'une somnolence, d'un astérisis et dans des situations extrêmes se soldent par un coma. Le risque ultime est l'apparition d'un oedème cérébral cytotoxique, induisant une hypertension intra-crânienne et la possibilité d'engagement cérébral provoquant le décès du patient. A minima, l'encéphalopathie hépatique altère la qualité de vie et entrave la prise alimentaire nécessaire à un état nutritionnel correct (60). Son traitement consiste dans un premier temps à corriger les facteurs précipitants (comme les infections, l'iatrogénie, les désordres hydro-électrolytiques), et en première intention à introduire des laxatifs comme le lactulose. Pour prévenir la récurrence d'épisodes d'encéphalopathie hépatique, les dernières recommandations sont en faveur de l'utilisation de la Rifaximine dans une stratégie de réduction de la production et de l'absorption d'ammonium et autres toxines dérivants des productions bactériennes de la flore commensale digestive (61).

Au-delà de son action neurotoxique connue depuis de nombreuses années, l'effet délétère de l'ammonium sur le muscle squelettique a récemment été décrit par de récentes études(62),(63).En effet, les projets de recherche sur le modèle animal et in vitro suggèrent que l'hyperammoniémie s'accumule également dans le muscle strié et active un programme de destruction moléculaire contribuant à la sarcopénie. Des travaux menés sur les rats montrent que l'hyperammoniémie induit par la cirrhose, est responsable d'un stress cellulaire au sein du muscle squelettique par le biais de perturbations de certains marqueurs moléculaires, induisant la diminution de la synthèse des protéines du muscle strié. La sarcopénie qui en découle serait réversible en adoptant une stratégie de réduction du taux d'ammonium dans le plasma et dans le muscle (58). En ce sens on peut supposer qu'un traitement par RFX au long cours, par sa diminution de l'absorption de l'ammonium permettrait l'augmentation de la masse musculaire. Notre étude est une des premières à évaluer sur un modèle humain l'impact de la RFX sur la sarcopénie.

Conclusion

Pour conclure, notre étude est une des premières évaluant la sarcopénie et son évolution avant et après la mise en place de la rifaximine au long cours, en prévention de la récurrence des épisodes d'encéphalopathie hépatique chez des patients cirrhotiques. Elle suggère fortement que la prise bi-quotidienne de ce traitement sur une durée au minimum de 3 mois permettrait une amélioration de la masse musculaire et donc de l'état nutritionnel chez les patients atteints de maladie hépatique chronique. Il s'agit à l'évidence d'une étude rétrospective, avec un faible effectif et unicentrique qu'il convient d'étayer par des travaux randomisés prospectifs. En effet le faible passage systémique, la bonne tolérance et l'absence de résistance de cet antibiotique en font une piste privilégiée dans la lutte contre la dénutrition qui atteint de manière importante cette population, et cela quel que soit la sévérité de la maladie hépatique. Associé à la mise en place d'un TIPS, le traitement par Rifaximine au long cours semble plus efficace dans l'amélioration de la sarcopénie. L'optimisation de cette bi-thérapie mériterait d'être évaluée de manière plus précise, avec des études prospectives, avec un effectif plus nombreux et des preuves scientifiquement plus fortes afin de permettre aux cirrhotiques de retrouver un état nutritionnel correct leur assurant une survie plus longue, et une morbi-mortalité réduite.

Bibliographie

1. World Health Organization. BMI classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage5intro_3.html. Accessed June 12, 2016.
2. Societe Francophone Nutrition Clinique et Metabolisme. Denutrition: une pathologie meconnue en societe d'abondance. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf. Accessed June 12, 2016.
3. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. févr 2012;10(2):117-25.
4. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. déc 2006;43(4):269-74.
5. Campillo B, Richardet J-P, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients. *Nutrition*. juin 2003;19(6):515-21.
6. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology*. juill 2013;58(1):325-36.
7. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. oct 2009;29(9):1396-402.
8. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. févr 2010;30(2):208-14.
9. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*. oct 2012;18(10):1209-16.
10. van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant*. août 2016;16(8):2277-92.
11. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. juin 2001;17(6):445-50.

12. Heymsfield SB, Casper K. Anthropometric Assessment of the Adult Hospitalized Patient. *J Parenter Enter Nutr.* sept 1987;11(5_suppl):36S-41S.
13. Montano–Loza AJ, Meza–Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* févr 2012;10(2):166-173.e1.
14. Toshikuni N. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7286.
15. Englesbe MJ. Quantifying the eyeball test: Sarcopenia, analytic morphomics, and liver transplantation. *Liver Transpl.* oct 2012;18(10):1136-7.
16. Jeon JY, Wang H-J, Ock SY, Xu W, Lee J-D, Lee JH, et al. Newly Developed Sarcopenia as a Prognostic Factor for Survival in Patients who Underwent Liver Transplantation. Villa E, éditeur. *PLOS ONE.* 30 nov 2015;10(11):e0143966.
17. Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2000;44(8):2205-6.
18. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(2):51-6.
19. DuPont HL, Jiang Z, Ericsson CD, Adachi JA, Mathewson JJ, DuPont MW, et al. Rifaximin versus Ciprofloxacin for the Treatment of Traveler’s Diarrhea: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* déc 2001;33(11):1807-15.
20. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, Palazzini E, DuPont MW, Jiang ZD, et al. Rifaximin: A Nonabsorbed Antimicrobial in the Therapy of Travelers’ Diarrhea. *Digestion.* 1998;59(6):708-14.
21. Dupont HL, Jiang Z, Belkind–Gerson J, Okhuysen PC, Ericsson CD, Ke S, et al. Treatment of Travelers’ Diarrhea: Randomized Trial Comparing Rifaximin, Rifaximin Plus Loperamide, and Loperamide Alone. *Clin Gastroenterol Hepatol.* avr 2007;5(4):451-6.
22. Steffen R, Sack DA, Riopel L, Jiang Z-D, Sturchler M, Ericsson CD, et al. Therapy of travelers’ diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol.* mai 2003;98(5):1073-8.
23. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment andwith rifaximin and lactulose in patients with medium to severe patients with medium to severe. *Curr Med Res Opin.* janv 1993;13(2):109-18.
24. Puxeddu A, Quartini M, Massimetti A, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of

- chronic hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin.* janv 1995;13(5):274-81.
25. Festi D, Mazzella G, Orsini M, Sottili S, Sangermano A, Li Bassi S, et al. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Ther Res.* nov 1993;54(5):598-609.
 26. Kalambokis GN, Tsianos EV. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology.* févr 2012;55(2):655-6.
 27. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* nov 2015;63(5):1272-84.
 28. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 25 mars 2010;362(12):1071-81.
 29. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* déc 2016;28(12):1450-4.
 30. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* févr 2001;33(2):464-70.
 31. Société Française d'hépatologie, Recommandations Professionnelles Critères diagnostique et prise en charge initiale de la cirrhose non compliquée <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/Diagnostic-cirrhose.pdf> Décembre 2006.
 32. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* juin 2014;60(6):1151-7.
 33. DiMartini A, Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation: Muscle Mass Predicts Outcomes After Transplantation. *Liver Transpl.* nov 2013;19(11):1172-80.
 34. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation: GOLSE ET AL. *Liver Transpl.* févr 2017;23(2):143-54.
 35. Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* juill 2003;38(1):258-66.
 36. INSERM. Cirrhose, Une maladie du foie d'origine inflammatoire. 2017.

37. Kalafateli M. Muscle fat infiltration assessed by total psoas density on computed tomography predicts mortality in cirrhosis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cité 2 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2018/ev-04-2018-04-AG3296-0256.pdf>
38. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA, et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis: Poor efficacy of psoas muscle for mortality prediction in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 29 sept 2018 [cité 2 oct 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12349>
39. Merli M, Durand F. Muscle mass vs. adipose tissue to predict outcome in cirrhosis: Which matters and in which patients? *J Hepatol.* sept 2018;69(3):567-9.
40. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation: Post-liver transplant sarcopenia. *J Gastroenterol Hepatol.* juin 2014;29(6):1250-7.
41. Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Roth G, Ruiz I, Selves J. «Carcinome hépatocellulaire». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Décembre 2017,.
42. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2013;25(1):85-93.
43. Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, Tønner-Nielsen D, Mengel A, Schmitz O, et al. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* août 2010;299(2):G486-93.
44. Dasarathy J, Alkhoury N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: a critical review of literature: Changes in body composition after TIPS in cirrhosis. *Liver Int.* oct 2011;31(9):1250-8.
45. Thandassery RB, Montano-Loza AJ. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* juin 2016;14(2):257-73.
46. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* mars 2017;65(3):1044-57.
47. Roggeri DP, Roggeri A. Economic impact of the use of rifaximin 550 mg twice daily for the treatment of overt hepatic encephalopathy in Italy. *Hepatic Med Evid Res.* sept 2017;Volume 9:37-43.

48. Hanafy AS, Hassaneen AM. Rifaximin and midodrine improve clinical outcome in refractory ascites including renal function, weight loss, and short-term survival: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. déc 2016;28(12):1455-61.
49. Severi C, Carabotti M, Cicienia A, Pallotta L, Annibale B. Recent advances in understanding and managing diverticulitis. *F1000Research*. 29 juin 2018;7:971.
50. Festa V, Spila Alegiani S, Chiesara F, Moretti A, Bianchi M, Dezi A, et al. Retrospective comparison of long-term ten-day/month rifaximin or mesalazine in prevention of relapse in acute diverticulitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1397-404.
51. Linscheer WG, Patterson JF, Moore EW, Clermont RJ, Robins SJ, Chalmers TC. Medium and long chain fat absorption in patients with cirrhosis. *J Clin Invest*. 1 août 1966;45(8):1317-25.
52. Robins GW, Wellington K. Rifaximin: a review of its use in the management of traveller's diarrhoea. *Drugs*. 2005;65(12):1697-713.
53. DuPont HL. Biologic properties and clinical uses of rifaximin. *Expert Opin Pharmacother*. févr 2011;12(2):293-302.
54. Schrodtt C, McHugh EE, Gawinowicz MA, DuPont HL, Brown EL. Rifaximin-Mediated Changes to the Epithelial Cell Proteome: 2-D Gel Analysis. van Veen HW, éditeur. *PLoS ONE*. 26 juill 2013;8(7):e68550.
55. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, Barbanti M, Palazzini E, Morelli A. Inhibition of Intestinal Bacterial Translocation with Rifaximin Modulates Lamina propria Monocytic Cells Reactivity and Protects against Inflammation in a Rodent Model of Colitis. *Digestion*. 2002;66(4):246-56.
56. Menozzi A, Dall'Aglio M, Quintavalla F, Dallavalle L, Meucci V, Bertini S. Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs: a randomised trial. *BMC Vet Res* [Internet]. déc 2016 [cité 2 oct 2018];12(1). Disponible sur: <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0851-0>
57. Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, Kolida S, Ndagijimana M, Laghi L, et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. déc 2010;65(12):2556-65.
58. Mencarelli A, Migliorati M, Barbanti M, Cipriani S, Palladino G, Distrutti E, et al. Pregnane-X-receptor mediates the anti-inflammatory activities of rifaximin on detoxification pathways in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol*. déc 2010;80(11):1700-7.
59. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver

disease. *J Hepatol.* déc 2016;65(6):1232-44.

60. Poh Z, Chang PEJ. A Current Review of the Diagnostic and Treatment Strategies of Hepatic Encephalopathy. *Int J Hepatol.* 2012;2012:1-10.

61. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: In vitro and in vivo Antibacterial Activity – A Review. *Chemotherapy.* 2005;51(1):67-72.

62. Kumar A, Davuluri G, Silva RN e, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R, et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis: Kumar et al. *Hepatology.* juin 2017;65(6):2045-58.

63. Kovarik M, Muthny T, Sispera L, Holecek M. The dose-dependent effects of endotoxin on protein metabolism in two types of rat skeletal muscle. *J Physiol Biochem.* sept 2012;68(3):385-95.

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.

