



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'efficacité et de la sécurité à 3 ans de l'injection locale de micro-graisse et de fraction vasculaire stromale autologues dans les fistules ano-périnéales réfractaires de la maladie de Crohn

Fanny Houser

## ► To cite this version:

Fanny Houser. Évaluation de l'efficacité et de la sécurité à 3 ans de l'injection locale de micro-graisse et de fraction vasculaire stromale autologues dans les fistules ano-périnéales réfractaires de la maladie de Crohn. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03164122

**HAL Id: dumas-03164122**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03164122>**

Submitted on 9 Mar 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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Evaluation de l'efficacité et de la sécurité à 3 ans de l'injection locale de micro-graisse et de fraction vasculaire stromale autologues dans les fistules ano-périnéales réfractaires de la maladie de Crohn**

## **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 18 Juin 2020**

**Par Madame Fanny HOUSER**

**Née le 13 novembre 1992 à Lyon 04eme (69)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

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

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur GRIMAUD Jean-Charles</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Docteur SERRERO Mélanie</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Professeur SABATIER Florence</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur CHAUMOITRE Kathia</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) BEYER Laura</b>	<b>Assesseur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Assesseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
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



## 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

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

## 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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

## PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**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)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
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)  
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)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019



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 Médicale  
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (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) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 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)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (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)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 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)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**GENETIQUE 4704**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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



AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

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

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANDEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (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)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### 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) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-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)



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019



# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Charles GRIMAUD, vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de m'avoir fait confiance pour ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et les connaissances que vous m'avez transmises tout au long de mon internat.

La richesse de votre savoir, votre rigueur et vos qualités humaines demeurent exemplaires pour tous.

A Madame le Professeur Florence SABATIER, vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie.

A Madame le Professeur Kathia CHAUMOITRE, vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.

Merci pour votre accueil dans votre service de radiologie.

Merci également pour votre disponibilité, votre réactivité et votre gentillesse.

A Madame le Docteur Laura BEYER, vous me faites l'honneur de juger ce travail et de représenter votre spécialité si complémentaire à la gastro-entérologie.

Notre collaboration durant mes futures années d'assistantat sera un plaisir pour moi.

Merci à Madame le Docteur Mélanie SERRERO, ma directrice, tu m'as fait l'honneur et le plaisir de diriger ce travail. Merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité, ton aide, ton efficacité à trouver des solutions aux problèmes ! ☺

Ton implication, ton dévouement, ta patience et ton savoir font de toi un modèle!

C'est avec plaisir que j'ai et que je reviens travailler avec toi dans quelques temps.

A Elisabeth JOUVE, je vous remercie pour votre collaboration essentielle et votre efficacité dans ce travail.

Merci au Docteur Caroline PROST pour avoir pris le temps de relire toutes ces IRM périméales pour m'aider ☺

Merci aux Docteurs Fanny GRIMAUD et Jérémy MAGALON pour leur implication, leurs remarques et leur aide dans ces dernières semaines.

A toute l'équipe de l'hôpital Nord avec qui les débuts ont été quelques peu difficile, le semestre suivant un plaisir et les prochaines années encore mieux, je l'espère !  
Merci pour toutes les connaissances que vous me transmettez et que vous me transmettez encore !

C'est avec grand plaisir que je rejoins votre équipe dans peu de temps.

Merci à toute l'équipe de Sainte Musse pour votre accueil et votre formation.  
Désolée d'avoir mis des miettes de pain sur tous les ordis pendant les visites ;)

Merci au service du Pr DAHAN pour m'avoir formé dans mes premiers pas d'interne pas toujours facile facile.

Merci à toute l'équipe du 8e de la Timone avec qui ce fut un plaisir de travailler et d'apprendre au cours de ces 2 semestres.

Merci à tous mes co-internes gastro qui ont rendu ces semestres d'internats pas simples tous les jours plus agréables !! Vous méritez une belle médaille pour m'avoir supportée dans mes moments de stress :)

A Ludivine, principale actrice de ma courte vie Toulonnaise, grande joueuse de tennis (sans toi je pense que je serais encore en train de me dire que ça me plairait de faire du tennis) et surtout co-interne au top (et maintenant chef au top je n'en doute pas) !!!

A la team du 8<sup>e</sup> à la Timone pour la meilleure (et de loin) blague de mon internat : le fromage. Les concernés comprendront, j'en rigole encore ...

Aux co internes du 9ea Julie, Victor, Anne , Loulou et Arthur pour cet été 2019 non climatisé mais tellement drôle comme le prouve notre large série de photos dossiers !

A notre super équipe de tennis, j'espère que ma petite dédicasse va vous motiver à continuer à supporter mon tennis de débutante ;)

A tous les assistants dont j'ai croisé la route: Guigui et Moumou (désolée pour le fromage), Maxime, Mélanie, Aurélia ,Camille, Solène et Valentin, merci pour les connaissances que vous m'avez transmises et de m'avoir supporté avec patience.

A tous les infirmiers/ères, AS, ASH (de service et des endos) des différents services pour nos collaborations de tous les jours et nos rires, j'ai découvert plein de belles personnes (Manon, Myriam, Fatima, Cédric et Aurélien,Cathy .... et plein d'autres mais je ne peux pas citer tout le monde :))

Une immense pensée à mes copains de la maternelle, école primaire, collègue : Anna, Isabel et Florian. Tellement de bons souvenirs avec vous depuis toutes ces années (24 ans qu'on se connaît c'est incroyable, même de l'écrire)! Vous êtes irremplaçables ! Mimine, contente que tu ai rejoins le groupe :) j'ai hâte de fêter le premier mariage de notre belle équipe !

Spécial merci à mon petit Floflo d'amour (mon coloc temporaire à répétition pour mon plus grand plaisir) de ton soutien et dernièrement dans cette période de confinement que tu as rendu agréable (à coup de sessions bronzage terrasse, commérage, yoga, TBC, séries et bons petits plats...)

A ma team de super médecins, meilleure équipe de la promo (comme dirait Quentin!!!)

A Hugo, avec qui je traverse les époques, j'espère qu'on continuera à se suivre pour prolonger ces bons moments :)

A Aline, pour être toujours là, la générosité incarnée, reste comme tu es!

A Hilla, pour toujours être partante pour tout :)

A Antoine et Camille, la pointe de folie du groupe, j'attends toujours le vernissage ;)

A Adèle et toutes tes histoires extraordinaires, je ne m'en lasse pas, ne change pas !

A Elisa et Antonin, pour ces belles années de coloc studieuses souvent et moins studieuses parfois ;)

A Célia pour nos soirées médecine endiablées, les révisions sur le toit et tout le reste :)

A Sciollo, ça y est tu peux revenir maintenant :)

A Juanito, le seul et l'unique à se tromper de station de ski et c'est comme ça qu'on t'aime !

A Emma, notre Drink like a virgin préférée.

A Clément, si t'as un coup de blues regarde cette magnifique vidéo de la montagne Pelée!

A Nathan, qui ne loupe jamais une occasion de faire une grosse soirée.

Et à tous les +1, les plus anciens comme les plus récents !

A Gaby, Emma, Justine et Charlotte (et Hugo again;) ), les fofounas du lycée et plus. Merci pour tous les super moments passés ensemble, même si c'est plus rare, c'est toujours un plaisir de vous revoir :)

Et j'espère que ça va continuer encore longteeeeemps !

A mon petit Crougnou, oups pardon « Maître HOUSER » je te rejoins dans la catégorie des diplômés, je suis très fière de toi et de ton parcours sans faute !  
Merci de répondre à mes messages quand j'ai besoin d'un conseil malgré les kilomètres qui nous séparent :)

A mes parents chéris, merci milles fois pour votre soutien sans faille dans toutes les "épreuves" de la vie quelles qu'elles soient. Merci de m'avoir permis d'en arriver jusque là.

Vous aviez raison sur toute la ligne: la randonnée c'est cool, encore quelques années et j'aimerais les musées :)

Je vous aime.

A Daddy dé et Mamette, merci de toujours croire en moi et de m'encourager !

Tellement de beaux souvenirs d'enfance (et plus tard bien sur) avec vous remémorés grâce, en partie, aux albums photos.

Vous serez toujours un modèle pour moi :)

Une pensée à tout le reste de la famille de l'autre bout de la France que malheureusement je vois moins souvent par manque de temps ... Mais le coeur y est.

# SOMMAIRE

<b><i>I. Introduction</i></b> .....	<b>2</b>
<b><i>II. Matériel et méthodes</i></b> .....	<b>3</b>
1. Design de l'étude et patients .....	3
2. Préparation et administration de la fraction vasculaire stromale et de la micrograisse.....	3
3. Évaluation de la sécurité et de l'efficacité. ....	4
4. Analyse statistique .....	5
<b><i>III. Résultats</i></b> .....	<b>6</b>
1. Caractéristiques des patients .....	6
2. Sécurité .....	7
3. Efficacité .....	8
4. Évolution du score IRM MAGNIFI-CD.....	9
<b><i>IV. Discussion</i></b> .....	<b>13</b>
<b><i>V. Conclusion</i></b> .....	<b>17</b>
<b><i>VI. Bibliographie</i></b> .....	<b>18</b>
<b><i>VII. Annexe</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>VIII. Abréviations</i></b> .....	<b>23</b>



# I. Introduction

Environ 30% des patients atteints de la maladie de Crohn vont développer une ou plusieurs fistules péri-anales au cours de leur maladie (1). Les symptômes invalidants et les fréquentes complications des fistules ano-périnéales ont un impact majeur sur la qualité de vie du patient.

Malgré un traitement adapté, associant une biothérapie à un traitement chirurgical (drainage, sétons) selon les recommandations (2) (3), seulement 35 à 50% des patients souffrant de fistules complexes atteignent une rémission prolongée.(4)(5)(6) En réponse à ce taux de rémission insuffisant, de nouvelles thérapies se développent et notamment la thérapie cellulaire.

L'étude de Panes et al a évalué l'utilisation de cellules souches allogéniques dérivées de tissu adipeux (7)(8) et a permis une rémission combinée de 56% à 1 an ( vs 40% dans le groupe placebo).

Cependant il existe peu de résultats sur l'efficacité des cellules souches mésenchymateuses à long terme. (9)(10)

La fraction vasculaire stromale dérivée de graisse autologue (FVS) détient également des propriétés intéressantes que sont l'angiogenèse, la régénération et l'immunomodulation (11)(12).

Cette FVS correspond au culot cellulaire obtenu après digestion enzymatique des produits de lipoaspiration. Ce mélange hétérogène de cellules contient des cellules souches mésenchymateuses mais également des cellules immunitaires, des progéniteurs de cellules endothéliales...

Son injection combinée à de la micrograisse dans l'étude pilote ADICROHN a montré des résultats encourageants : obtention d'une rémission combinée de 60% des patients à 1 an avec amélioration de la qualité de vie et un bon profil de sécurité.(13) (14)

Nous avons voulu vérifier si cette efficacité obtenue à 1 an était maintenue à plus long terme.

Ainsi, nous avons analysé l'efficacité et la sécurité à 3 ans de l'injection locale de fraction vasculaire stromale et de graisse autologues sur les fistules péri-anales complexes et réfractaires de la maladie de Crohn. Afin d'évaluer l'efficacité en IRM,

nous avons utilisé un nouveau score, récemment proposé, le Magnetic Resonance Novel Index For Fistula Imaging in Crohn's Disease (MAGNIFI-CD). (14)

## **II. Matériel et méthodes**

### **1. Design de l'étude et patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective des données à long terme de l'étude pilote prospective monocentrique ADICROHN ayant inclus des patients à l'assistance hospitalière de Marseille entre décembre 2015 et mars 2017.

Nous avons analysé les données des patients entre 1 et 3 ans après l'injection de FVS et micrograisse pour évaluer la sécurité et l'efficacité à plus long terme.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à l'aide du dossier patient informatisé et des réponses des patients à des questionnaires.

Les patients éligibles étaient ceux ayant participé à l'étude pilote. Le consentement des patients avait été recueilli et l'étude avait été autorisée par un Comité de Protection des Personnes (EudraCT number: 201325, NCT 02520843).

Les patients inclus devaient avoir une maladie de Crohn (contrôlée sur le plan luminal CDAI < 220) compliquée d'une ou plusieurs fistules anales complexes, réfractaires à un drainage chirurgical avec sétos et un traitement par anti-TNF alpha.

Les patients étaient exclus s'ils avaient une collection de plus de 2cm, une proctite active, une sténose ano-rectale ou s'ils avaient eu un traitement chirurgical différent d'un drainage ou pose de séton.

### **2. Préparation et administration de la fraction vasculaire stromale et de la micrograisse.**

Le protocole détaillé a précédemment été publié.(13)(15)

Un examen proctologique sous anesthésie générale était préalablement réalisé avec drainage et pose de séton si nécessaire.

La semaine suivante, la procédure était réalisée au cours de la même journée en deux étapes. La première consistait en une lipoaspiration ; le prélèvement était ensuite transféré au laboratoire de thérapie cellulaire afin d'obtenir la fraction vasculaire stromale dans un délai de quatre heures grâce au système Celution800/CRS (par digestion enzymatique par des collagénases et centrifugation). La 2ème partie de la procédure consistait au retrait du séton éventuel, au curetage du trajet et à la suture de l'orifice primaire puis en l'injection de la FVS et de la micro graisse dans le trajet fistuleux et les tissus adjacents.

### **3. Évaluation de la sécurité et de l'efficacité.**

Les données recueillies concernaient l'évaluation clinique des fistules, les éventuels effets indésirables et événements intercurrents rencontrés entre 1 et 3 ans (hospitalisations, chirurgie, antibiothérapie, changement de biothérapie...), les résultats d'une nouvelle IRM périnéale de réévaluation à 3 ans ainsi que les réponses aux questionnaires évaluant l'activité périnéale de la maladie de Crohn ainsi que la qualité de vie à l'aide du PDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) et du SIBDQ (Small Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) respectivement.

L'interprétation des IRM périnéales de baseline, à 1 et 3 ans a été réalisée selon le score MAGNIFI-CD (récemment proposé par Pieter Hindryckx and al) afin d'évaluer son utilisation en pratique clinique.

Les différents critères rapportés étaient les suivants (Annexe 1): le type de trajet fistuleux (simple, complexe), l'hyper intensité T1 après injection de gadolinium, la composante principale du trajet (fibreux, inflammatoire ou liquidien), la longueur et l'extension de la fistule ainsi que la présence d'une masse inflammatoire ou d'une collection.

Ces différents critères étaient pondérés par un coefficient et le score final était compris entre 0 (maladie non active) et 25 (maladie sévère).

Les IRM pré et post thérapeutiques ont été interprétées par un radiologue expérimenté et spécialisé dans la pathologie digestive.

Les IRM périnéales ont été réalisées sur des IRM 1,5T ou 3T selon un protocole d'acquisition incluant des séquences pondérées T2 dans les 3 plans (axial, sagittal et coronal), des séquences T2 avec saturation de la graisse dans le plan axial et des séquences pondérées T1 dans le plan axial et coronal avec saturation de la graisse après injection intraveineuse de gadolinium.

L'efficacité à 3 ans était évaluée de la même façon qu'à 1 an par la rémission combinée et la réponse clinique.

La rémission combinée était définie comme l'absence totale d'écoulements par les orifices fistuleux externes associée à l'absence de collection supérieure à 2 cm à l'IRM. La réponse clinique était définie comme une diminution nette des écoulements des orifices fistuleux.

La proportion de patients en rémission combinée à 1 an et qui était maintenue à 3 ans a également été évaluée.

L'évolution à 3 ans des scores d'activité de la maladie périnéale (PDAI) et de qualité de vie (SIBDQ) a été évaluée.

Les évènements potentiellement en lien avec des effets indésirables à long terme étaient recherchés et rapportés.

## **4. Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes et écarts-types et les variables qualitatives par leurs fréquences relatives (n / %). L'évolution dans le temps des critères de jugement cliniques a été comparée selon des modèles linéaires pour mesures répétées. Les scores IRM à 1 et 3 ans ont été comparés au score de baseline en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon. Les critères IRM ont été comparés par le test de McNemar. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour p inférieur ou égal à 0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 20.

### III. Résultats

#### 1. Caractéristiques des patients

Les 10 patients inclus dans ADICROHN (ayant reçu une injection de FVS et micrograisse) ont été évalués à 3 ans.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le tableau 1. 60% d'entre eux étaient des hommes, l'âge moyen était de 37 ans.

Table 1. Patients and disease characteristics at baseline.

Characteristics at baseline	n=10
Men	6 (60)
Age, y	37.3 ± 12.8
Smoker	
Yes	3 (30)
No	3 (30)
Past	4 (40)
BMI	24.4 ± 5
CD duration, y	11.8 ± 11.4
CDAI score	139 ± 116
SIBDQ score	43 ± 12
Fistulas duration, y	5.2 ± 4.9
PDAI score	7.3 ± 2.7
Number of fistulas tract	
1	4 (40)
2	5 (50)
>2	1 (10)
Type of fistulas	
Intersphincteric	1 (10)
Trans sphincteric	8 (80)
Suprasphincteric	0 (0)
Extrasphincteric	1 (10)

History of surgery for fistula	10 (100)
Fistulas prior treatment failure	
At least 1 anti TNF ( $\pm$ IS)	10 (100)
2 anti TNF	8 (80)
Vedolizumab	3 (30)
Derivation ileostomia	2 (20)

Data represent frequency n (%) or mean and standard deviation

## 2. Sécurité

Entre la 1ère et la 3ème année de suivi ont été répertoriés les évènements intercurrents suivants (Table 3).

Un nouveau trajet fistuleux est apparu chez un patient (trans-sphinctérien). Des abcès périnéaux ont compliqué la maladie de Crohn périnéale chez 3 patients et ont été multiples chez l'un d'entre eux.

Hormis les drainages avec pose de sétos réalisés dans les 3 cas d'abcès, une fistulotomie a été réalisée chez un patient pour trajet simple trans-sphinctérien bas. 4 patients ont nécessité un ou plusieurs changements de traitement de fond et deux d'entre eux ont été traités ponctuellement par antibiothérapie associant la ciprofloxacine au métronidazole lors de poussées.

Par ailleurs, deux chirurgies lumineales ont été réalisées : une résection iléocaecale et une tentative de remise en continuité de colostomie (datant de 2014 soit avant l'injection de FVS + micrograisse) compliquée par un lâchage de l'anastomose nécessitant une nouvelle colostomie. Aucune évolution néoplasique n'a été constatée. Ces évènements intercurrents ne sont pas considérés comme étant en lien avec le traitement en raison du délai écoulé entre l'injection de FVS et l'apparition de ces évènements mais également en raison de l'évolution classique et fréquente de la maladie périnéale fistulisante vers des abcès avec nécessité de drainage chirurgical. Ces évènements semblent donc plutôt être en lien avec des complications dues à l'évolution de la maladie.

Table 3. Adverse events at 3 years (n=10)

Adverse events	n (%)	
Perineal pain	4 (40)	
Local inflammation	4 (40)	
Fistula drainage	3 (30)	
New fistula tract	1 (10)	
Abscess	3 (30)	
	1	2 (20)
	> 1	1 (10)
Luminal surgery	2 (20)	
Anal surgery	4 (40)	
	drainage with setons	3 (30)
	fistulotomy	1 (10)
Change of biotherapy	4 (40)	
	1	2 (20)
	> 1	2 (20)
Hospitalisation	4 (40)	
	1	2 (20)
	> 1	2 (20)
Antibiotherapy	3 (30)	
	ciprofloxacin	3 (30)
	metronidazole	2 (20)
Corticoids	0 (0)	

### 3. Efficacité

A 3 ans, 70% des patients avaient atteint une rémission combinée. (Table 2)

83 % (5/6) des patients en rémission combinée à 1 an l'étaient à 3 ans.

Une patiente en rémission combinée à 1 an a été considérée en rémission combinée à 3 ans car le trajet fistuleux traité était totalement asymptomatique bien qu'une ancienne fistule recto-vaginale non traitée par FVS et micrograisse soit symptomatique de façon intermittente.

Un patient en rémission combinée à 1 an était en récurrence à 3 ans sur le trajet fistuleux traité mais n'a pas nécessité de changement de traitement ni de prise en charge chirurgicale.

Deux patients ont obtenu une rémission différée à 3 ans. Pour l'un deux, cette rémission peut être expliquée par un changement de traitement de fond à deux reprises (par ustekinumab puis combothérapie par infliximab et methotrexate) et par un drainage chirurgical avec sétons.

Pour le second patient, nous supposons qu'il s'agit probablement d'une réponse tardive car le traitement de fond n'a pas été modifié et il n'y a pas eu de chirurgie sur le trajet fistuleux traité.

Enfin, deux patients n'étaient répondeurs ni à 1 an ni à 3ans, considérés en échec.

De façon surprenante, les scores PDAI moyens de baseline et à 3 ans étaient similaires (respectivement 7,3 et 7,2) alors qu'il s'améliorait à 1an (Table 2)

L'amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le score SIBDQ constatée à 1 an était maintenue à 3 ans ( $p=0.048$ ) (Table 2)

Table 2. **Clinical outcomes over time.**

<b>Clinical outcomes</b>	<b>Baseline</b>	<b>1 year (n=9)</b>	<b>3 years</b>	<i>p</i> -value
Fistula closure				
Remission		6 (60)	7 (70)	
Response		2 (20)	0 (0)	
No response		2 (20)	3 (30)	
PDAI score	7.3 ± 2.7	3.4 ± 4.3	7.2 ± 5.2	0.962
SIBDQ score	43.4 ± 11.9	47.0 ± 11.4	49.0 ± 13.2	0.048

Data represent frequency n (%) or mean and standard deviation. Scores at 3 years were compared from baseline using paired t-test

## 4. Évolution du score IRM MAGNIFI-CD

Les IRM de baseline à 1 an et à 3 ans ont été interprétées avec le score MAGNIFI-CD afin d'évaluer son évolution dans le temps.

Nous constatons une amélioration significative du score moyen entre 0 et 3 ans de  $17.8 \pm 4.9$  à  $14.7 \pm 5.7$  ( $p=0.015$ ) (Table 4).

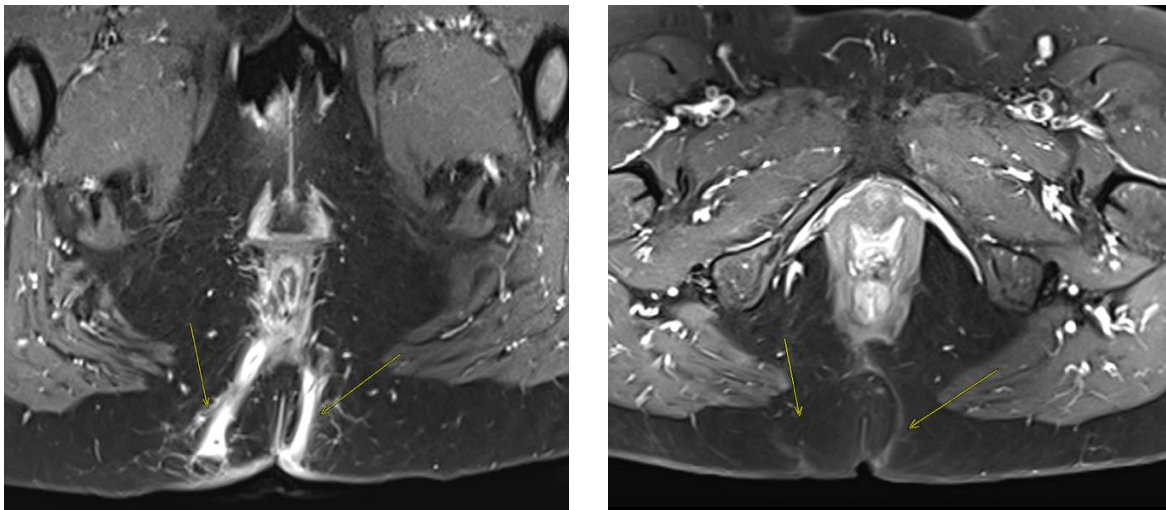
Chez les patients en rémission à 3 ans, (Table 4 sub-group) le score MAGNIFI-CD s'améliore à l'échelle individuelle chez chacun d'entre eux et s'améliore de façon globale de 0 à 3 ans de manière significative (respectivement de  $16,6 \pm 5.9$  à  $11,5 \pm$



4.3,  $p= 0,026$ ). Au contraire, chez les patients en échec et ceux en récurrence le score était peu modifié entre 0 et 3 ans ( $19.3 \pm 3.0$  et  $19.5 \pm 4.0$  respectivement,  $p=0.65$ ).

La composante principale du trajet fistuleux (fibreuse, inflammatoire ou liquidienne) semble être le critère le plus sensible au changement avec une amélioration significative entre 0 et 3 ans ( $p= 0.020$ ). Le rehaussement après injection de produit de contraste en séquence T1 et le critère « masse inflammatoire » apparaissent également comme des bons marqueurs d'évolutivité avec une amélioration proche de la significativité pour le premier. ( $p= 0.063$ )

Alors que les critères nombre, longueur et extension de la fistule n'ont pas été modifiés avec le traitement au cours du temps.



*Figure 1: IRM périnéales à 0 et 3 ans chez une patiente en rémission combinée : nette diminution du rehaussement en T1 gadolinium.*

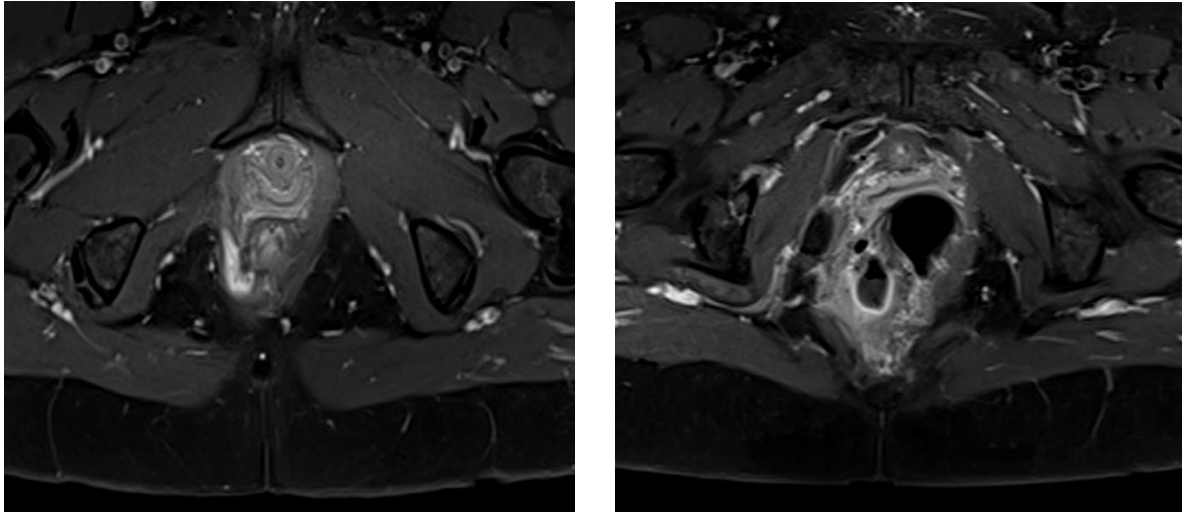


Figure 2 : IRM périnéales à 0 et 3 ans chez une patiente en échec de traitement : apparition d'une collection en séquence T1 gadolinium.

Table 4. IRM outcomes over time.

IRM outcomes	Baseline (n=10)	1 year (n=10)	p- value	3 year s (n=10)	p- value
Number of fistules			0.999		0.999
0 : None	0 (0)	0 (0)		0 (00)	
1 : Single, unbranched	1 (10)	1 (10)		1 (10)	
2 : Complex	9 (90)	9 (90)		9 (90)	
hyperintensity of primary tract on post-contrast T1- weighted images,			0.125		0.063
0 : Absent/mild	1 (10)	5 (50)		6 (60)	
1 : Pronounced	9 (90)	5 (50)		4 (40)	
Dominant feature			0.257		0.020
0 : Predominantly fibrous	0 (0)	3 (30)		6 (60)	
1 : Predominantly granulation tissue	8 (80)	5 (50)		3 (30)	

2 : Predominantly fluid/pus	2 (20)	2 (20)	1 (10)		
<b>Fistula length</b>				<b>0.999</b>	<b>0.999</b>
0 : <2.5 cm	1 (10)	1 (10)	1 (10)		
1 : 2.5–5 cm	4 (40)	4 (40)	4 (40)		
2 : >5 cm	5 (50)	5 (50)	5 (50)		
<b>Extension</b>				<b>0.999</b>	<b>0.999</b>
0 : Absent	1 (10)	1 (10)	1 (10)		
1 : Horseshoe	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
2 : Infralevatoric/supralevatoric	9 (90)	9 (90)	9 (90)		
<b>Inflammatory mass :</b>				<b>0.339</b>	<b>0.101</b>
0 : Absent	2 (20)	5 (50)	7 (70)		
1 : Focal (> 3mm hyperT1 hyperT2)	1 (10)	1 (10)	1 (10)		
2 : Diffuse	5 (50)	2 (20)	1 (10)		
3 : Collections, small (3-10mm)	2 (20)	1 (10)	0 (0)		
4 : Collections, medium (11-20mm)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
5 : Collections, large (> 20mm)	0 (0)	1 (10)	1 (10)		
<b>IRM total score</b>	<b>17.8 ± 4.9</b>	<b>16.2 ± 6.1</b>	<b>14.7 ± 5.7</b>		
<b>Change from baseline</b>		<b>-1.6 ± 3.1</b>		<b>0.137</b>	<b>-3.1 ± 3.3</b> <b>0.015</b>

Data represent frequency, n (%) or mean and standard deviation. McNemar test or Wilcoxon signed rank test (IRM criteria) and paired t-test (IRM total score) were used to test change at 1 and 3 years from baseline

Table 4 sub-group. **IRM outcomes over time according patient response at 3 years**

<b>IRM outcomes</b>	<b>Baseline</b>	<b>1 year</b>	<i>p</i> -value	<b>3 years</b>	<i>p</i> -value
<b>Patients with remission at 3 y. (n=6)</b>					
IRM total score	16.8 ± 5.9	14.3 ± 6.0		11.5 ± 4.3	
Change from baseline		-2.5 ± 2.4	0.042	-5.3 ± 1.8	0.026
<b>Patients with no or incomplete response at 3 y. (n=4)</b>					
IRM total score	19.3 ± 3.0	19.0 ± 5.8		19.5 ± 4.0	
Change from baseline		0.3 ± 3.9	0.999	0.3 ± 1.3	0.655

## IV. Discussion

L'atteinte périnéale de la maladie de Crohn, et notamment la présence de fistules, est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie des patients. Le panel thérapeutique disponible demeure insuffisant.

L'objectif de la recherche actuelle dans ce domaine est de développer des thérapeutiques susceptibles de maintenir une rémission prolongée dans le temps et de diminuer les récurrences afin d'éviter les proctectomies totales ainsi que les stomies de dérivation définitives tout en limitant le risque d'incontinence anale. Nous avons montré que l'injection locale de fraction vasculaire stromale et de micro graisse autologues chez des patients souffrant de fistules ano-périnéales complexes réfractaires à un traitement adapté permet une rémission combinée chez 60% des patients à un an et 70% à 3 ans.

83% des patients ayant obtenu une rémission combinée à 1 an avait une rémission maintenue à 3 ans.

La thérapie cellulaire par les cellules souches mésenchymateuses principalement d'origine adipeuse (qu'elles soient allogéniques ou autologues) constitue un nouvel espoir dans la prise en charge des fistules ano-périnéales.

En effet, depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études évaluant leur sécurité et leur efficacité ont été réalisées.

Parmi elles, Garcia-Olmo et al (16) décrivaient un succès de l'injection de cellules

souches adipeuses autologues combinée à de la colle biologique dans 71% des cas à 1 an (vs 16% dans le groupe placebo) et Dietz et al (17) une cicatrisation clinique complète à 6 mois chez 83% des patients ayant reçu l'injection de cellules souches adipeuses autologues.

Un essai de phase III contrôlé et randomisé, évaluant l'efficacité des cellules souches dérivées de tissu adipeux allogénique, a obtenu une rémission combinée à 1 an de 56% (vs 38% dans le groupe placebo) avec 75% des patients dont la rémission combinée était maintenue entre 24 et 52 semaines. (8)

Cependant, à ce jour, seulement quelques études ont évalué l'efficacité à plus long terme. (9,10) .

Cho et al ont montré une rémission dans 75 % des cas 2 ans après l'injection de cellules souches adipeuses autologues (9); et 57% des patients avaient obtenu une cicatrisation complète environ 4 ans après le traitement par cellules souches adipeuses autologues dans l'étude de Guadalajara et al (10).

De façon surprenante, le score PDAI moyen n'était pas amélioré à 3 ans alors qu'il l'était à 1 an. Cependant ceci pourrait être expliqué par différents éléments : le score PDAI à 3 ans d'une patiente était élevé alors que la fistule traitée était en rémission car un trajet fistuleux recto vaginal non traité par FVS était symptomatique et invalidant; un autre patient en rémission combinée à 3 ans avait un score élevé du fait d'une maladie luminale active (diarrhée avec score CDAI élevé) avec un retentissement sur ses activités et sa vie sexuelle (le PDAI étant constitué de critères évaluant les symptômes périnéaux mais également les limitations dans les activités quotidiennes et la sexualité).

Les cellules souches mésenchymateuses, de par leur capacité de prolifération et de différenciation, ont une action de régénération. Elles ont, de plus, une action anti-inflammatoire et immunorégulatrice en limitant la prolifération de certaines cellules immunitaires et la libération de cytokines pro inflammatoires et en activant les lymphocytes T régulateurs. (18)

La FVS, malgré sa plus faible concentration en cellules souches, est également constituée de cellules endothéliales et immunitaires dont les propriétés régénératrices et immunomodulatrices s'ajoutent à celles des cellules souches. (19)(20)

L'utilisation de fraction vasculaire stromale dérivée du tissu adipeux autologue présente plusieurs avantages dont principalement celui d'être plus accessible que les cellules souches adipeuses autologues, car disponible et utilisable en quelques heures

et beaucoup moins coûteuse que les cellules souches d'origine allogéniques.

De plus, les cellules constituant la FVS n'ont ni été cultivées ni soumises à des facteurs de croissance.

Nous avons choisi d'associer la fraction vasculaire stromale à de la micro graisse en raison de son effet trophique. Récemment certaines équipes ont évalué l'efficacité de l'injection seule de graisse autologue. Dige et al retrouvaient une cicatrisation complète pour 43% de cicatrisation complète après une unique injection et 57% des patients à 6 mois après une, deux ou trois injections (21). Laureti et al ont obtenu une rémission combinée (rémission clinique et absence de collection >3mm en IRM) à 24 semaines pour 10 patients sur 15 (soit 66.7 %) avec du tissu adipeux autologue microfragmenté. (22). Nous avons fait l'hypothèse que la combinaison de FVS à de la micrograisse permet une meilleure efficacité et une rémission maintenue à long terme.

D'autre part, les données de notre étude ne mettent pas en évidence d'effets indésirables associés au traitement à long terme et renforcent ainsi sa sécurité d'utilisation. En effet les évènements intercurrents observés ont été considérés comme des évolutions péjoratives de la maladie de Crohn notamment en raison de leur apparition à distance de l'injection.

Les multiples études réalisées permettent, avec un certain recul, de confirmer l'absence d'effets indésirables graves liés aux cellules souches mésenchymateuses et une bonne tolérance à court comme à long terme.

En effet, les cellules souches pourraient en théorie avoir un effet pro-tumoral en induisant la prolifération de cellules néoplasiques et en promouvant l'angiogenèse. Il n'y a pas à ce jour et à notre connaissance, de cas rapporté de néoplasie développée après traitement périnéal par cellules souches d'origine adipeuse.

Nous n'avons pas étudié l'impact de l'injection de FVS et micrograisse autologues sur l'incontinence anale. En effet, l'un des inconvénients majeurs des chirurgies périnéales (lambeau d'avancement rectal, fistulotomie ...) est le risque secondaire d'incontinence. La technique d'injection locale de FVS et micrograisse ne lèse pas le sphincter anal et ne devrait donc pas être pourvoyeuse d'incontinence ; cependant ces suppositions nécessitent d'être confirmées.

L'IRM est la technique d'imagerie recommandée par l'European Crohn's and colitis organization (ECCO) et l'European Society of Gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR) (23)(24). Elle est un outil indispensable à la prise en charge initiale et au suivi des fistules ano-périnéales dans la maladie de Crohn. Afin d'évaluer de

façon reproductible la maladie périnéale, Van Assche et al ont développé un score en 2003 : le Van Assche Index (VAI)(25), partiellement validé, qui reste cependant peu utilisé. Ce dernier a été modifié en 2017 par Saaman et al afin d'améliorer ses performances: le mVAI (26). Van Rijn et al (27) ont évalué la réponse des fistules aux anti TNFa en IRM en utilisant le mVAI et ont mis en évidence une diminution significative du score chez les patients répondeurs sans, cependant, de décroissance chez un tiers des répondeurs.

Récemment, Hindrix et al ont proposé un nouveau score (MAGNIFI-CD) développé à partir d'items utilisés dans le mVAI et de nouveaux critères(15), notamment le rehaussement en pondération T1 après injection de gadolinium qui semble mieux prédire la rémission que l'hyperintensité T2.(28) Nous avons souhaité, de la même façon que Van Rijn et al, mettre en pratique ce score.

Nous avons retrouvé une amélioration significative du score MAGNIFI-CD total entre 0 et 3 ans.

Le score total à 1 an était amélioré mais pas de manière significative ; ceci pourrait être en partie expliqué par un retard de l'amélioration en IRM par rapport à la rémission clinique.(29) Nous avons constaté une amélioration du score chez tous les patients en rémission combinée avec une amélioration significative du score moyen entre 0 et 3 ans chez ces mêmes patients.

A contrario, le score des patients non répondeurs ou en récurrence est resté stable. Ainsi, l'évolution du score apparaît concordante avec l'évolution clinique des patients. Par ailleurs, les critères "composante principale de la fistule" et "hyperintensité T1 post injection de contraste" semblent être les plus sensibles à l'évolutivité. Afin de confirmer sa validité, l'application du score MAGNIFI-CD dans des études prospectives de grande ampleur est nécessaire.

Il nous aurait semblé intéressant d'essayer de mettre en évidence des facteurs pronostiques (cliniques ou IRM) de bonne réponse au traitement par FVS, cependant cela n'a malheureusement pas été faisable en raison du faible effectif de notre étude. Nos résultats doivent être interprétés avec réserve en raison notamment d'un faible effectif, du caractère rétrospectif et de l'absence de groupe contrôle. Dans ce sens, l'étude de l'efficacité de la FVS combinée à de la micrograisse et de sa sécurité d'utilisation est en cours d'évaluation dans un essai randomisé contre placebo (NCT04010526).

## **V. Conclusion**

Nous avons montré le maintien de l'efficacité et la sécurité de l'injection de fraction vasculaire stromale et de micrograisse autologues dans les fistules ano périnéales complexes réfractaires de la maladie de Crohn à long terme.

Ces résultats prometteurs nécessitent d'être confirmés par de plus robustes études afin de justifier sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel insuffisant.



## VI. Bibliographie

1. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. juill 2012;55(7):773-7.
2. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. sept 2014;63(9):1381-92.
3. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):3-25.
4. Molendijk I, Nuij VJAA, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2014;20(11):2022-8.
5. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2014;40(7):741-9.
6. Kotze PG, Albuquerque IC de, da Luz Moreira A, Tonini WB, Olandoski M, Coy CSR. Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-TNF agents) in Crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol*. déc 2014;51(4):284-9.
7. Panés J, García-Olmo D, Assche GV, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet*. 24 sept 2016;388(10051):1281-90.

8. Panés J, García-Olmo D, Assche GV, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1 avr 2018;154(5):1334-1342.e4.
9. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, Song KH, Kim DS, Jung SH, et al. Long-Term Results of Adipose-Derived Stem Cell Therapy for the Treatment of Crohn's Fistula. *Stem Cells Transl Med*. mai 2015;4(5):532-7.
10. Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, Trebol J, Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. mai 2012;27(5):595-600.
11. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 15 2017;8(1):145.
12. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. févr 2016;69(2):170-9.
13. Serrero M, Grimaud F, Philandrianos C, Visée C, Sabatier F, Grimaud J-C. Long-term Safety and Efficacy of Local Microinjection Combining Autologous Microfat and Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Refractory Perianal Fistula in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1 juin 2019;156(8):2335-2337.e2.
14. Hindryckx P, Jairath V, Zou G, Feagan BG, Sandborn WJ, Stoker J, et al. Development and Validation of a Magnetic Resonance Index for Assessing Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1233-1244.e5.
15. Philandrianos C, Serrero M, Grimaud F, Magalon J, Visée C, Velier M, et al. First clinical case report of local microinjection of autologous fat and adipose-derived

stromal vascular fraction for perianal fistula in Crohn's disease. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 10 janv 2018 [cité 24 mai 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764003/>

16. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. janv 2009;52(1):79-86.

17. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, Butler GW, Radel D, Lightner AL, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(1):59-62.e2.

18. Carvello M, Lightner A, Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A. Mesenchymal Stem Cells for Perianal Crohn's Disease. *Cells* [Internet]. 23 juill 2019 [cité 31 mars 2020];8(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679174/>

19. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, O'Valle F, Hernandez-Cortes P, Rico L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(1):241-8.

20. Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, Francis KR, Milanovich S, Weimer JM, et al. Concise Review: Fat and Furious: Harnessing the Full Potential of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(4):1096-108.

21. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, Pedersen BG, Tencerova M, Kassem M, et al. Efficacy of Injection of Freshly Collected Autologous Adipose Tissue Into Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2208-2216.e1.

22. Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, Vittori L, Contedini F, Rizzello F, et al. Refractory Complex Crohn's Perianal Fistulas: A Role for Autologous Microfragmented Adipose Tissue Injection. *Inflamm Bowel Dis*. 06

2020;26(2):321-30.

23. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 01 2019;13(2):144-64.
24. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. nov 2017;14(11):652-64.
25. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. févr 2003;98(2):332-9.
26. Samaan MA, Puylaert C a. J, Levesque BG, Zou GY, Stitt L, Taylor SA, et al. The development of a magnetic resonance imaging index for fistulising Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):516-28.
27. van Rijn KL, Lansdorp CA, Tielbeek JAW, Nio CY, Buskens CJ, D'Haens GRAM, et al. Evaluation of the modified Van Assche index for assessing response to anti-TNF therapy with MRI in perianal fistulizing Crohn's disease. *Clin Imaging*. févr 2020;59(2):179-87.
28. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis*. août 2011;17(8):1751-8.
29. Ng SC, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Swatton A, Vaizey CJ, et al. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas. *Am J Gastroenterol*. déc 2009;104(12):2973-86.

## VII. Annexe

### Annexe 1 :

#### Score MAGNIFI-CD

MAGNIFI-CD =

3 × number of fistula tracts (3 levels)

2 × hyperintensity of primary tract on post-contrast

T1- weighted images (2 levels)

2 × dominant feature (3 levels)

2 × fistula length (3 levels)

2 × extension (3 levels)

1 × inflammatory mass (6 levels)

No. of fistula tracts

0 = None

1 = Single, unbranched

2 = Complex

Hyperintensity of primary tract on  
post-contrast T1-weighted images

0 = Absent/mild

1 = Pronounced

Dominant feature<sup>b</sup>

0 = Predominantly fibrous

1 = Predominantly granulation tissue

2 = Predominantly fluid/pus

Fistula length

0 = <2.5 cm

1 = 2.5–5 cm

2 = >5 cm

Extension

0 = Absent

1 = Horseshoe

2 = Infralevatoric/supralevatoric

Inflammatory mass

0 = Absent

1 = Focal

2 = Diffuse

3 = Collections, small

4 = Collections, medium

5 = Collections, large

*Hindryckx P, Jairath V, Zou G, Feagan BG, Sandborn WJ, Stoker J, et al. Development and Validation of a Magnetic Resonance Index for Assessing Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2019*

## VIII. Abréviations

CDAI : Crohn's disease activity index

FVS : fraction vasculaire stromale

MAGNIFI-CD : Magnetic Resonance Novel Index For Fistula Imaging in Crohn's Disease

mVAI : modified Van Assche Index

PDAI : Perineal disease activity index

SIBDQ : Short inflammatory bowel disease questionnaire

VAI : Van Assche Index



## 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.**