



**HAL**  
open science

# Impact de l'infection à VIH sur l'évolution des maladies inflammatoires chroniques digestives et le profil de sécurité des médicaments : une étude GETAID multicentrique

Lucas Guillo

## ► To cite this version:

Lucas Guillo. Impact de l'infection à VIH sur l'évolution des maladies inflammatoires chroniques digestives et le profil de sécurité des médicaments : une étude GETAID multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03266303

**HAL Id: dumas-03266303**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03266303v1>

Submitted on 21 Jun 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

**Impact de l'infection à VIH sur l'évolution des maladies inflammatoires  
chroniques digestives et le profil de sécurité des médicaments: une étude  
GETAID multicentrique**

# **T H E S E     A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 18 Juin 2021**

**Par Monsieur Lucas GUILLO**

**Né le 10 novembre 1993 à Ecully (69)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BARTHET Marc**

**Président**

**Madame le Professeur VITTON Véronique**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) DUBOURG Grégory**

**Assesseur**

**Madame le Docteur SERRERO Mélanie**

**Directeur**

## 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         |
| <b>Asseseurs :</b>                               |   |                             |
| ➤ 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 MEDECINE DENTAIRE

**Directeur** : **Pr. Bruno FOTI**

## 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          | MM | DEVRED Philippe           |
|    | ALDIGHERI René          |    | DJIANE Pierre             |
|    | ALESSANDRINI Pierre     |    | DONNET Vincent            |
|    | ALLIEZ Bernard          |    | DUCASSOU Jacques          |
|    | AQUARON Robert          |    | DUFOUR Michel             |
|    | ARGEME Maxime           |    | DUMON Henri               |
|    | ASSADOURIAN Robert      |    | ENJALBERT Alain           |
|    | AUFFRAY Jean-Pierre     |    | FAUGERE Gérard            |
|    | AUTILLO-TOUATI Amapola  |    | FAVRE Roger               |
|    | AZORIN Jean-Michel      |    | FIECHI Marius             |
|    | BAILLE Yves             |    | FARNARIER Georges         |
|    | BARDOT Jacques          |    | FIGARELLA Jacques         |
|    | BARDOT André            |    | FONTES Michel             |
|    | BERARD Pierre           |    | FRANCES Yves              |
|    | BERGOIN Maurice         |    | FRANCOIS Georges          |
|    | BERLAND Yvon            |    | FUENTES Pierre            |
|    | BERNARD Dominique       |    | GABRIEL Bernard           |
|    | BERNARD Jean-Louis      |    | GALINIER Louis            |
|    | BERNARD Jean-Paul       |    | GALLAIS Hervé             |
|    | BERNARD Pierre-Marie    |    | GAMERRE Marc              |
|    | BERTRAND Edmond         |    | GARCIN Michel             |
|    | BISSET Jean-Pierre      |    | GARNIER Jean-Marc         |
|    | BLANC Bernard           |    | GAUTHIER André            |
|    | BLANC Jean-Louis        |    | GERARD Raymond            |
|    | BOLLINI Gérard          |    | GEROLAMI-SANTANDREA André |
|    | BONGRAND Pierre         |    | GIUDICELLI Sébastien      |
|    | BONNEAU Henri           |    | GOUDARD Alain             |
|    | BONNOIT Jean            |    | GOUIN François            |
|    | BORY Michel             |    | GRILLO Jean-Marie         |
|    | BOTTA Alain             |    | GRIMAUD Jean-Charles      |
|    | BOTTA-FRIDLUND Danielle |    | GRISOLI François          |
|    | BOURGEADE Augustin      |    | GROULIER Pierre           |
|    | BOUVENOT Gilles         |    | HADIDA/SAYAG Jacqueline   |
|    | BOUYALA Jean-Marie      |    | HASSOUN Jacques           |
|    | BREMOND Georges         |    | HEIM Marc                 |
|    | BRICOT René             |    | HOUEL Jean                |
|    | BRUNET Christian        |    | HUGUET Jean-François      |
|    | BUREAU Henri            |    | JAQUET Philippe           |
|    | CAMBOULIVES Jean        |    | JAMMES Yves               |
|    | CANNONI Maurice         |    | JOUVE Paulette            |
|    | CARTOUZOU Guy           |    | JUHAN Claude              |
|    | CAU Pierre              |    | JUIN Pierre               |
|    | CHABOT Jean-Michel      |    | KAPHAN Gérard             |
|    | CHAMLIAN Albert         |    | KASBARIAN Michel          |
|    | CHARPIN Denis           |    | KLEISBAUER Jean-Pierre    |
|    | CHARREL Michel          |    | LACHARD Jean              |

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

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

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
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

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## 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 |
| M. le Professeur | RIDINGS Bernard      | 31/08/2021 |

### 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 |

### 2020

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert  | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland        | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François  | 31/08/2023 |
| 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 | BONGRAND Pierre      | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick      | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel        | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge       | 31/08/2021 |

## Honoris causa

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>1967</b>         |   |
| MM. les Professeurs | DADI (Italie)<br>CID DOS SANTOS (Portugal)  |
| <b>1974</b>         |   |
| MM. les Professeurs | MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)<br>T.A. LAMBO (Suisse)   |
| <b>1975</b>         |   |
| MM. les Professeurs | O. SWENSON (U.S.A.)<br>Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)  |
| <b>1976</b>         |   |
| MM. les Professeurs | P. FRANCHIMONT (Belgique)<br>Z.J. BOWERS (U.S.A.)   |
| <b>1977</b>         |   |
| MM. les Professeurs | C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)<br>C.GIBBS (U.S.A.)<br>J. DACIE (Grande-Bretagne)   |
| <b>1978</b>         |   |
| M. le Président     | F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)   |
| <b>1980</b>         |   |
| MM. les Professeurs | A. MARGULIS (U.S.A.)<br>R.D. ADAMS (U.S.A.)   |
| <b>1981</b>         |   |
| MM. les Professeurs | H. RAPPAPORT (U.S.A.)<br>M. SCHOU (Danemark)<br>M. AMENT (U.S.A.)<br>Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)<br>S. REFSUM (Norvège) |
| <b>1982</b>         |   |
| M. le Professeur    | W.H. HENDREN (U.S.A.)   |
| <b>1985</b>         |   |
| MM. les Professeurs | S. MASSRY (U.S.A.)<br>KLINSMANN (R.D.A.)  |
| <b>1986</b>         |   |
| MM. les Professeurs | E. MIHICH (U.S.A.)<br>T. MUNSAT (U.S.A.)<br>LIANA BOLIS (Suisse)<br>L.P. ROWLAND (U.S.A.)                                   |

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>1987</b>         |  |
| M. le Professeur    | P.J. DYCK (U.S.A.)   |
| <b>1988</b>         |  |
| MM. les Professeurs | R. BERGUER (U.S.A.)<br>W.K. ENGEL (U.S.A.)<br>V. ASKANAS (U.S.A.)<br>J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)<br>A. DAVIGNON (Canada)<br>A. BETTARELLO (Brésil) |
| <b>1989</b>         |  |
| M. le Professeur    | P. MUSTACCHI (U.S.A.)  |
| <b>1990</b>         |  |
| MM. les Professeurs | J.G. MC LEOD (Australie)<br>J. PORTER (U.S.A.)   |
| <b>1991</b>         |  |
| MM. les Professeurs | J. Edward MC DADE (U.S.A.)<br>W. BURGDORFER (U.S.A.)   |
| <b>1992</b>         |  |
| MM. les Professeurs | H.G. SCHWARZACHER (Autriche)<br>D. CARSON (U.S.A.)<br>T. YAMAMURO (Japon)  |
| <b>1994</b>         |  |
| MM. les Professeurs | G. KARPATI (Canada)<br>W.J. KOLFF (U.S.A.)   |
| <b>1995</b>         |  |
| MM. les Professeurs | D. WALKER (U.S.A.)<br>M. MULLER (Suisse)<br>V. BONOMINI (Italie)   |
| <b>1997</b>         |  |
| MM. les Professeurs | C. DINARELLO (U.S.A.)<br>D. STULBERG (U.S.A.)<br>A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)<br>P.I. BRANEMARK (Suède)                                     |
| <b>1998</b>         |  |
| MM. les Professeurs | O. JARDETSKY (U.S.A.)  |
| <b>1999</b>         |  |
| 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)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert    | CHOSSEGROS Cyrille             |
| ALBANESE Jacques             | COLLART Frédéric               |
| ALIMI Yves                   | COSTELLO Régis                 |
| AMABILE Philippe             | COURBIERE Blandine             |
| AMBROSI Pierre               | COWEN Didier                   |
| ANDRE Nicolas                | CRAVELLO Ludovic               |
| ARGENSON Jean-Noël           | CUISSET Thomas                 |
| ASTOUL Philippe              | DA FONSECA David               |
| ATTARIAN Shahram             | DAHAN-ALCARAZ Laetitia         |
| AUDOUIN Bertrand             | DANIEL Laurent                 |
| AUQUIER Pascal               | DARMON Patrice                 |
| AVIERINOS Jean-François      | DAVID Thierry                  |
| AZULAY Jean-Philippe         | D'ERCOLE Claude                |
| BAILLY Daniel                | D'JOURNO Xavier                |
| BARLESI Fabrice              | DEHARO Jean-Claude             |
| BARLIER-SETTI Anne           | DELAPORTE Emmanuel             |
| BARLOGIS Vincent             | DENIS Danièle                  |
| BARTHET Marc                 | DISDIER Patrick                |
| BARTOLI Christophe           | DODDOLI Christophe             |
| BARTOLI Jean-Michel          | DRANCOURT Michel               |
| BARTOLI Michel               | DUBUS Jean-Christophe          |
| BARTOLOMEI Fabrice           | DUFFAUD Florence               |
| BASTIDE Cyrille              | DUFOUR Henry                   |
| BENSOUSSAN Laurent           | DURAND Jean-Marc               |
| BERBIS Philippe              | DUSSOL Bertrand                |
| BERBIS Julie                 | EBBO Mikael                    |
| BERDAH Stéphane              | EUSEBIO Alexandre              |
| BEROUD Christophe            | FABRE Alexandre                |
| BERTUCCI François            | FAKHRY Nicolas                 |
| BLAISE Didier                | FELICIAN Olivier               |
| BLIN Olivier                 | FENOLLAR Florence              |
| BLONDEL Benjamin             | FIGARELLA/BRANGER Dominique    |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie       | FLECHER Xavier                 |
| BONELLO Laurent              | FOUILLOUX Virginie             |
| BONNET Jean-Louis            | FOURNIER Pierre-Edouard        |
| <i>BOUBLI Léon Surnombre</i> | FRANCESCHI Frédéric            |
| BOUFI Mourad                 | FUENTES Stéphane               |
| BOYER Laurent                | GABERT Jean                    |
| BREGEON Fabienne             | GABORIT Bénédicte              |
| BRETELLE Florence            | GAINNIER Marc                  |
| BROUQUI Philippe             | GARCIA Stéphane                |
| BRUDER Nicolas               | GARIBOLDI Vlad                 |
| BRUE Thierry                 | GAUDART Jean                   |
| BRUNET Philippe              | GAUDY-MARQUESTE Caroline       |
| BURTEY Stéphane              | GENTILE Stéphanie              |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier      | GERBEAUX Patrick               |
| CASANOVA Dominique           | GEROLAMI/SANTANDREA René       |
| CASTINETTI Frédéric          | GILBERT/ALESSI Marie-Christine |
| CECCALDI Mathieu             | GIORGI Roch                    |
| CHAGNAUD Christophe          | GIOVANNI Antoine               |
| CHAMBOST Hervé               | GIRARD Nadine                  |
| CHAMPSAUR Pierre             | GIRAUD/CHABROL Brigitte        |
| CHANEZ Pascal                | GONCALVES Anthony              |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GRANEL/REY Brigitte            |
| CHARREL Rémi                 | GRANVAL Philippe               |
| CHAUMOITRE Kathia            | GREILLIER Laurent              |
| CHIARONI Jacques             | GROB Jean-Jacques              |
| CHINOT Olivier               | GUEDJ Eric                     |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|   |                            |
|---|----------------------------|
| PAGANELLI Franck                        | ROCHE Pierre-Hugues        |
| PANUEL Michel <i>Surnombre</i>          | ROCH Antoine               |
| PAPAZIAN Laurent                        | ROCHWERGER Richard         |
| PAROLA Philippe                         | ROLL Patrice               |
| PARRATTE Sébastien <i>Disponibilité</i> | ROSSI Dominique            |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure             | ROSSI Pascal               |
| PELLETIER Jean                          | ROUDIER Jean               |
| PERRIN Jeanne                           | SALAS Sébastien            |
| PETIT Philippe                          | SARLON-BARTOLI Gabrielle   |
| PHAM Thao                               | SCAVARDA Didier            |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique        | SCHLEINITZ Nicolas         |
| PIQUET Philippe                         | SEBAG Frédéric             |
| PIRRO Nicolas                           | SIELEZNEFF Igor            |
| POINSO François                         | SIMON Nicolas              |
| RACCAH Denis                            | STEIN Andréas              |
| RANQUE Stéphane                         | TAIEB David                |
| RAOULT Didier <i>Surnombre</i>          | THOMAS Pascal              |
| REGIS Jean                              | THUNY Franck               |
| REYNAUD/GAUBERT Martine                 | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| REYNAUD Rachel                          | TRIGLIA Jean-Michel        |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth           | TROPIANO Patrick           |
| RICHERI Raphaëlle                       | TSIMARATOS Michel          |

### 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 *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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 détachement*  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

|  |                                      |   |
|--|--------------------------------------|---|
| AHERFI Sarah                                 | ELDIN Carole                         | PAULMYER/LACROIX Odile                  |
| ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> ) | FAURE Alice                          | PESENTI Sébastien                       |
| ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )     | FOLETTI Jean- Marc                   | RADULESCO Thomas                        |
| BEGE Thierry                                 | FRANKEL Diane                        | RESSEGUIER Noémie                       |
| BELIARD Sophie                               | FROMNOT Julien                       | ROBERT Philippe                         |
| BENYAMINE Audrey                             | GASTALDI Marguerite                  | ROBERT Thomas                           |
| 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                                  | LAGARDE Stanislas                    | ZATTARA/CANNONI Hélène                  |
| DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )     | LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> ) |   |
| DALES Jean-Philippe                          | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude     |   |
| DARIEL Anne                                  | 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                            | MEGE Diane                           |   |
| DUBOURG Grégory                              | MOTTOLA GHIGO Giovanna               |   |
| DUONSEIL Pauline                             | NINOVE Laetitia                      |   |
| DUFOUR Jean-Charles                          | NOUGAIREDE Antoine                   |   |

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

### MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

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

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

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

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

|                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| <b>ANATOMIE 4201</b> | <b>ANTHROPOLOGIE 20</b> |
|----------------------|-------------------------|

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

|  |
|--|
| <b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b> |
|--|

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) Surnombre*

|   |
|---|
| <b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203</b> |
|---|

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

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*

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

|  |
|--|
| <b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;<br/>MEDECINE URGENCE 4801</b> |
|--|

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

|   |
|---|
| <b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b> |
|---|

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

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

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

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| <b>ANGLAIS 11</b> | <b>BIOLOGIE CELLULAIRE 4403</b> |
|-------------------|---------------------------------|

*BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

|  |
|--|
| <b>BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT<br/>ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405</b> |
|--|

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

|   |                         |
|---|-------------------------|
| <b>BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301</b> | <b>CARDIOLOGIE 5102</b> |
|---|-------------------------|

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
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 ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

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)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-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 VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
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)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

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

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

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)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-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)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 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)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

**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)

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

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

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (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)

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 Caroline (MCF) (1ère 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)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*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)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303****NEPHROLOGIE 5203**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

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

**NEUROCHIRURGIE 4902**

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

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

DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/01/2012)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DAVID Thierry (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

DESSI Patrick (PU-PH)

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

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

BLIN Olivier (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
FABRE Alexandre (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

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

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

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

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

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

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-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)

**UROLOGIE 5204**

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

# Remerciements

## A mes Jury et Maîtres

### A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur Marc BARTHET

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'apprécier mon travail de thèse. Merci pour la formation de qualité que vous nous apportez quotidiennement. Je doute que quelqu'un puisse un jour égaler votre histoire de la tartine de pain beurré. Merci de votre souci du bien être de vos internes, comme celui du reste de votre équipe. Votre dévouement pour le service et les patients est une source d'inspiration pour moi. C'est une fierté de pouvoir progresser à vos côtés et de bientôt pouvoir travailler sous votre direction. Merci pour votre confiance.

### A Madame le Professeur Véronique VITTON

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci pour votre enseignement, vos conseils et pour votre disponibilité. Merci du temps que vous consacrez à la formation des étudiants et à la représentation de notre spécialité. C'est une chance de pouvoir évoluer et travailler à votre contact. Il me reste encore beaucoup à apprendre avant de maîtriser l'art des pathologies fonctionnelles. J'espère bientôt pouvoir parfaire cette formation et travailler plus étroitement avec vous. Merci pour votre soutien.

### A ma directrice de thèse, Madame le Docteur SERRERO

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir pris sous ton aile et pour la confiance que tu places en moi. Du début tu as été là pour me pousser et me guider dans ma formation aux MICI. Pour mon premier congrès à l'étranger, mon sujet de thèse ou encore mon sujet de Master 2, à chaque étape tu as été présente. C'est grâce à ton soutien que j'ai pu tant progresser et avancer ces dernières années. Merci pour avoir accepté de me transmettre ton savoir, ces quelques centaines d'ordonnances que je te rédige en consultation ne sont pas cher payées ! J'ai hâte de pouvoir collaborer plus amplement avec toi. Les deux grands défis à venir seront d'arriver à te convaincre de manger le midi (le combo pain + fromage que tu affectionnes tant ça ne compte pas !!) et de te montrer comment utiliser un ordinateur ! Enfin, encore merci de m'avoir introduit au sein du GETAID pour piloter ce travail et tant d'autres.

**A Monsieur le Docteur Grégory DUBOURG**

Merci de me faire l'honneur de prendre part à ce jury. Merci d'avoir apporté votre précieuse expertise à ce travail collaboratif et d'avoir contribué à la révision de l'article. J'espère avoir de nouveau l'occasion de travailler avec vous.

**A Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET**

Merci de m'avoir fait l'honneur de m'accueillir à Nancy dans votre service. Ces mois ont été une véritable épreuve vous vous en doutez, mais ils se sont déroulés dans une excellente ambiance car vous avez su me témoigner beaucoup de bienveillance. Je réalise maintenant combien j'ai tellement appris et grandi à votre contact. Merci de m'avoir impliqué dans tous ces projets, tant à Nancy qu'au sein du GETAID. Merci de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail.

## **A ma Famille**

On ne prend pas assez le temps de dire aux gens combien on les aime, aujourd'hui est une belle opportunité pour vous le dire.

### **A Perrine, mon cha, ma moitié**

4 ans tout pile que tu partages ma vie et moi la tienne. 4 ans que tu fais de moi une meilleure personne, tu as ce don pour faire ressortir ce qu'il y a de mieux en moi, tu es mon pilier, tu es mon phare. Te rencontrer es probablement la meilleure chose qui me soit arrivée. Même si parfois tu me casses un peu les c..... ;) , tu me combles de bonheur, je suis heureux à tes côtés. J'aime rire, pleurer, voyager, découvrir, danser, plonger ou encore kayaker avec toi. Difficile de définir ce qu'est un coup de foudre, mais après t'avoir rencontrée au CHA avec ton grand sourire et ta pétillance, j'ai enfin compris. Ces heures de pauses puis nos premiers moments passés ensemble en Ardèche lors de nos révisions resteront à jamais gravés en moi. Depuis je m'efforce de te donner tout l'amour que tu mérites. Les lignes vont me manquer pour te dire au combien tu es importante dans ma vie.

Merci pour tout, Merci d'être toi, je t'aime !

### **A mes Parents**

Comment remercier ses parents, pas facile, il y a tellement à dire. Tout d'abord merci de m'avoir fait et de m'avoir aimé. Ensuite, merci de m'avoir élevé, de m'avoir transmis toute ces valeurs qui font de moi qui je suis maintenant. On ne peut pas dire que j'ai été un enfant facile, je vous en ai fait voir de toutes les couleurs. Merci de vous être accrochés, merci d'avoir bataillé sans relâche pour que je m'en sorte. Sans votre acharnement ma vie et mon parcours scolaire aurait pris une toute autre tournure. De ma réussite, vous en êtes assurément les premiers artisans. Je suis fier de vous présenter mon travail.

### **A ma Mère**

Merci pour ton amour. Merci du temps que tu consacres à tes enfants. Merci pour l'énergie que tu as su développer quand j'étais encore tout petit. Ton métier et tes connections m'ont sauvé. Je ne sais pas où j'en serais aujourd'hui sans toi. Merci pour nos discussions, quand j'ai besoin de parler de tout ou de rien, de choses légères comme profondes. Tes mots sont précieux et tu es bien souvent de bon conseil. Tu as toujours su me comprendre et me décrypter, ce qui n'est pas chose aisée. Merci de m'avoir appris à cuisiner, je me rappelle de tous

ces gâteaux fait ensemble et de ces recettes improvisées. Merci encore pour m'avoir préparé toutes ces tupperwares lors de ma P1 pour que je mange correctement. Je t'aime.

### **A mon Père**

Merci pour ton amour. Merci de t'être battu pour moi avec maman. Le goût de la tarte aux poires du relais H d'HEH est gravé pour toujours dans ma mémoire. C'était assurément le meilleur moment de ma semaine d'école. Merci d'avoir partagé avec moi toutes ces plongées et les entraînements au PMT le mercredi soir. Merci pour m'avoir inculqué le goût du bricolage depuis tout petit, pour les WE et les vacances en Ardèche à bâtir des murs en pierres. Tu es un artiste, tu sais faire tant de chose avec une telle aisance, tu es pour moi une source d'inspiration, un modèle. Merci encore d'être venu me chercher quasiment tous les soirs au CCM lors de ma P1 pour que je ne rentre pas trop tard.

Je t'aime.

### **A ma Sœur Eva et sa petite famille**

Merci pour ta tendresse, pour toutes ces heures de massages, ma tête sur tes genoux lorsque nous partions en voyage en voiture. Merci de m'avoir coaché en math, ces devoirs maisons où je ne comprenais rien. J'ai toujours été impressionné par les responsabilités de ton job quand on sait avec quelle adresse tu sers un verre d'eau ! Une force tranquille. Tu peux être fier de la famille que tu as construite.

A Guillaume qui est devenu comme un deuxième grand frère. A Norah et Gaspard, ces petits monstres qui inondent de leurs sourires. Je vous aime.

### **A mon Frère Mathieu**

Merci pour tes béquilles et tes cocos, je ne sens plus rien quand on me vaccine. Merci pour ton humour et tes taquineries. Merci pour ton coaching sportif, l'escalade, les sorties en ski de rando, le dôme des Écrins tous les 3 avec Papa. Tu es un modèle de persévérance, tant dans le sport que dans tes projets personnels.

Je t'aime.

### **A mes Grands Parents**

A Mamie Paulette. Merci pour les cueillettes de cerises, les tartines de beurre au Nesquik, le Puy du fou, les sorties au marché couvert de Villefranche. Tu me manques.

A Papi Raoul. Merci pour toutes ces photos, ces après-midi entiers à La Part Dieu pour une boîte de Lego ou un film. Tu me manques.

A Mamie Gabrielle. Merci pour les épisodes de Tintin, les ateliers de sculpture sans qui la crèche de Noël serait bien pauvre. Je regrette de ne pas avoir beaucoup pris de temps pour te voir ces dernières années.

A Papi Marcel. Merci pour tous ces étés de voile et de plongée à la Ciotat. Pour toutes ces histoires sur la vie incroyable que tu as menée. Je suis heureux de m'être autant rapproché de toi ces derniers temps. Merci également à Marie-Eva pour ta gentillesse sans limite.

### **A mes oncles et tantes, A mes cousins/cousines**

Merci pour ces moments en famille Guillo ou Dechant, les vacances au ski ou à la montagne, les fêtes de Noël, les cousinades, et pour tous ceux dont je ne me souviens malheureusement plus !

## **A mes Amis**

Je suis conscient de ne pas prendre ni de donner suffisamment de nouvelles. J'espère arriver à m'améliorer à l'avenir.

### **A Clément**

Difficile de dire à quand remonte notre amitié. On dit souvent pour rigoler qu'on se connaît depuis notre naissance, ce qui n'est pas bien loin de la réalité. Ma mémoire ne remonte malheureusement pas si loin. Merci pour ces après-midis à jouer ensemble, Playmobil, toupies Beyblade, cartes Yu-Gi-Oh ! Puis en grandissant les après-midis consoles sur les Fous du Volant, PES, Toy Commander, Crash Bandicoot. Les foots à Fontaines St-Martin. Trop de souvenirs !! On ne s'est ensuite quasiment plus quittés du collège à la Terminale, de Bellegarde à Rosa Parks. Il y a toujours eu une telle simplicité quand nous sommes ensemble. Merci pour tous ces moments Papy !

### **Aux amis du Lycée, la Summer Playlist**

Anthony, Cindy, Clément, Marie, Marina, Méloée, Miléna, Romain, Tanguy, Vincent. Merci pour tous ces délires, ces pauses midi au microclimat, ses soirées, nos premières cuites, les fêtes du nouvel an, tous nos moments. Merci pour toutes ces vacances incroyables, à Lacanau, à Salou, à Cannes. Les études de médecine puis mon départ à Marseille nous un peu éloignés et je le regrette. Je suis tellement heureux de savoir qu'on se retrouve bientôt pour un nouveau WE tous ensemble.

### **Aux amis de la Fac, de Lyon**

Merci à tous les membres de l'ACLE (Albrice, Anaïs, Antoine, Charlotte, Curtis, Jeanne, Justine, Pierre, PED, Robin, Rodolphe, Sébastien et Valentin) pour ces RDB interminables, ces WE et ces soirées. Je n'ai pas rallongé mon espérance de vie en vous rencontrant.

Merci aussi à Bastou, Godo, Hugo, Iris, Louis et Romain. Vous n'étiez jamais bien loin quand il s'agissait de perdre des points de vie !

Merci Albrice et Antoine, pour vos blagues nulles (surtout toi Antoine !), toutes ces heures de sous colle au CHA pas tout le temps intelligentes, nos repas au RU ou sur les quais, toutes ces pintes vidées ensemble. Merci aussi pour ces vacances post D4, mon plus beau

voyage, mes plus beaux souvenirs, notre plus belle récompense. La distance nous a éloignés, mais je pense régulièrement à vous. On se voit très vite !!

Merci Charlotte pour tous ces moments de rire partagés depuis 8 ans. Merci pour ses magnifiques vacances en Indonésie. Merci de nous faire rire avec tes prouts, il devient urgent de programmer cette coloscopie. J'hésite à dire merci pour la sortie de piste aux 28 ans de Val.

Merci Valentin pour ta simplicité. Merci d'avoir partagé avec moi cette nuit de l'enfer entre moustiques, chiens errants, appel du muezzin et rentrée des classes à Mataram. Merci pour cette tourista partagée devant Shaolin Soccer. Merci pour tous les autres moments passés ensemble.

Merci Anaïs pour ton énergie tellement communicative et ta force organisatrice. Merci pour tes actions ménages à 5 heures du matin complètement bourrée. Merci d'avoir immortalisé notre trip Indonésien dans le carnet de bord.

Merci à la BDF (Alexandra, Benoît, Camille, Caro, Eden, Helena, Jules, Léna et Kenza) pour les congrès. Je ne désespère pas d'intégrer un jour la brigade.

### **Aux amis de Marseille**

Merci au groupe des Olives (Anaïs, Charlotte, Hugo, Léa, Manon, Martin, Mélaine, Nicolas, Perrine, Tiph (-aine ? -anie ?), Valentin et Yidir) pour ces premiers moments de folie au WE d'intégration et à l'internat, puis pour tous ceux qui ont suivi depuis.

Merci à Alexis, Arthur, Ben, Clara, Caroline, Émilie, Eva, Fleur, Geoffrey, Héloïse, Mathilde, Théo, William et Yuri pour ces améliorés de folie à la Timone. Merci Pour tous les instants passé ensemble depuis le début de l'internat.

Petite dédicasse à Eva, sans toi le mot de mon événement Facebook ne serait pas si bien !

Merci à Baptiste et Ondine pour cette année de collocation rue de Belloi et tous ces bons souvenirs.

Merci à la Team de Martinique (Adé, Arthur, Camille, Caroline, Émilie, Léna, Mathilde, Nicolas, Perrine, Théo et Yuri) pour 2 semaines de bateau et de délire inoubliable.

Merci à tous mes co-internes (Alexia, Ana, Angélique, Arthur, Bernadette, Baptiste, Clara, Clément, Fanny, Florian, Jérôme, Julie, Léa, Louise, Ludivine, Maelle, Marine, Pierre-Alexandre, Romane, Tinh-Thuy et Victor) avec qui j'ai partagé des semestres ou simplement des bières.

Merci aussi à tous ceux que j'ai oublié ! Sorry !

## **A mes Chefs**

Merci au Pr GRIMAUD d'avoir marqué mes débuts en tant qu'interne. Les premières visites ont été difficiles et impressionnantes, mais avec le temps je sais maintenant que c'était pour le mieux. Merci pour l'expérience et les connaissances que vous m'avez transmises. Merci pour votre disponibilité. Merci de m'avoir fait découvrir les MICI.

Merci au Pr DAHAN et au Pr GRANDVAL pour tous ce que vous m'avez appris. J'ai passé 2 superbes semestres en votre compagnie.

Merci au Pr BERNARD et au Pr GEROLAMI pour ce semestre intense au 8<sup>ème</sup>.

Merci à tous les PH (Ariadne, Belinda, Emmanuelle, Marine, Mohamed, Muriel et Laurent) pour tous ce que vous m'avez transmis.

Merci à tous mes assistants (Alban, Anne, Arthur, Aurélia, Chloé, Claire, Floriane, Mélanie, Julie B, Julie S, Solène et Valentin) pour votre formation, les rires, les larmes, les bières.

Merci à tous les membres du staff du 9<sup>ème</sup> de Nord pour votre énergie, votre dévotion, votre courage et vos rires. J'ai hâte de vous retrouver.

Merci à toute l'équipe de la thérapie cellulaire de la Conception (le Pr SABATIER, Fanny, Jérémy, Pauline, Chloé, Laurent, Gaëlle, Julie, Julia, Cécilia et Malek) pour son accueil si chaleureux. C'est un véritable plaisir de travailler avec vous, il faut juste faire attention à ne pas trop traîner dans la salle de repos si on tient à sa ligne.

# Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 2  |
| Méthodes.....   | 3  |
| Conception et population de l'étude .....                           | 3  |
| Collection des données et critères de jugement .....                | 3  |
| Analyse statistique .....   | 4  |
| Résultats .....   | 5  |
| Caractéristiques des patients.....                                  | 5  |
| Impact de l'infection à VIH sur l'évolution de la MICI .....        | 5  |
| Recours aux immunosuppresseurs et aux biothérapies.....             | 6  |
| Profil de sécurité des immunosuppresseurs et des biothérapies ..... | 6  |
| Discussion .....  | 8  |
| Bibliographie .....   | 11 |
| Annexes .....   | 13 |
| Tableau 1.....  | 13 |
| Tableau 2.....  | 14 |
| Tableau 3.....  | 15 |
| Tableau 4.....  | 15 |
| Tableau 5.....  | 16 |
| Figure 1 .....  | 17 |
| Figure 2.....   | 18 |
| Figure 3 .....  | 19 |
| Figure 4.....   | 19 |
| Abréviations .....  | 20 |
| Article publié dans Clinical Gastroenterology and Hepatology.....   | 22 |

# Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) diminue l'immunité en ciblant les cellules T, en particulier le cluster de différenciation 4 (CD4) (1). D'une part, il a été démontré que plus de 50% des CD4 sont préférentiellement déplétés dans les tissus lymphoïdes intestinaux (GALT) lors de l'infection primaire par le VIH-1, soulignant l'importance du compartiment muqueux dans la pathogénèse du VIH (2-4). D'autre part, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), qui se composent de la recto-colite hémorragique (RCH) et de la maladie de Crohn (MC), sont caractérisées par une inflammation chronique des muqueuses digestives et un état d'activation immunitaire (5-7). La RCH est définie par une réponse immunitaire Th2/Lymphocyte natural killer (NK) et la MC par une réponse immunitaire Th1/Th17 (6,7). Ces deux pathologies peuvent donc être considérées comme des extrémités d'un spectre, les MICI étant associées à un excès immunitaire et le VIH à un déficit immunitaire (8). La coexistence de ces deux maladies reste floue et est une situation rare. Des études plus anciennes suggèrent que l'évolution de la MICI peut être atténuée par l'infection concomitante par le VIH, appuyée sur l'hypothèse d'une diminution du nombre de CD4 (9-12). Cependant, plusieurs facteurs confondants peuvent avoir induit des conclusions erronées et des données contradictoires existent (13). Par exemple, l'apparition d'une MICI a été rapportée après le diagnostic du VIH (13). L'influence de leur physiopathologie l'une sur l'autre peut être plus compliquée. En effet, elles impactent toutes deux les mécanismes d'immunité muqueuse innée et adaptative au niveau intestinal (ex : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes NK ou cellules T régulatrices) (8).

A ce jour, un total de seulement 58 patients atteints à la fois d'une MICI et du VIH ont été rapportés dans la littérature (9-12,14-28), dont la plupart avant l'ère des biothérapies. On ignore encore si ces patients peuvent avoir une évolution atténuée de leur MICI (9-11,16,19-22). Dans la présente étude de cohorte multicentrique exposé / non exposé, nous avons donc cherché à déterminer l'impact de l'infection à VIH sur l'évolution des MICI et le profil global de sécurité des médicaments.

# Méthodes

## Conception et population de l'étude

Nous avons mené une étude de cohorte multicentrique exposé / non exposé dans 22 centres de référence GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif). Tous les patients adultes (âgés de plus de 18 ans) suivis dans un service de gastro-entérologie pour une MICI confirmée étaient éligibles à l'inclusion. Le diagnostic de l'infection à VIH a été posé par la détection d'anticorps spécifiques du VIH par un test immuno-enzymatique (ELISA), confirmé par un test Western blot. Premièrement, nous avons identifié les patients atteints à la fois d'une MICI et du VIH entre Janvier 2019 et Janvier 2020. Nous avons ensuite apparié chaque patient séropositif (VIH+) avec deux patients séronégatifs (VIH-) issus de la base de données de la cohorte MICI de Nancy. Les patients appariés ont été sélectionnés au hasard sur la base du type de MICI (RCH ou MC), de la durée de la maladie depuis le diagnostic ( $\pm 2$  ans) et de la date de naissance ( $\pm 5$  ans) dans la cohorte séronégative. L'étude a été menée en accord de la loi Jardé et le numéro CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) est le 2210131. Les patients ou le public n'ont pas été impliqués dans la conception, la conduite, le rapport ou les plans de diffusion de notre recherche.

## Collection des données et critères de jugement

Les données suivantes ont été collectées pour chaque patient : la date de naissance, le sexe, le statut tabagique (actif, sevré, non-fumeur), la date de diagnostic de la MICI, la classification de Montréal cumulée, l'histoire familiale de MICI au premier degré, les manifestations extra-intestinales associées, l'antécédent de complications liées à la MICI (hospitalisation, sténose, fistule ou abcès abdominal), l'antécédent de chirurgie liée à la MICI (date, type et nombre), les traitements médicaux antérieurs de la MICI ainsi que la date de début, les effets indésirables ou les hospitalisations liés aux traitements, l'antécédent de cancer, l'antécédent d'infection sévère et la date de dernière visite. Concernant les patients séropositifs, les données suivantes ont également été recueillies : la date de diagnostic du VIH, le mode de contamination, la co-infection avec une hépatite B ou C, la date d'introduction d'une trithérapie, le taux de CD4 au nadir et le taux de CD4 à la dernière visite.

Nous avons cherché à analyser l'impact de l'infection par le VIH sur l'évolution des MICI et le profil de sécurité des médicaments. Pour les patients VIH+ diagnostiqués après la MICI, seuls les événements survenus depuis le diagnostic du VIH ont été utilisés dans l'analyse

statistique. Uniquement pour les patients VIH- appariés avec ces patients, la date index a été définie comme la date du diagnostic de la MICI à laquelle a été ajouté le temps écoulé entre le diagnostic de la MICI et celui de patient VIH apparié. A l'inverse, pour les patients dont le VIH a été diagnostiqué avant la MICI, tous les événements survenus à partir de l'apparition de la MICI ont été analysés. L'impact du VIH sur l'évolution de la MICI a été mesuré à l'aide un critère composite de sévérité, comprenant l'hospitalisation ou la colectomie chez les patients atteints de RCH, et l'hospitalisation, la chirurgie de résection intestinale ou les lésions intestinales (sténose, fistule digestive ou abcès intra-abdominal) chez les patients atteints de MC. L'utilisation d'immunosuppresseurs (thiopurines ou méthotrexate) et de biothérapies (anti-TNF alpha, ustekinumab ou vedolizumab) a également été incluse dans l'analyse. Les événements indésirables ont été définis comme tout événement, infectieux ou non, lié au traitement. Les infections sévères ont été défini comme tout événement infectieux nécessitant une hospitalisation ou une expertise spécialisée.

## Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été décrites sous forme de pourcentage, tandis que les variables continues ont été rapportées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type ou de médiane [intervalle interquartile], en fonction de leur distribution. Les analyses comparatives des caractéristiques des patients entre les patients séropositifs et séronégatifs ont été réalisées à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Le test t de Student ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour les variables continues. La survie sans évolution compliquée des MICI a été évaluée par la méthode Kaplan-Meier. Une régression des risques proportionnels de Cox stratifiée sur les paires a été effectuée pour évaluer les facteurs associés à une évolution compliquée. Les associations ont été décrites par des hazard ratio (HR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Des analyses de régressions conditionnelles bivariées ont été effectuées pour examiner les associations entre l'exposition au VIH et le recours aux traitements. Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ . Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

# Résultats

## Caractéristiques des patients

Un total de 195 patients atteints de MICI a été inclus après l'appariement, dont 65 patients séropositifs au VIH et 130 patients séronégatifs (*Tableau 1*). La répartition des patients infectés par le VIH selon le centre est fournie dans le *Tableau 2*. Le groupe VIH+ comptait 57 hommes (87.7%) et 36 patients atteints de MC (55.4%), tandis que le groupe VIH- comptait 56 hommes (43.1%) et 72 patients atteints de MC (55.4%). Des différences dans le phénotype de la maladie ont été observées, notamment pour la rectite (E1), la maladie périnéale et la forme colique de MC (L2). Les détails selon la classification de Montréal sont présentés dans le *Tableau 1*. L'âge médian au diagnostic de la MICI était de 37 ans [28.9; 50.2] dans le groupe VIH+ et de 37 ans [27; 51] dans le groupe VIH-. La durée de suivi médian était de 7.7 années [3; 11.5] chez les patients séropositifs et de 8 années [3.7; 11.5] chez les patients séronégatifs. Des manifestations extra-intestinales ont été documentées pour 11 patients VIH+ (16.9%) et pour 30 patients VIH- (23.1%). Un antécédent de tabagisme, actif ou sevré lors de la dernière visite, a été constaté chez 38 patients séropositifs (63.3%, 38/60) et chez 58 patients séronégatifs (44.6%, 58/130). Seuls quelques patients avaient une histoire familiale de MICI dans le groupe VIH+ (4.6%) et le groupe VIH- (8.5%).

Le diagnostic de la MICI a été posé après celui de l'infection à VIH chez 38 patients (58.5%) (*Tableau 1*). Le mode de contamination par le VIH était sexuel pour 25 patients (38.5%), la toxicomanie intraveineuse pour 8 patients (12.3%) et la transfusion sanguine pour 3 patients (4.6%). Des co-infections avec l'hépatite B et C ont été rapportées dans respectivement 10.8% et 18.5% des cas. Le taux médian de CD4 au nadir était de 267.5/mm<sup>3</sup> [127; 435], et le taux médian de CD4 à la dernière visite était de 705/mm<sup>3</sup> [485; 890]. Enfin, le délai médian entre le diagnostic du VIH et le début d'une trithérapie était de 0.2 ans [0; 5].

## Impact de l'infection à VIH sur l'évolution de la MICI

Dans l'analyse de survie utilisant le critère composite incluant l'hospitalisation pour MC et/ou une lésion intestinale (sténose, fistule ou abcès intra-abdominal) et/ou une chirurgie intestinale, l'évolution de la MC n'était pas différente entre le groupe VIH+ et VIH- (HR=1.3 [0.7; 2.4], p=0.45) (*Figure 1A*). La survie sans complication de l'évolution de la maladie a été estimée à 72.2%, 59.4% et 48.9% à 1, 3 et 5 ans respectivement pour les patients séropositifs, et à 81.7%, 68.3% et 57.2% pour les patients séronégatifs, sans différence significative entre

les deux groupes. En ne tenant compte que des lésions intestinales et/ou de la chirurgie intestinale, l'évolution de la MC dans le groupe VIH+ était également similaire (HR=0.6 [0.3; 1.3], p=0.19) (*Figure 2A*).

Comme pour les patients atteints de MC, dans l'analyse de survie utilisant un critère composite comprenant l'hospitalisation pour RCH et/ou la colectomie, l'évolution de la RCH n'était pas différente entre les 2 groupes selon le statut de l'infection par le VIH (HR=1.1 [0.5; 2.7], p=0.767) (*Figure 1B*). La survie sans complication de l'évolution de la maladie a été estimée à 79.2%, 75.6% et 64.3% à 1, 3 et 5 ans respectivement pour les patients séropositifs, et à 82.6%, 72.2% et 65.6% pour les patients séronégatifs, sans différence significative entre les deux groupes. En tenant compte uniquement de la colectomie, l'évolution de la RCH dans le groupe VIH+ était également similaire (HR=1.6 [0.5; 5.2], p=0.462) (*Figure 2B*).

Après ajustement sur les résultats significatifs de l'analyse bivariée des caractéristiques des patients, les résultats sont restés inchangés.

## Recours aux immunosuppresseurs et aux biothérapies

Dans l'ensemble de la cohorte, tous les traitements immunosuppresseurs et biologiques ont été utilisés environ deux fois moins souvent dans le groupe VIH+, tandis que l'utilisation des corticoïdes était similaire (69.2%) (*Tableau 1*). Les données sur l'exposition aux immunosuppresseurs ou aux biothérapies ont été regroupées et analysées en fonction du type de MICI. Dans le cas de la MC, un traitement immunosuppresseur a été nécessaire pour 14 patients séropositifs (38.9%) contre 44 patients séronégatifs (61.1% ; p=0.034), et le recours à une biothérapie pour 17 patients séropositifs (47.2%) contre 56 patients séronégatifs (77.8% ; p=0.004) (*Figure 3*). Dans la RCH, les immunosuppresseurs ont été nécessaires pour 8 patients séropositifs (27.6%) contre 33 patients séronégatifs (56.9% ; p=0.012), et le recours à une biothérapie pour 14 patients séropositif (48.3%) contre 46 patients séronégatifs (79.3% ; p=0.008).

## Profil de sécurité des immunosuppresseurs et des biothérapies

Le nombre de patients ayant expérimenté des effets indésirables sous immunosuppresseurs et sous biothérapies était numériquement équivalent entre les groupes VIH+ et VIH-, avec respectivement 50% (11/22) et 44.2% (34/77) pour les immunosuppresseurs. De même, 25.8% (8/31) et 30.4% (31/102) des patients ont eu des effets indésirables avec les biothérapies dans les groupes VIH+ et VIH-, respectivement (*Figure 4*).

Le nombre total d'événements indésirables pour les immunosuppresseurs était de 12 et 45 et de 8 et 32 pour les biothérapies chez les patients VIH+ et VIH-, respectivement. La répartition des événements indésirables selon le traitement est présenté dans le *Tableau 3*. Les détails cliniques des 20 effets indésirables dans le groupe VIH+ sont présentés dans le *Tableau 4*. Le traitement a été arrêté dans 13 cas (13/20, 65%) et une hospitalisation a été requise dans 6 cas (6/20, 30%) chez les patients VIH+.

Les patients ayant expérimenté une infection sévère étaient numériquement plus nombreux dans le groupe VIH+ (17/65, 26.2%) comparé au groupe VIH- (14/130, 10.8%) (*Tableau 5*). Cependant, certaines infections sévères étaient spécifiques de l'infection à VIH (ex : la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale ou l'ecthyma gangrenosum), tandis que d'autres événements pouvaient être liés à l'infection par le VIH ou liés aux traitements des MICI (ex : le zona). Les résultats concernant la survenue de cancers étaient similaires avec 5 cas (7.7%) dans le groupe VIH+ et 7 cas (5.4%) dans le groupe VIH- (*Tableau 5*). Un patient du groupe VIH+ a présenté un sarcome de Kaposi, qui est spécifiquement associé à l'infection par le VIH.

## Discussion

La coexistence du VIH et d'une MICI est une situation complexe et rare. Nous avons étudié les données de 195 patients atteints de MICI suivis dans des centres de références affiliés au GETAID. Au total, 65 patients atteints conjointement d'une infection à VIH ont été analysés. Notre étude présente la plus grande cohorte évaluant l'impact de l'infection par le VIH sur l'évolution des MICI à l'ère des biothérapies. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes, à l'exception de la proportion d'hommes qui était plus élevée dans le groupe VIH+ (87.7% contre 43.1%). Toutefois, le sexe n'est pas reconnu pour affecter l'évolution des MICI (29). Les groupes ont été appariés en fonction de la date de naissance, du suivi de la maladie et du type de maladie afin de garantir la comparabilité. Cependant, des différences dans la localisation de la maladie ont été observées, notamment pour la rectite (E1), la maladie périnéale et la forme colique de la MC (L2). Les pratiques sexuelles et certaines modifications du microbiote pourraient être responsables de ces différences.

Plusieurs rapports de cas et séries de cas suggèrent que l'infection par le VIH peut atténuer l'activité de la maladie en soulignant une stabilité de la rémission des symptômes des MICI (9-11,16,19-22). Une étude cas-témoins comprenant 20 patients exposés au VIH et 40 témoins a démontré une réduction significative du taux de rechute dans le groupe VIH (0.016/an contre 0.053/an) (12). Bien que les taux de rechutes soient faibles et que la population de l'échantillon soit petite, il s'agit de la première preuve significative de l'effet du VIH dans ce contexte. Notre étude a montré que l'évolution des MICI était similaire pour la MC (HR=1.3 [0.7; 2.4], p=0.45) et pour la RCH (HR=1.1 [0.5; 2.7], p=0.767) via l'analyse de survie. Cependant, dans le groupe VIH+ le recours aux immunosuppresseurs (p=0.034 et p=0.012) et aux biothérapies (p=0.004 et p=0.008) était statistiquement plus faible pour les patients atteints de MC et de RCH, respectivement. Cette différence entre les groupes peut être expliquée de deux manières différentes. Soit la crainte d'une infection sévère a pu conduire les médecins à éviter les immunosuppresseurs et les biothérapies chez les patients séropositifs, soit le VIH influence favorablement l'évolution des MICI entraînant une diminution du besoin d'immunomodulateurs. Néanmoins, si les patients séropositifs ont reçu moins de traitements que les patients séronégatifs, l'évolution de leurs MICI était similaire. Cela suggère que l'infection par le VIH pourrait atténuer l'évolution des MICI. Le taux médian de CD4 lors de la dernière visite était de 705/mm<sup>3</sup> [485; 890], ce qui suggère que les patients n'étaient pas dans un état d'immunodéficience, probablement en raison d'un traitement par trithérapie, et que le

nombre de CD4 ne peut pas expliquer cet impact sur l'évolution des MICI. L'infection par le VIH a également un impact sur les mécanismes d'immunité innée et adaptative des muqueuses au niveau intestinale (8). Il cible préférentiellement les cellules Th17 et les lymphocytes NK qui expriment le récepteur CCR5 et les cellules T régulatrices (Treg), ce qui pourrait expliquer une atténuation de l'évolution des MICI (8). Le VIH est également associé à des altérations de la composition du microbiote intestinal et à un dysfonctionnement de la barrière muqueuse entraînant une translocation microbienne (30). Ces modifications conduisent à une augmentation de l'enzyme indolamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui favorise l'expansion des lymphocytes Treg et pourrait expliquer une atténuation de l'évolution des MICI (30). Enfin, 27 des patients séropositifs (41.5%) ont été diagnostiqués après leur MICI, ce qui introduit un biais de temps immortal puisque leur suivi commence après le diagnostic du VIH. Pour cette raison, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Nos résultats ont montré des taux d'événements indésirables liés aux traitements similaires dans les deux groupes. Ils ont été signalés chez 50% et 44.2% des patients pour les immunosuppresseurs dans le groupe VIH+ et le groupe VIH-, respectivement. De même, des effets indésirables ont été signalés chez 25.8% contre 30.4% des patients pour les biothérapies dans le groupe VIH+ et le groupe VIH-, respectivement. Le profil de sécurité global du traitement semble être rassurant dans ce contexte d'infection concomitante par le VIH. Ces données de sécurité sont conformes à la littérature actuelle. Des rapports de cas et séries de cas suggèrent que l'utilisation d'anti-TNF alpha est sûre chez les patients atteints de MICI avec une infection concomitante à VIH et qu'aucun changement significatif de la charge virale et du nombre de CD4 n'a été observé (22,23,25-27). En outre, il a été démontré que le TNF alpha est impliqué dans la réplication virale et pathogénèse du VIH-1 (31-34). Dans une étude récente, 6 patients atteints de MICI et infectés par le VIH ont été traités par vedolizumab (anti-intégrine  $\alpha_4\text{-}\beta_7$ ) sans qu'aucun effet indésirable ne soit signalé (28). L'intégrine  $\alpha_4\text{-}\beta_7$  semble jouer un rôle clé dans la pathogénèse de l'infection par le VIH, en particulier au stade initial et pour la propagation virale (35-37). En ce qui concerne l'ustekinumab, bien qu'il n'y ait pas de données disponibles dans le champ des MICI, trois rapports de cas chez des patients atteints de psoriasis ont montré un bon profil de sécurité ainsi qu'aucune modification significative de la charge virale et du nombre de CD4 (38-40). Enfin, une surveillance étroite devrait être requise, et la poursuite du traitement devrait être discutée lorsque le taux de CD4 tombe en dessous de  $250/\text{mm}^3$  (22).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude multicentrique portant sur l'impact de l'infection par le VIH sur l'évolution des MICI et sur le profil de sécurité des médicaments.

En outre, notre travail présente la plus grande cohorte publiée dans la littérature sur ce sujet complexe. Les autres points forts de l'étude résident dans les critères d'appariement stricts qui garantissent la comparabilité des deux groupes, et dans le long suivi médian des patients. Notre étude était limitée par sa conception rétrospective, le manque de données concernant l'activité de la maladie (score endoscopique ou clinique, biomarqueurs), le manque de données concernant l'exposition cumulative aux médicaments, les différences dans le phénotype de la maladie et la taille relativement faible de l'échantillon du groupe VIH+. Nous n'avons pas été en mesure d'apporter plus de conclusions sur l'impact du taux de CD4 sur l'évolution des MICI en raison de données manquantes. Pour confirmer l'hypothèse liée au taux de CD4, une étude prospective est probablement nécessaire.

En conclusion, notre étude a montré que bien que les patients infectés par le VIH reçoivent moins de traitements, l'évolution de leurs MICI n'était pas différente de celle des patients séronégatifs, tant pour la MC que pour la RCH. Ces résultats suggèrent que l'infection par le VIH pourrait atténuer l'évolution des MICI. Enfin, aucun problème de sécurité n'a été soulevé concernant le traitement des patients infectés par le VIH avec les biothérapies actuellement utilisées dans les MICI.

# Bibliographie

1. Woodham AW, Skeate JG, Sanna AM, et al. Human Immunodeficiency Virus Immune Cell Receptors, Coreceptors, and Cofactors: Implications for Prevention and Treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2016;30:291-306.
2. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:761-70.
3. Schneider T, Jahn HU, Schmidt W, et al. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhea/Wasting Syndrome Study Group. *Gut* 1995;37:524-9.
4. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998;280:427-31.
5. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-70.
7. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741-55.
8. Ho TH, Cohen BL, Colombel J-F, Mehandru S. Review article: the intersection of mucosal pathophysiology in HIV and inflammatory bowel disease, and its implications for therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1171-86.
9. Yoshida EM, Chan NH, Herrick RA, et al. Human immunodeficiency virus infection, the acquired immunodeficiency syndrome, and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:24-8.
10. Sharpstone DR, Duggal A, Gazzard BG. Inflammatory bowel disease in individuals seropositive for the human immunodeficiency virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:575-8.
11. Pospai D, René E, Fiasse R, et al. Crohn's disease stable remission after human immunodeficiency virus infection. *Dig Dis Sci* 1998;43:412-9.
12. Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O, et al. Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:507-11.
13. Skamnelos A, Tatsioni A, Katsanos KH, et al. CD4 count remission hypothesis in patients with inflammatory bowel disease and human immunodeficiency virus infection: a systematic review of the literature. *Ann Gastroenterol* 2015;28:337-46.
14. Dhar JM, Pidgeon ND, Burton AL. AIDS in a patient with Crohn's disease. *Br Med J*. 1984;288:1802-3.
15. Liebowitz D, McShane D. Nonspecific chronic inflammatory bowel disease and AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:66-8.
16. James SP. Remission of Crohn's disease after human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1988;95:1667-9.
17. Bernstein CN, Snape WJ. Active idiopathic ulcerative colitis in a patient with ongoing HIV-related immunodepression. *Am J Gastroenterol* 1991;86:907-9.
18. Sturgess I, Greenfield SM, Teare J, O'Doherty MJ. Ulcerative colitis developing after amoebic dysentery in a haemophiliac patient with AIDS. *Gut* 1992;33:408-10.
19. Bernstein BB, Gelb A, Tabanda-Lichauco R. Crohn's ileitis in a patient with longstanding HIV infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:937-9.
20. Christ AD, Sieber CC, Cathomas G, Gyr K. Concomitant active Crohn's disease and the acquired immunodeficiency syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:733-5.
21. Lautenbach E, Lichtenstein GR. Human immunodeficiency virus infection and Crohn's disease: the role of the CD4 cell in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:456-9.

22. Beltrán B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1670-1.
23. Filippi J, Roger P-M, Schneider SM, et al. Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis. *Arch Intern Med* 2006;166:1783-4.
24. Bongiovanni M, Ranieri R, Ferrero S, et al. Crohn's disease onset in an HIV/hepatitis C virus co-infected woman taking pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS* 2006;20:1989-90.
25. Habib SF, Hasan MZ, Salam I. Infliximab therapy for HIV positive Crohn's disease: A case report. *J Crohns Colitis* 2009;3:302-4.
26. Bernardes C, Russo P, Carvalho D, et al. Primary HIV infection in a Crohn's disease patient receiving infliximab maintenance therapy. *AIDS* 2018;32:130-1.
27. Rafael MA, Lourenço LC, Oliveira AM, et al. Successful treatment of severe perianal Crohn's disease with infliximab in an HIV-positive patient. *Clin J Gastroenterol* 2019;12:583-7.
28. Uzzan M, Tokuyama M, Rosenstein AK, et al. Anti- $\alpha 4\beta 7$  therapy targets lymphoid aggregates in the gastrointestinal tract of HIV-1-infected individuals. *Sci Transl Med*. 2018;10:eaau4711.
29. Severs M, Spekhorst LM, Mangen M-JJ, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1298-306.
30. Vyboh K, Jenabian M-A, Mehraj V, Routy J-P. HIV and the gut microbiota, partners in crime: breaking the vicious cycle to unearth new therapeutic targets. *J Immunol Res* 2015;2015:614127.
31. Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:2336-40.
32. Herbein G, Khan KA. Is HIV infection a TNF receptor signalling-driven disease? *Trends Immunol* 2008;29:61-7.
33. Kumar A, Abbas W, Herbein G. TNF and TNF receptor superfamily members in HIV infection: new cellular targets for therapy? *Mediators Inflamm* 2013;2013:484378.
34. Vaidya SA, Korner C, Sirignano MN, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2014;210:1042-6.
35. Arthos J, Cicala C, Nawaz F, et al. The Role of Integrin  $\alpha 4\beta 7$  in HIV Pathogenesis and Treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:127-35.
36. Lertjuthaporn S, Cicala C, Van Ryk D, et al. Select gp120 V2 domain specific antibodies derived from HIV and SIV infection and vaccination inhibit gp120 binding to  $\alpha 4\beta 7$ . *PLoS Pathog* 2018;14:e1007278.
37. Girard A, Rochereau N, Roblin X, et al. Targeting and role of  $\alpha 4\beta 7$  integrin in the pathophysiology of IBD and HIV infection. *Med Sci* 2015;31:895-903.
38. Papparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012;23:398-9.
39. Saeki H, Ito T, Hayashi M, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1653-5.
40. Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:113-5.

# Annexes

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients selon le statut VIH**

|  | Séronégatif n (%)     | Séropositif n (%)       | Valeur-p    |
|--|-----------------------|-------------------------|-------------|
| <b>Total</b>   | <b>130 (66.7%)</b>    | <b>65 (33.3%)</b>       |             |
| <b>Sexe</b>  |                       |                         | <0.0001     |
| Mâle   | 56 (43.1%)            | 57 (87.7%)              |             |
| <b>Âge médian au diagnostic de la MICI, années [Q1; Q3]</b>              | <b>37 [27; 51]</b>    | <b>37 [28.9; 50.2]</b>  | <b>0.84</b> |
| <b>Montréal A</b>  |                       |                         | 0.97        |
| A1 : <17 années  | 8 (6.1%)              | 3 (4.6%)                |             |
| A2 : 17-40 années  | 66 (50.8%)            | 33 (50.8%)              |             |
| A3 : >40 années  | 56 (43.1%)            | 29 (44.6%)              |             |
| <b>Maladie de Crohn</b>  | <b>72 (55.4%)</b>     | <b>36 (55.4%)</b>       | <b>1.00</b> |
| <b>Montréal L</b>  |                       |                         | 0.02        |
| L1 (iléale)  | 32 (44.4%)            | 13 (36.1%)              |             |
| L2 (colique)   | 12 (16.7%)            | 15 (41.7%)              |             |
| L3 (iléocolique)   | 28 (38.9%)            | 8 (22.2%)               |             |
| <b>L4 (tractus supérieur)</b>  | <b>3 (4.2%)</b>       | <b>1 (2.8%)</b>         | <b>1.00</b> |
| <b>Maladie périnéale</b>   | <b>17 (23.6%)</b>     | <b>16 (44.4%)</b>       | <b>0.03</b> |
| <b>Montréal B</b>  |                       |                         | 0.16        |
| Non-sténosant and non-pénétrant (B1)                                     | 30 (41.7%)            | 22 (61.1%)              |             |
| Sténosant (B2)   | 17 (23.6%)            | 6 (16.7%)               |             |
| Pénétrant (B3)   | 25 (34.7%)            | 8 (22.2%)               |             |
| <b>Recto-colite hémorragique</b>   | <b>58 (44.6%)</b>     | <b>29 (44.6%)</b>       | <b>1.00</b> |
| <b>Montréal E</b>  |                       |                         | 0.04        |
| E1 (rectite)   | 4 (6.8%)              | 8 (27.6%)               |             |
| E2 (colique gauche)  | 27 (46.6%)            | 11 (37.9%)              |             |
| E3 (pancolique)  | 27 (46.6%)            | 10 (34.5%)              |             |
| <b>Suivi médian, années [Q1; Q3]</b>                                     | <b>8 [3.7; 11.5]</b>  | <b>7.7 [3; 11.5]</b>    | <b>1.00</b> |
| <b>Manifestations extra-intestinales</b>                                 | <b>30 (23.1%)</b>     | <b>11 (16.9%)</b>       | <b>0.32</b> |
| <b>Histoire familiale de MICI au premier degré</b>                       | <b>11 (8.5%)</b>      | <b>3 (4.6%)</b>         | <b>0.39</b> |
| <b>Statut tabagique</b>  |                       |                         | 0.05        |
| Actif  | 25 (19.2%)            | 18 (30%)                |             |
| Sevré  | 33 (25.4%)            | 20 (33.3%)              |             |
| Non-fumeur   | 72 (55.4%)            | 22 (36.7%)              |             |
| <b>Traitements de la MICI</b>  |                       |                         |             |
| 5-ASA  | 77 (59.2%)            | 51 (78.5%)              | 0.0032      |
| Corticoïdes  | 90 (69.2%)            | 45 (69.2%)              | 1.00        |
| <u>Immunosuppresseurs</u>  | 77 (59.2%)            | 22 (33.8%)              | 0.0011      |
| Thiopurines  | 70 (53.8%)            | 17 (26.2%)              | 0.0004      |
| Méthotrexate   | 39 (30%)              | 8 (12.3%)               | 0.0084      |
| <u>Biothérapies</u>  | 102 (78.5%)           | 31 (47.7%)              | <0.0001     |
| Anti-TNF alpha   | 98 (75.4%)            | 30 (46.2%)              | 0.0002      |
| Vedolizumab  | 29 (22.3%)            | 7 (10.8%)               | 0.04        |
| Ustekinumab  | 15 (11.5%)            | 3 (4.6%)                | 0.15        |
| <b>Profil du diagnostic du VIH</b>                                       |                       |                         |             |
| VIH avant la MICI  | N/A                   | 38 (58.5%)              | N/A         |
| VIH après la MICI  | N/A                   | 27 (41.5%)              | N/A         |
| <b>Mode de contamination</b>   |                       |                         |             |
| Sexuel   | N/A                   | 25 (38.5%)              | N/A         |
| Toxicomanie IV   | N/A                   | 8 (12.3%)               | N/A         |
| Transfusion sanguine   | N/A                   | 3 (4.6%)                | N/A         |
| Inconnu  | N/A                   | 29 (44.6%)              | N/A         |
| <b>Co-infection</b>  |                       |                         |             |
| Hépatite B   | N/A                   | 7 (10.8%)               | N/A         |
| Hépatite C   | N/A                   | 12 (18.5%)              | N/A         |
| <b>Taux médian de CD4 au nadir, /mm<sup>3</sup> [Q1; Q3]</b>             | <b>31/65 (47.7%)*</b> | <b>267.5 [127; 435]</b> | <b>N/A</b>  |
| <b>Taux médian de CD4 à la dernière visite, /mm<sup>3</sup> [Q1; Q3]</b> | <b>49/65 (75.4%)*</b> | <b>705 [485; 890]</b>   | <b>N/A</b>  |
| <b>Temps médian d'introduction d'une trithérapie, années [Q1; Q3]</b>    | <b>55/65 (84.6%)*</b> | <b>0.2 [0; 5]</b>       | <b>N/A</b>  |

MICI, maladie inflammatoire chronique intestinale ; IV, intraveineux ; N/A, not available; Q, quartile ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; 5-ASA, acide 5-aminosalicylique ;

\* Patients avec des données disponibles

**Tableau 2 : Répartition des patients séropositifs selon les centres**

| <b>Centre</b>        | <b>Nombre de patients</b> | <b>%</b> |
|----------------------|---------------------------|----------|
| Avignon              | 1                         | 1.5      |
| Bayonne              | 2                         | 3.1      |
| Beaujon              | 4                         | 6.2      |
| Bicêtre              | 1                         | 1.5      |
| Bichat               | 5                         | 7.7      |
| Bordeaux             | 2                         | 3.1      |
| Caen                 | 1                         | 1.5      |
| Clermont-Ferrand     | 1                         | 1.5      |
| Cochin               | 2                         | 3.1      |
| Créteil CHI          | 1                         | 1.5      |
| Créteil Henri-Mondor | 5                         | 7.7      |
| La Roche sur Yon     | 1                         | 1.5      |
| Liège                | 1                         | 1.5      |
| Lyon                 | 1                         | 1.5      |
| Marseille            | 1                         | 1.5      |
| Montpellier          | 3                         | 4.6      |
| Nancy                | 2                         | 3.1      |
| Nice                 | 2                         | 3.1      |
| Nîmes                | 1                         | 1.5      |
| St-Antoine           | 17                        | 26.2     |
| St-Louis             | 10                        | 15.4     |
| Tours                | 1                         | 1.5      |

**Tableau 3 : Distribution des événements indésirables selon le traitement**

|                           | <b>Séropositif</b> | <b>Séronégatif</b> |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Traitement</b>         | <b>n/N (%)</b>     | <b>n/N (%)</b>     |
| <b>Immunosuppresseurs</b> |                    |                    |
| Thiopurines               | 9/17 (52.9%)       | 28/70 (40%)        |
| Méthotrexate              | 3/8 (37.5%)        | 17/39 (43.6%)      |
| <b>Biothérapies</b>       |                    |                    |
| Anti-TNF                  | 7/30 (23.3%)       | 30/98 (30.6%)      |
| Ustekinumab               | 1/3 (33.3%)        | 0/15 (0%)          |
| Vedolizumab               | 0/7 (0%)           | 2/29 (6.9%)        |

VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

**Tableau 4 : Détails cliniques des événements indésirables liés aux traitements chez les patients séropositifs**

| <b>Patient</b> | <b>Traitement</b> | <b>Type d'effet indésirable</b> | <b>Arrêt du traitement</b> | <b>Hospitalisation</b> |
|----------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 9              | Anti-TNF          | Intolérance sévère              | Oui                        | Non                    |
| 10             | MTX               | Herpes zoster                   | Oui                        | Non                    |
| 11             | Thiopurines       | Intolérance                     | Oui                        | Non                    |
| 15             | Thiopurines       | Leucopénie                      | Non                        | Non                    |
|                | Anti-TNF          | Infection pulmonaire            | Non                        | Oui                    |
| 22             | Thiopurines       | Pancréatite                     | Oui                        | Oui                    |
|                | MTX               | Myalgie                         | Non                        | Non                    |
| 28             | MTX               | Dépression                      | Oui                        | Non                    |
| 29             | Thiopurines       | Condylomes acuminés             | Oui                        | Non                    |
| 30             | Thiopurines       | Herpes zoster                   | Non                        | Non                    |
|                | Anti-TNF          | Charge viral VIH élevée         | Oui                        | Non                    |
| 33             | Thiopurines       | Neutropénie                     | Oui                        | Oui                    |
|                | Anti-TNF          | Hypersensibilité                | Oui                        | Non                    |
| 35             | Thiopurines       | Infection pulmonaire            | Oui                        | Oui                    |
| 42             | Thiopurines       | Herpes zoster                   | Non                        | Non                    |
| 49             | Anti-TNF          | N/A                             | Oui                        | Non                    |
| 51             | Anti-TNF          | Hypersensibilité                | Oui                        | Non                    |
| 58             | Thiopurines       | Sepsis sévère                   | Non                        | Oui                    |
| 59             | Anti-TNF          | Infection à Salmonella          | Oui                        | Oui                    |
| 60             | Ustekinumab       | Eczéma                          | Non                        | Non                    |

MTX, méthotrexate ; N/A, not available ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

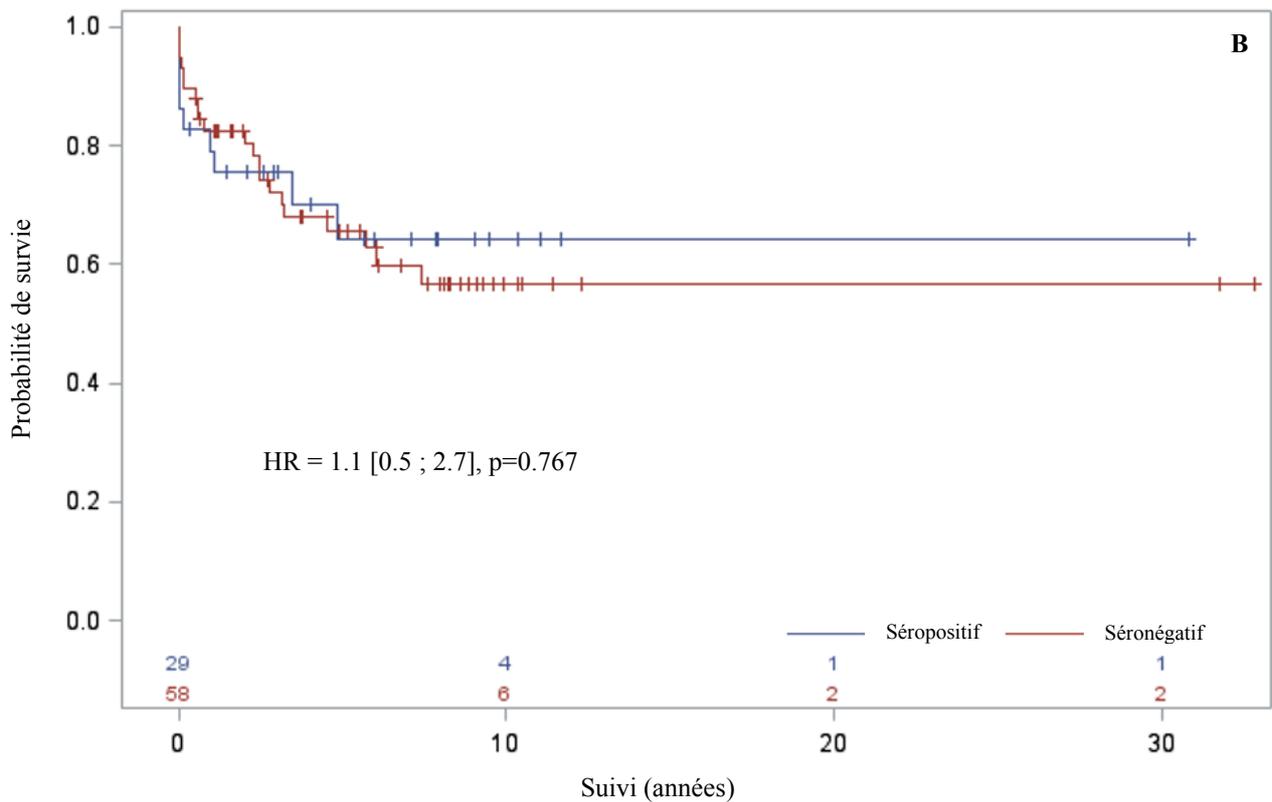
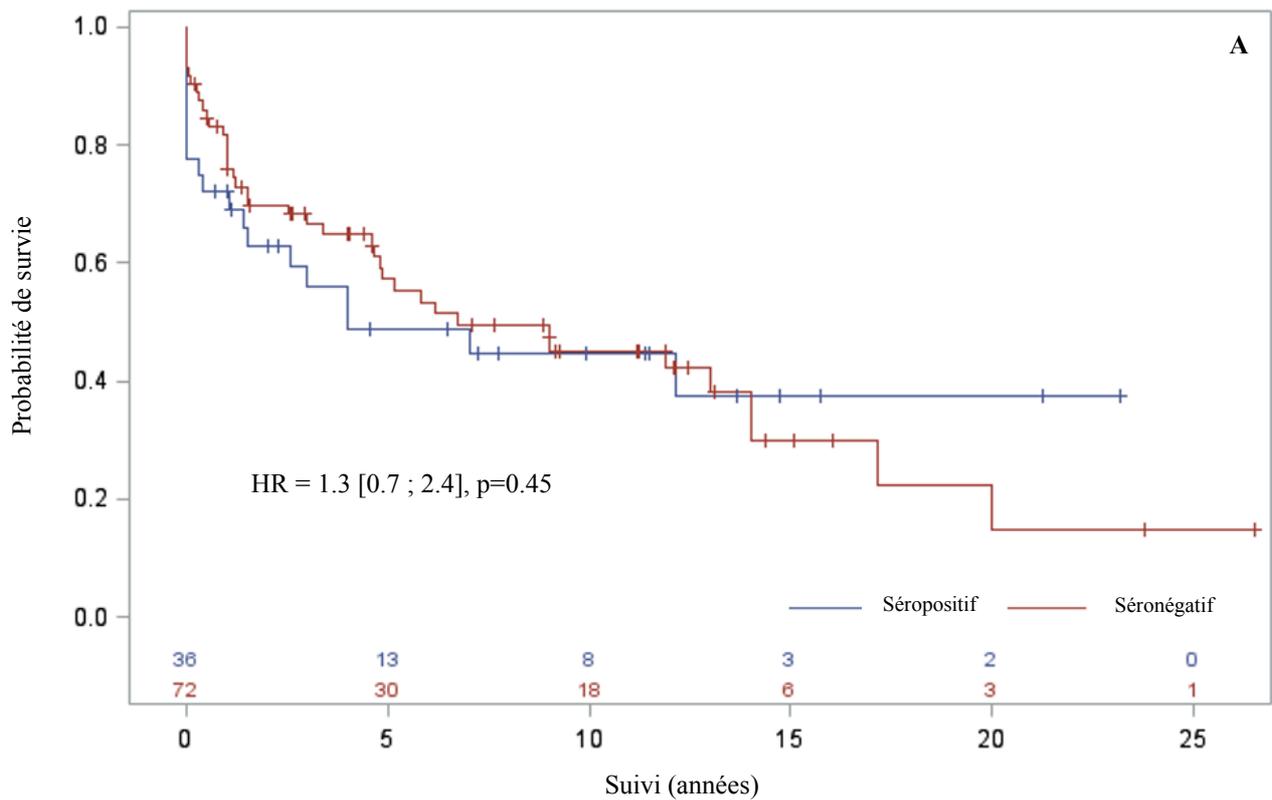
**Tableau 5 : Détails cliniques des infections graves et des cas de cancer**

| Séropositif |                                       | Séronégatif |                                   |
|-------------|---------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| Patient     | Type d'infection grave                | Patient     | Type d'infection grave            |
| 4           | Pyélonéphrite aiguë                   | 1           | Endocardite                       |
| 6           | Toxoplasmose cérébrale *              | 5           | CMV                               |
| 10          | Ecthyma gangrenosum *                 | 7           | Sepsis sévère                     |
|             | Zona                                  | 22          | Zona                              |
| 15          | Infection pulmonaire                  | 27          | Infection récurrente herpétique   |
|             | Infection pulmonaire                  | 28          | Colite à Clostridium              |
| 17          | CMV                                   | 68          | Sepsis sévère                     |
| 26          | Pneumocystose pulmonaire *            | 76          | Colite à CMV                      |
| 35          | Infection pulmonaire sous thiopurines |             | Infection pulmonaire              |
| 38          | Pneumocystose pulmonaire *            | 85          | CMV                               |
| 41          | Sepsis Staphylococcique               | 89          | CMV                               |
| 47          | Zona                                  | 92          | Colite à Clostridium              |
| 49          | Herpes Anal                           | 111         | Pyélonéphrite aiguë               |
| 51          | Pyélonéphrite aiguë                   |             | Infection pulmonaire              |
|             | Zona                                  | 118         | Infection pulmonaire              |
| 58          | Sepsis sévère                         | 126         | Infection pulmonaire              |
| 59          | Chancres Syphilococcique              |             |                                   |
|             | Infection génitale à Gonococque       |             |                                   |
| 60          | Infection à Campylobacter jejunii     |             |                                   |
| 61          | Infection pulmonaire                  |             |                                   |
| 65          | Infection pulmonaire                  |             |                                   |
| Patient     | Type de cancer                        | Patient     | Type de cancer                    |
| 13          | Carcinome basocellulaire              | 45          | Carcinome bronchique              |
| 18          | Carcinome anal                        | 46          | Cancer colique                    |
| 37          | Cancer colique gauche                 | 54          | Tumeur neuroendocrine du pancréas |
| 51          | Sarcome de Kaposi **                  | 68          | Lymphome du grêle                 |
| 60          | Cancer du sein                        | 70          | Cholangiocarcinome                |
|             |                                       | 87          | Cancer colique                    |
|             |                                       | 88          | Cancer colique                    |

CMV, cytomégalovirus ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

\* Infection reliée au VIH

\*\* Cancer relié au VIH

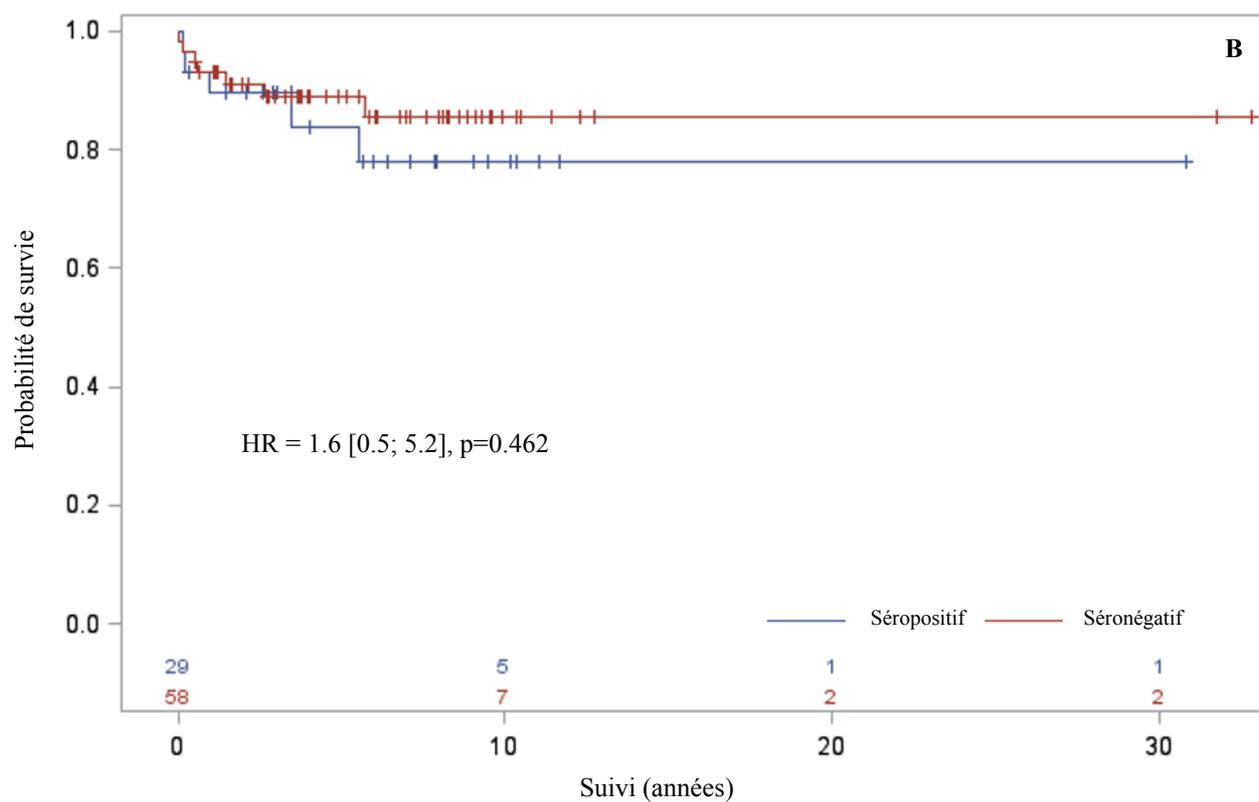
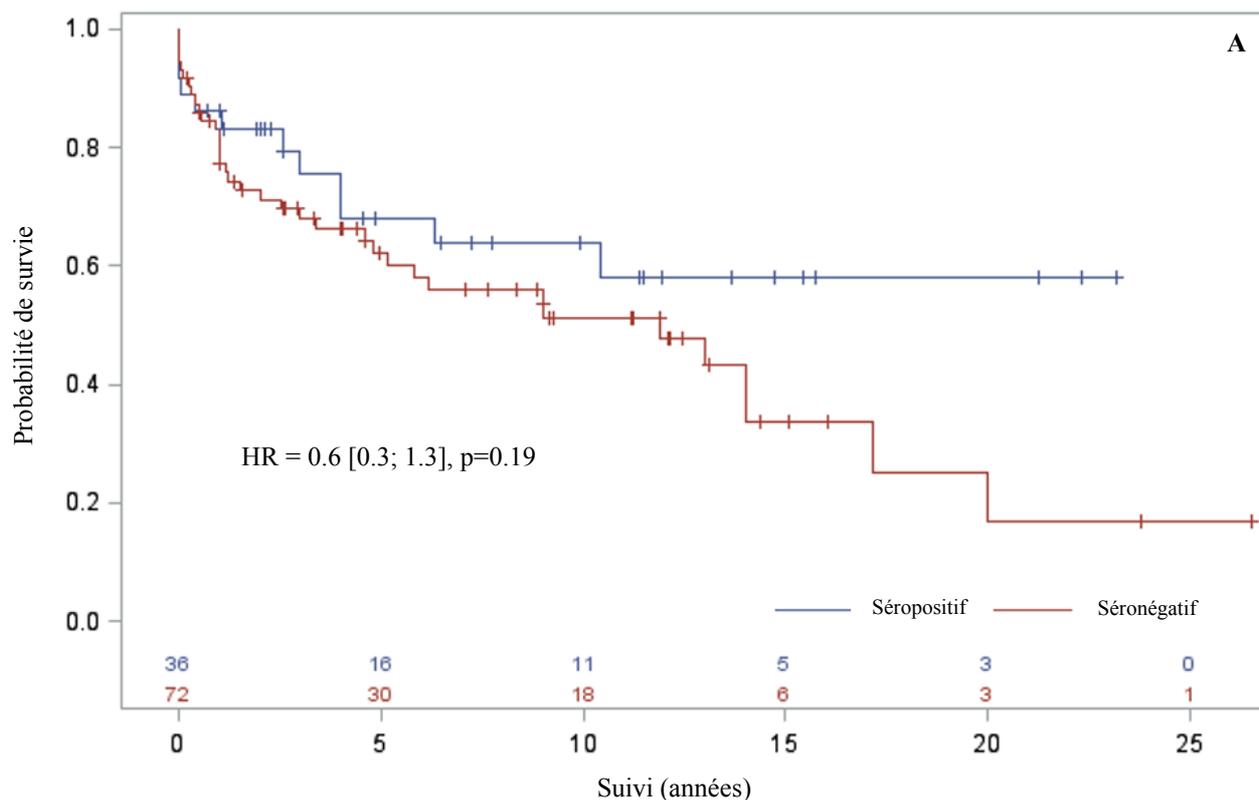


**Figure 1 : Analyses de survie de l'évolution de la MICI en fonction du statut VIH**

**A/** Courbe de survie selon le critère composite (hospitalisation, lésion intestinale ou résection intestinale) dans la maladie de Crohn en fonction du statut VIH

**B/** Courbe de survie selon le critère composite (hospitalisation ou colectomie) dans la RCH en fonction du statut VIH

HR, hazard ration ; MICI, maladie inflammatoire chronique intestinale ; RCH, recto-colite hémorragique ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

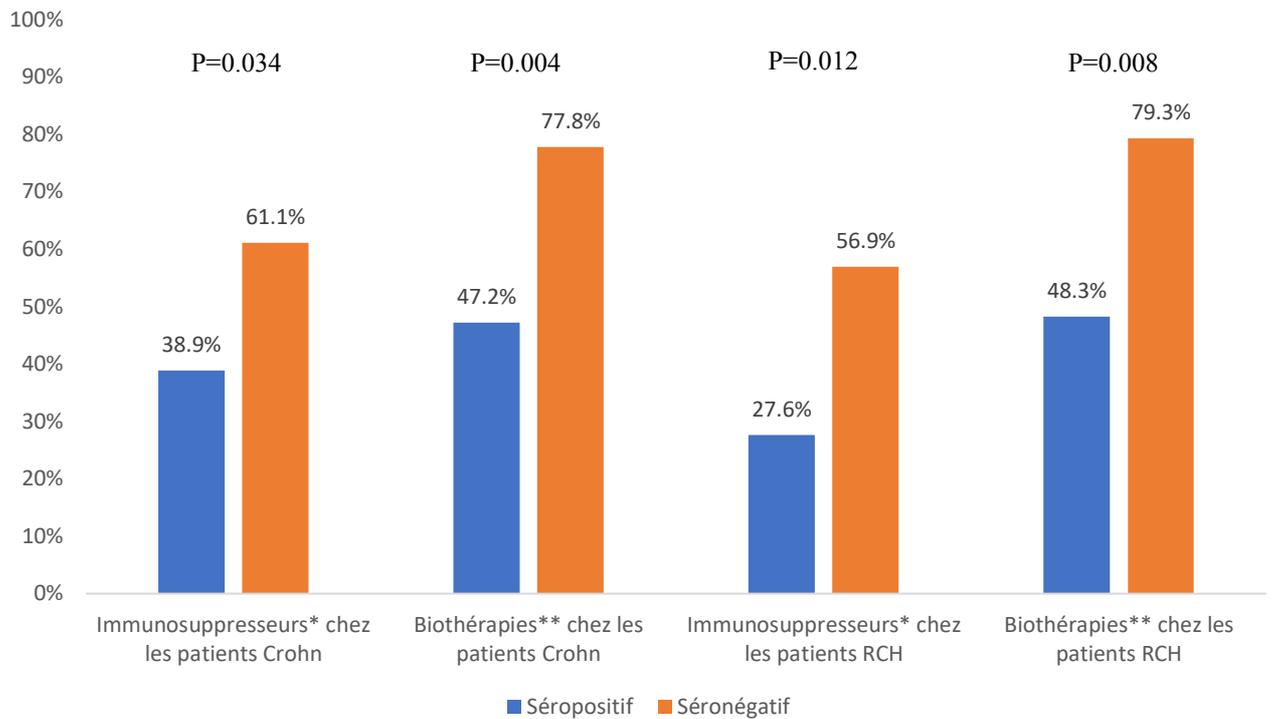


**Figure 2 : Analyses complémentaires de survie de l'évolution de la MICI en fonction du statut VIH**

**A/** Courbe de survie selon le critère composite (lésion intestinale ou résection intestinale) dans la maladie de Crohn en fonction du statut VIH

**B/** Courbe de survie selon les événements de colectomie dans la RCH en fonction du statut VIH

HR, hazard ration ; MICI, maladie inflammatoire chronique intestinale ; RCH, recto-colite hémorragique ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

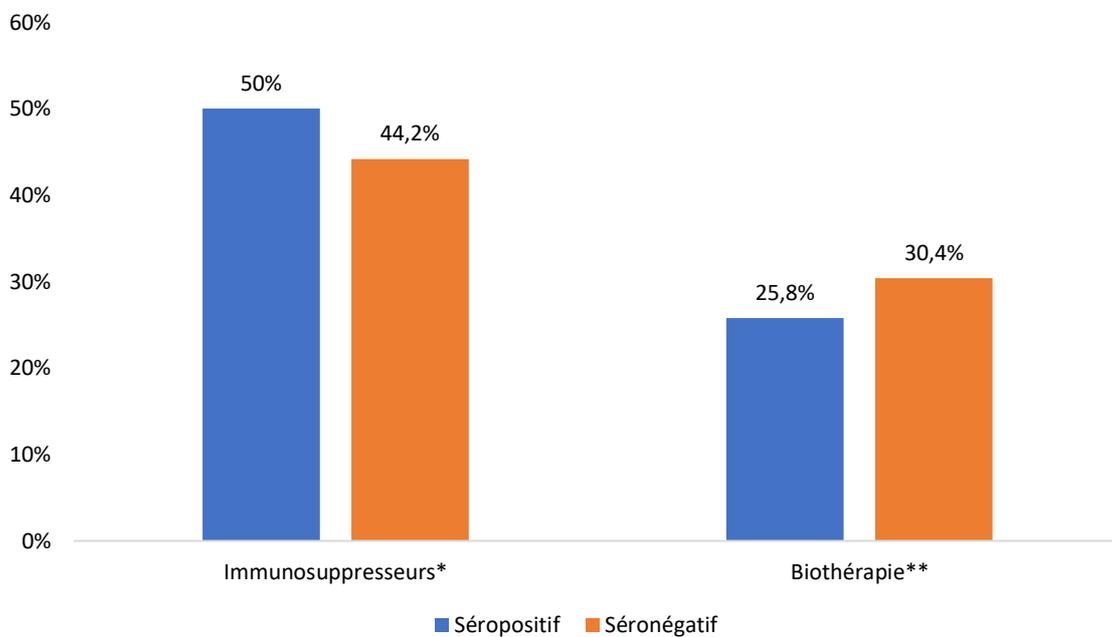


**Figure 3 : Comparaison du recours aux traitements en fonction du statut VIH dans le Crohn et la RCH**

RCH, recto-colite hémorragique ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

\* Immunosuppresseurs : thiopurines ou méthotrexate

\*\* Biothérapies : anti-TNF alpha, ustekinumab ou vedolizumab



**Figure 4 : Événements indésirables liés aux traitements en fonction du statut VIH**

RCH, recto-colite hémorragique ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ;

\* Immunosuppresseurs : thiopurines ou méthotrexate

\*\* Biothérapies : anti-TNF alpha, ustekinumab ou vedolizumab

# Abréviations

|          |   |
|----------|---|
| CD4 :    | Cluster de différenciation 4  |
| GALT :   | Tissus lymphoïdes intestinaux   |
| GETAID : | Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif |
| HR :     | Hazard ratio  |
| IC :     | Intervalle de confiance   |
| MC :     | Maladie de Crohn  |
| MICI :   | Maladie inflammatoire chronique intestinale                                 |
| NK :     | Natural killer  |
| RCH :    | Recto-colite hémorragique   |
| VIH :    | Virus de l'immunodéficience humaine   |

## Impact of HIV Infection on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Drug Safety Profile: A Multicenter GETAID Study

Lucas Guillo,<sup>\*,‡</sup> Mathieu Uzzan,<sup>§</sup> Laurent Beaugerie,<sup>||</sup> Jean-Marc Gornet,<sup>¶</sup> Aurélien Amiot,<sup>#</sup> Anne-Laure Pelletier,<sup>\*\*</sup> Romain Altwegg,<sup>‡‡</sup> David Laharie,<sup>§§</sup> Vered Abitbol,<sup>||||</sup> Jérôme Filippi,<sup>¶¶</sup> Felix Goutorbe,<sup>##</sup> Maria Nachury,<sup>\*\*\*</sup> Stéphane Nancey,<sup>‡‡‡</sup> Stéphanie Viennot,<sup>§§§</sup> Catherine Reenaers,<sup>|||||</sup> Morgane Amil,<sup>¶¶¶</sup> Ludovic Caillo,<sup>###</sup> Anthony Buisson,<sup>\*\*\*\*</sup> Michael Collins,<sup>‡‡‡</sup> Laurence Picon,<sup>§§§§</sup> Mathias Vidon,<sup>|||||||</sup> Alban Benezech,<sup>¶¶¶¶</sup> Christian Rabaud,<sup>####</sup> Cédric Baumann,<sup>\*\*\*\*\*</sup> Hélène Rousseau,<sup>\*\*\*\*\*</sup> Grégory Dubourg,<sup>‡‡‡‡,§§§§§</sup> Mélanie Serrero,<sup>\*</sup> and Laurent Peyrin-Biroulet<sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital of Marseille Nord, Aix-Marseille, Marseille University, Marseille, France; <sup>‡</sup>French Institute of Health and Medical Research Nutrition-Genetics and Exposure to Environmental Risks U1256, Department of Gastroenterology, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France; <sup>§</sup>IBD Unit, Department of Gastroenterology, Beaujon Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, France; <sup>||</sup>Department of Gastroenterology, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France; <sup>¶</sup>Department of Gastroenterology, Saint-Louis Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>#</sup>EC2M3-EA7375, Department of Gastroenterology, Groupe Hospitalier Henri Mondor-Albert Chenevier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University of Paris Est Créteil, Créteil, France; <sup>\*\*</sup>Department of Gastroenterology, Bichat Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>‡‡</sup>Department of Gastroenterology, Saint-Eloi Hospital, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France; <sup>§§</sup>Service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>||||</sup>Department of Gastroenterology, Cochin Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>¶¶</sup>Department of Gastroenterology, Archet 2 University Hospital, Nice, France; <sup>##</sup>Department of Gastroenterology, Hospital of Bayonne, Bayonne, France; <sup>\*\*\*</sup>U1286 Institute for Translational Research in Inflammation, French Institute of Health and Medical Research, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, University of Lille, Lille, France; <sup>‡‡‡</sup>French Institute of Health and Medical Research U1111-CIRI, Department of Gastroenterology, Lyon-Sud University Hospital, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France; <sup>§§§</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital of Caen, Caen, France; <sup>|||||</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium; <sup>¶¶¶</sup>Department of Gastroenterology, Les Oudairies Hospital, La Roche-sur-Yon, France; <sup>####</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital of Nîmes, Nîmes, France; <sup>\*\*\*\*\*</sup>Infection, Inflammation et Interaction Hôtes Pathogènes, French Institute of Health and Medical Research U1071, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; <sup>‡‡‡‡</sup>Department of Gastroenterology, Bicêtre University Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France; <sup>§§§§</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital of Tours, Tours, France; <sup>|||||||</sup>Department of gastroenterology, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France; <sup>¶¶¶¶</sup>Department of Gastroenterology, Henri Duffaut Hospital, Avignon, France; <sup>#####</sup>Department of Infectious Disease, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France; <sup>\*\*\*\*\*</sup>Methodology, Data Management and Statistic Unit, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Methodology Promotion Investigation Department, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, France; <sup>‡‡‡‡‡</sup>Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses de Marseille, Marseille, France; and <sup>§§§§§</sup>Microbes, Evolution Phylogénie et Infections, Institute de la Recherche pour le Développement, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille University, Marseille, France

### BACKGROUND AND AIMS:

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), and human immunodeficiency virus (HIV) both impact innate and adaptive immunity in the intestinal mucosa. As it is a rare situation, the intersection between HIV and IBD remains unclear, especially the impact of HIV infection on the course of IBD, and the drug safety profile is unknown.

### METHODS:

We conducted a multicenter retrospective cohort study between January 2019 and August 2020. All adult patients with IBD and concomitant HIV infection were included. Each IBD patient with HIV was matched to two HIV-uninfected IBD patients.

### RESULTS:

Overall, 195 patients with IBD were included, including 65 HIV-infected patients and 130 without HIV infection. Of the 65 infected patients, 22 (33.8%) required immunosuppressants

**Abbreviations used in this paper:** CD, Crohn's disease; HAART, highly active antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; HIV, human immunodeficiency virus uninfected; IBD, inflammatory bowel disease; NK, natural killer; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

© 2020 by the AGA Institute  
1542-3565/\$36.00  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.12.023>

and 31 (47.7%) biologics. In the HIV-infected group, the need for immunosuppressants ( $p = 0.034$  for CD and  $p = 0.012$  for UC) and biologics ( $p = 0.004$  for CD and  $p = 0.008$  for UC) was significantly lower. The disease course, using a severity composite criterion, was not significantly different between the two groups for CD (hazard ratio (HR) = 1.3 [0.7; 2.4],  $p = 0.45$ ) and UC (HR, 1.1 [0.5; 2.7],  $p = 0.767$ ). The overall drug safety profile was statistically similar between the two groups.

#### CONCLUSION:

Although HIV-infected patients receive less treatments, the course of their IBD did not differ than uninfected, suggesting that HIV infection might attenuate IBD. The drug safety profile is reassuring, allowing physician to treat these patients according to current recommendations.

*Keywords:* Inflammatory Bowel Diseases; HIV; Disease Progression; Therapeutics.

Human immunodeficiency virus (HIV) decreases immunity by targeting T cells, especially CD4<sup>+</sup>.<sup>1</sup> On the one hand, it has been demonstrated that more than 50% of CD4<sup>+</sup> are preferentially depleted from the gut-associated lymphoid tissue during the primary HIV-1 infection, highlighting the importance of the mucosal compartment of HIV pathogenesis.<sup>2-4</sup> On the other hand, inflammatory bowel diseases (IBDs), consisting of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are characterized by a chronic gut mucosal inflammation and a state of immune activation.<sup>5-7</sup> UC is defined by a Th2/natural killer (NK) T cells immune response and CD by a Th1/Th17 T cells immune response.<sup>6,7</sup> Both diseases can be considered as ends of a spectrum, with IBD being associated to immune excess and HIV to immune paucity.<sup>8</sup> The intersection of these 2 diseases remains unclear and is a rare situation. Older studies suggested that the clinical course of IBD may be attenuated by concomitant HIV infection, supported on the decrease CD4 count hypothesis.<sup>9-12</sup> However, many cofounders may have mislead conclusions, and contradictory data exist.<sup>13</sup> For instance, IBD onset has also been reported after HIV diagnosis.<sup>13</sup> The influence of their pathophysiology on each other may be more complicated. Indeed, they both impact innate and adaptive mucosal immunity mechanisms at the intestinal level (eg, dendritic cells, macrophages, NK T cells, regulatory T cells).<sup>8</sup>

To date, only a total of 58 patients with concomitant HIV and IBD were reported in the literature,<sup>9-12,14-28</sup> most of them prior to the biologics era. Whether these patients may have an attenuated course of IBD is still poorly known.<sup>9-11,16,19-22</sup> In the present multicenter exposed–nonexposed cohort study, we therefore aimed to determine the impact of HIV infection on the course of IBD and the overall drug safety profile.

## Materials and Methods

### Study Design and Study Population

We conducted a multicenter exposed/nonexposed cohort study in 22 GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif)

referral centers. All adult patients (older than 18 years of age) followed for confirmed IBD in a gastroenterology department were eligible for inclusion. HIV infection diagnosis was made using HIV-specific antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay, confirmed by Western blot assay. First, we identified patients with concomitant prevalent HIV infection between January 2019 and January 2020. We further matched each HIV-infected (HIV-I) patient with 2 HIV-uninfected (HIV-UI) patients from the Nancy IBD cohort database. Matched patients were randomly selected based on disease type (UC or CD), disease duration from diagnosis ( $\pm 2$  years) and date of birth ( $\pm 5$  years) from the HIV-UI cohort. The study was conducted according to La loi Jardé, and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés number is 2210131. Patients or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of our research.

### Data Collection and Endpoints

The following data for each patient were collected: date of birth, sex, smoking status (nonsmoker, former smoker, or active smoker), date of IBD diagnosis, cumulative Montreal classification, first degree family history of IBD, associated extraintestinal manifestation, history of IBD-related complications (eg, hospitalization, stricture, fistula, abdominal abscess), history of IBD-related surgery (eg, date, type, number), previous IBD medical treatments and start date, adverse event or hospitalization related to treatment, history of cancer, history of serious infection and date of the last visit. Concerning patients exposed to HIV infection, the following data were also collected: date of HIV diagnosis, mode of HIV contamination, coinfection with hepatitis B or C, date of highly active antiretroviral therapy (HAART) start, nadir CD4 level and CD4 count at last visit.

We aimed to analyze the impact of HIV infection on the course of IBD and the drug safety profile. For patients with HIV diagnosed after IBD, only events from HIV diagnosis were used in the statistical analysis. Only for HIV-UI patients matched with HIV-I patients, index date was defined as date of IBD diagnosis to which was added the time elapsed between the IBD-HIV diagnosis of his

paired HIV patient. Conversely, for patients with HIV diagnosed before IBD, only events from IBD onset were analyzed. The impact of HIV infection on IBD course was assessed using a severity composite criterion, including hospitalization or surgery in UC patients and hospitalization, surgery, or bowel damage (stricture, intestinal fistula, or intra-abdominal abscess) in CD patients. The use of immunosuppressants (thiopurines or methotrexate) and biologics (anti-tumor necrosis factor [TNF], ustekinumab, or vedolizumab) was also included in the analysis. Adverse events were defined as any event, infectious or not, related to the treatment. Serious infections were defined as any infectious manifestation needing hospitalization or specialist expertise.

### Statistical Analysis

Categorical variables were described as percentage, while continuous variables were reported as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range [IQR]), depending on their distribution. The comparative analyses of patient's characteristic between HIV-I and HIV-UI patients were performed using chi-square test or Fisher's exact test for the categorical variables. Student's *t* test or Wilcoxon test were used for the continuous variables. Complicated IBD course-free survival was assessed with Kaplan-Meier methods. Cox proportional hazards regression stratified on pairs was performed to assess for factors associated with a complicated IBD course. Associations were described by hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). Bivariate conditional regressions analyses were performed to examine associations between HIV exposure and drug use. The threshold for statistical significance was set to  $P < .05$ . All statistical analyses were performed using SAS software (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC).

## Results

### Patient Characteristics

A total of 195 patients with IBD were included after matching, including 65 infected patients to HIV and 130 uninfected (Table 1). The distribution of HIV-I patients according to center is provided in Supplementary Table 1. There were 57 (87.7%) men and 36 patients with CD (55.4%) in the HIV-I group, while in the HIV-UI group 56 (43.1%) men and 72 (55.4%) patients with CD were recruited. Some differences in the disease phenotype were observed, especially for proctitis (E1), perineal disease, and colitis (L2). Details according to Montreal classification are presented in Table 1. Median age at IBD diagnosis was 37 (IQR, 28.9–50.2) years in the HIV-I group and 37 (IQR, 27–51) years in the HIV-UI group. Median follow-up duration was 7.7 (IQR, 3–11.5) years in HIV-I patients and 8 (IQR, 3.7–11.5) years in HIV-UI patients. Extraintestinal manifestations were

## What You Need to Know

### Background

The intestinal mucosa is very permissive to human immunodeficiency virus (HIV), leading to gastrointestinal dysfunctions during HIV infection. The clinical course of inflammatory bowel disease (IBD) in HIV-infected patients as well as the drug safety profile is unknown.

### Findings

HIV-infected patients receive less immunosuppressants and biologics, but the course of their disease does not differ from that of uninfected patients. The drug safety profile is similar to that reported in uninfected IBD patients.

### Implications for patient care

The reassuring overall drug safety profile allows physician to treat HIV-infected patients according to current recommendations. HIV infection might attenuate the IBD course.

documented for 11 (16.9%) HIV-I patients and for 30 (23.1%) HIV-UI patients. A history of smoking, active or former at last visit, was found in 38 (63.3%) HIV-I patients, while in 58 (44.6%) HIV-UI patients. Only a few patients had a family history of IBD in the HIV-I group (4.6%) and in the HIV-UI group (8.5%).

The diagnosis of IBD was made after HIV infection in 38 (58.5%) patients (Table 1). The way of HIV contamination was sexual for 25 (38.5%) patients, intravenous drug addiction for 8 (12.3%) patients, and blood transfusion for 3 (4.6%) patients. Coinfections with hepatitis B and C were reported in 10.8% and 18.5% of cases, respectively. Median nadir CD4 count was 267.5/mm<sup>3</sup> (IQR, 127–435/mm<sup>3</sup>) and median CD4 count at last visit was 705/mm<sup>3</sup> (IQR, 485–890/mm<sup>3</sup>). Finally, median delay between HIV diagnosis and start of HAART was 0.2 (IQR, 0–5) years.

### Impact of the HIV Infection on the Course of IBD

In the survival analysis using a composite criterion including hospitalization for CD or bowel damage (stricture, intestinal fistula, or intra-abdominal abscess) or intestinal surgery, the course of CD was not different between the HIV-I group and the HIV-UI group (HR, 1.3; 95% CI, 0.7–2.4;  $P = .45$ ) (Figure 1A). Survival without a complicated course of the disease was estimated at 72.2%, 59.4%, and 48.9% at 1, 3, and 5 years, respectively, for HIV-I patients, and 81.7%, 68.3%, and 57.2% for HIV-UI patients without significant differences between the 2 groups. By taking into account only bowel damage and/or intestinal surgery, the CD course in the

**Table 1.** Characteristics of Patients According to HIV Infection

|  | HIV Uninfected | HIV Infected   | <i>P</i> value |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Total                                  | 130 (66.7)     | 65 (33.3)      |                |
| Sex                                    |                |                | <.0001         |
| Male                                   | 56 (43.1)      | 57 (87.7)      |                |
| Age at IBD diagnosis, y                | 37 (27–51)     | 37 (28.9–50.2) | .84            |
| Montreal A                             |                |                | .97            |
| A1 (<17 y)                             | 8 (6.1)        | 3 (4.6)        |                |
| A2 (17–40 y)                           | 66 (50.8)      | 33 (50.8)      |                |
| A3 (>40 y)                             | 56 (43.1)      | 29 (44.6)      |                |
| Crohn's disease                        | 72 (55.4)      | 36 (55.4)      | 1.00           |
| Montreal L                             |                |                | .02            |
| L1 (ileitis)                           | 32 (44.4)      | 13 (36.1)      |                |
| L2 (colitis)                           | 12 (16.7)      | 15 (41.7)      |                |
| L3 (ileocolitis)                       | 28 (38.9)      | 8 (22.2)       |                |
| L4 (upper)                             | 3 (4.2)        | 1 (2.8)        | 1.00           |
| Perianal disease                       | 17 (23.6)      | 16 (44.4)      | .03            |
| Montreal B                             |                |                | .16            |
| Nonstricturing and nonpenetrating (B1) | 30 (41.7)      | 22 (61.1)      |                |
| Stricturing (B2)                       | 17 (23.6)      | 6 (16.7)       |                |
| Penetrating (B3)                       | 25 (34.7)      | 8 (22.2)       |                |
| Ulcerative colitis                     | 58 (44.6)      | 29 (44.6)      | 1.00           |
| Montreal E                             |                |                | .04            |
| E1 (proctitis)                         | 4 (6.8)        | 8 (27.6)       |                |
| E2 (left-sided colitis)                | 27 (46.6)      | 11 (37.9)      |                |
| E3 (pancolitis)                        | 27 (46.6)      | 10 (34.5)      |                |
| Follow-up, y                           | 8 (3.7–11.5)   | 7.7 (3–11.5)   | 1.00           |
| Extraintestinal manifestations         | 30 (23.1)      | 11 (16.9)      | .32            |
| Family history of IBD                  | 11 (8.5)       | 3 (4.6)        | .39            |
| Smoking                                |                |                | .05            |
| Active smoker                          | 25 (19.2)      | 18 (30)        |                |
| Former smoker                          | 33 (25.4)      | 20 (33.3)      |                |
| Non-smoker                             | 72 (55.4)      | 22 (36.7)      |                |
| IBD treatments                         |                |                |                |
| 5-ASA                                  | 77 (59.2)      | 51 (78.5)      | .0032          |
| Steroids                               | 90 (69.2)      | 45 (69.2)      | 1.00           |
| Immunosuppressants                     | 77 (59.2)      | 22 (33.8)      | .0011          |
| Thiopurines                            | 70 (53.8)      | 17 (26.2)      | .0004          |
| Methotrexate                           | 39 (30)        | 8 (12.3)       | .0084          |
| Biologics                              | 102 (78.5)     | 31 (47.7)      | <.0001         |
| Anti-TNF                               | 98 (75.4)      | 30 (46.2)      | .0002          |
| Vedolizumab                            | 29 (22.3)      | 7 (10.8)       | .04            |
| Ustekinumab                            | 15 (11.5)      | 3 (4.6)        | .15            |

Table 1. Continued

|   | HIV Uninfected | HIV Infected    | P value |
|---|----------------|-----------------|---------|
| Diagnosis profile                                       |                |                 |         |
| HIV before IBD  | N/A            | 38 (58.5)       | N/A     |
| HIV after IBD   | N/A            | 27 (41.5)       | N/A     |
| Mode of contamination                                   |                |                 |         |
| Sexual  | N/A            | 25 (38.5)       | N/A     |
| IV drug addiction                                       | N/A            | 8 (12.3)        | N/A     |
| Blood transfusion                                       | N/A            | 3 (4.6)         | N/A     |
| Unknown   | N/A            | 29 (44.6)       | N/A     |
| Coinfection   |                |                 |         |
| Hepatitis B   | N/A            | 7 (10.8)        | N/A     |
| Hepatitis C   | N/A            | 12 (18.5)       | N/A     |
| Nadir CD4 count (n = 31), /mm <sup>3</sup>              | N/A            | 267.5 (127–435) | N/A     |
| CD4 count at last visit news (n = 49), /mm <sup>3</sup> | N/A            | 705 (485–890)   | N/A     |
| Delay startup of HAART (n = 55), y                      | N/A            | 0.2 (0–5)       | N/A     |

NOTE. Values are n (%) or median (interquartile range).

HAART, highly active antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; IBD, inflammatory bowel disease; IV, intravenous; N/A, not available; TNF, tumor necrosis factor.

HIV-I group was also similar (HR, 0.6; 95% CI, 0.3–1.3;  $P = .19$ ) (Figure 2A).

As for patients with CD, in the survival analysis using a composite criterion including hospitalization for UC or colectomy, the course of UC was not different between groups according to the HIV infection status (HR, 1.1; 95% CI, 0.5–2.7;  $P = .767$ ) (Figure 1B). Survival without a complicated course of the disease was estimated at 79.2%, 75.6%, and 64.3% at 1, 3, and 5 years, respectively for HIV-I patients, and 82.6%, 72.2%, and 65.6% for HIV-UI patients without significant differences between groups. By taking into account only colectomy, the UC course in the HIV-I group was also similar (HR, 1.6; 95% CI, 0.5–5.2;  $P = .462$ ) (Figure 2B).

After adjusting on the significant results of the bivariate analysis of patient characteristics, the results remained unchanged.

### Need for Immunosuppressants and Biologics

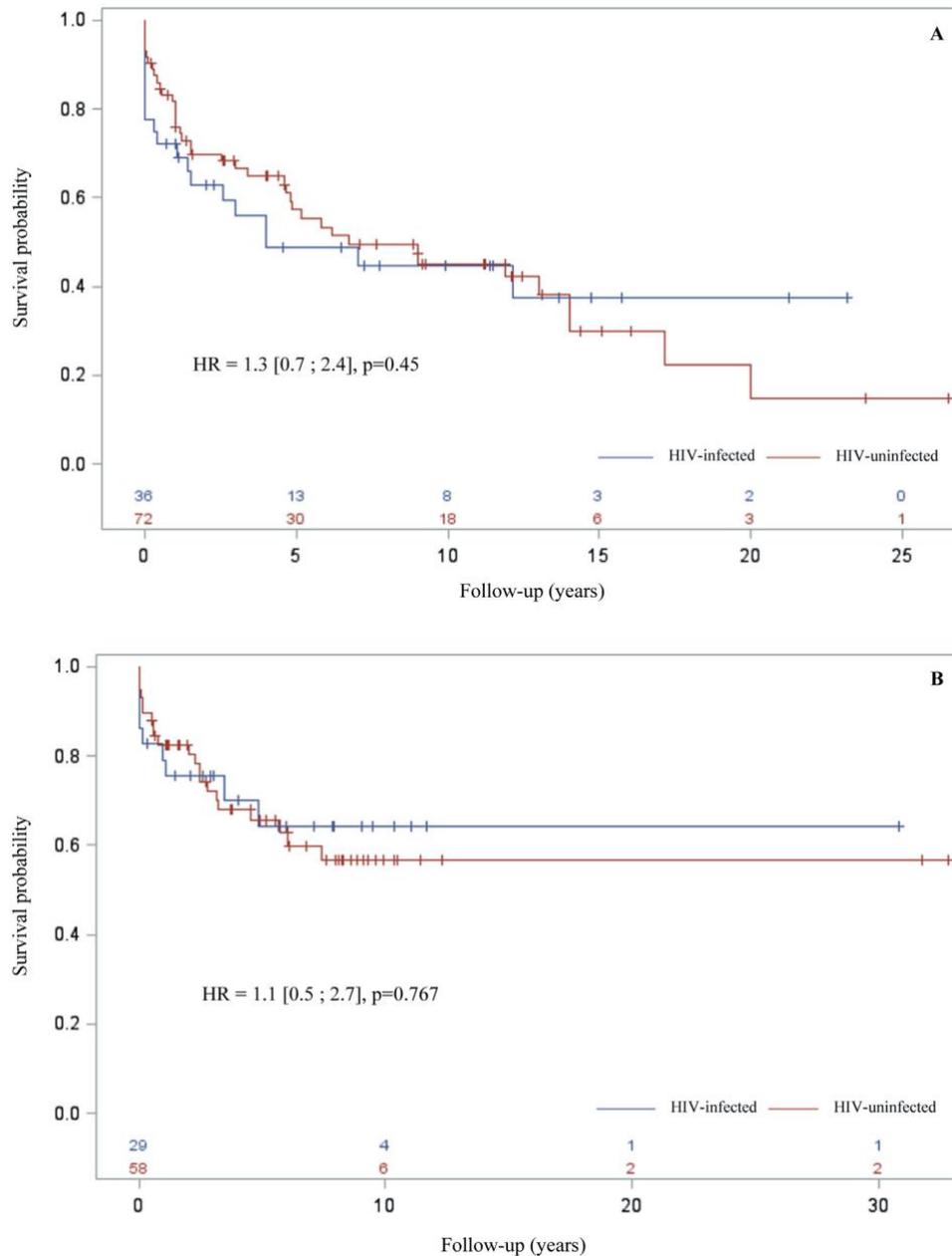
In the overall cohort, all immunosuppressants and biologics treatments were used approximately half as much in the HIV-I group, while steroids use was similar (69.2%) (Table 1). Data on exposure to immunosuppressants or biologics were pooled and analyzed according to the IBD type. In CD, immunosuppressants were needed for 14 (38.9%) HIV-I patients vs 44 (61.1%) HIV-UI patients ( $P = .034$ ), and biologics for 17 (47.2%) HIV-I patients vs 56 (77.8%) HIV-UI patients ( $P = .004$ ) (Figure 3). In UC, immunosuppressants were

needed for 8 (27.6%) HIV-I patients vs 33 (56.9%) HIV-UI patients ( $P = .012$ ), and biologics for 14 (48.3%) HIV-I patients vs 46 (79.3%) HIV-UI patients ( $P = .008$ ).

### Safety Profile of Immunosuppressants and Biologics

The number of patients experienced adverse events under immunosuppressants and biologics was numerically similar between HIV-I and HIV-UI groups, with 50% (n = 11 of 22) and 44.2% (n = 34 of 77) for immunosuppressants, respectively. Similarly, 25.8% (n = 8 of 31) and 30.4% (n = 31 of 102) of patients experienced adverse events for biologics in the HIV-I and the HIV-UI groups, respectively (Figure 4). The overall number of adverse events for immunosuppressants was of 12 and 45 in the HIV-I and HIV-UI groups, respectively, and for biologics it was of 8 and 32. The distribution of adverse events by treatment is provided in Supplementary Table 2. Clinical details of the 20 adverse events in the HIV-I group are presented in Supplementary Table 3. The treatment was stopped in 13 of 20 (65%) cases and hospitalization was required in 6 of 20 (30%) cases in HIV-I patients.

Patients experienced serious infections were numerically higher in the HIV-I group (n = 17 of 65, 26.2%) compared with the HIV-UI group (n = 14 of 130, 10.8%) (Table 2). However, some serious infections were specific to HIV infection (eg, pneumocystis pneumonia, cerebral toxoplasmosis, ecthyma gangrenosum), while other events could be related to HIV infection or IBD-related



**Figure 1.** Survival analysis of the IBD course according to HIV infection. (A) Survival curve of composite events (hospitalization, bowel damage, or intestinal surgery) in CD according to HIV infection. (B) Survival curve of composite events (hospitalization or colectomy) in UC according to HIV infection.

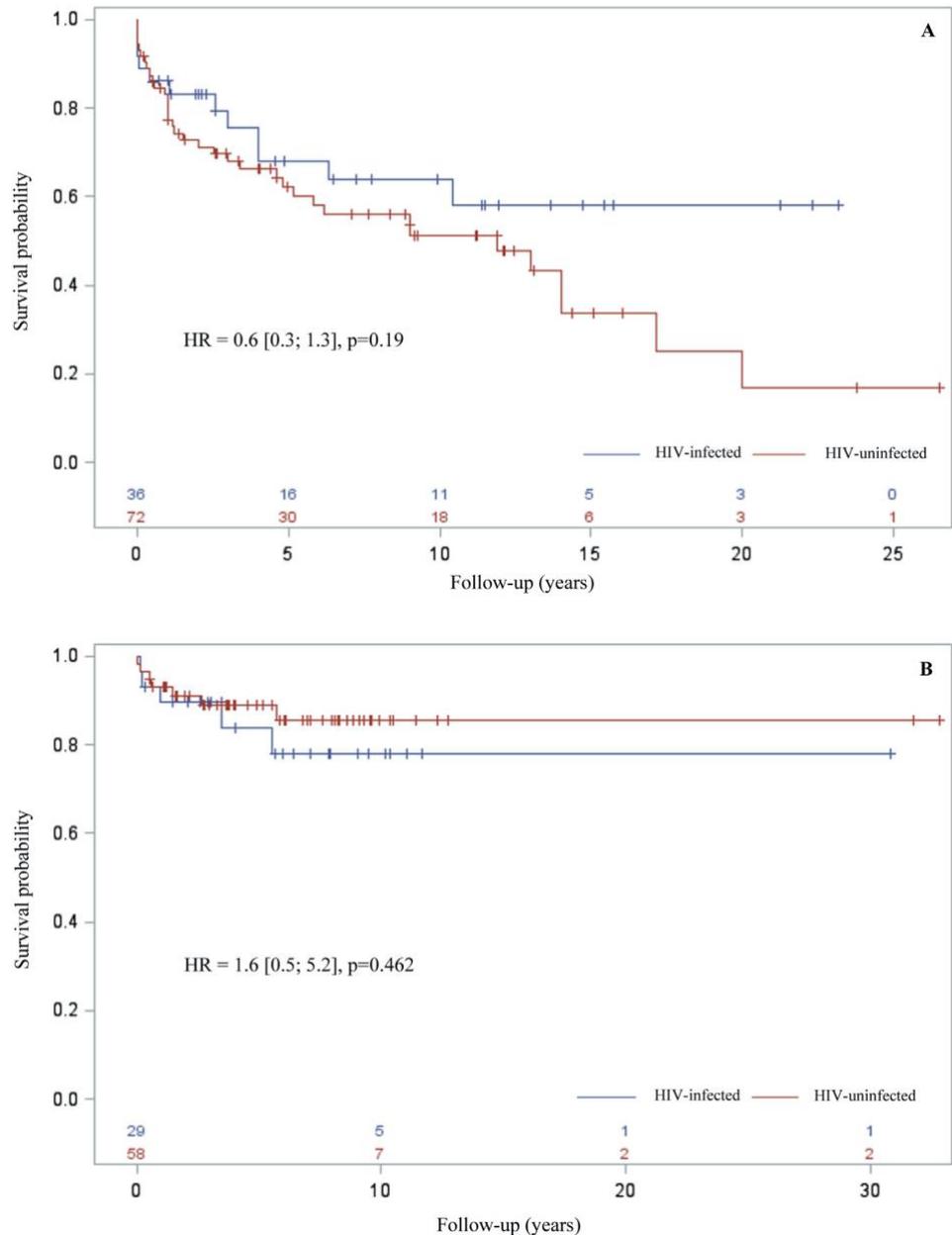
medications (eg, herpes zoster). Results about cancer occurrence were similar, with 5 (7.7%) cases in the HIV-I group and 7 (5.4%) cases in the HIV-UI group (Table 2). One patient of the HIV-I group experienced a Kaposi sarcoma, which is specifically associated to HIV infection.

## Discussion

The intersection between HIV and IBD is a challenging and rare situation. We investigated data from 195 patients with IBD from GETAID referral centers. Overall, 65 patients with concomitant prevalent HIV infection were analyzed. Our study presented the largest

cohort in the biologics era, assessing the impact of HIV infection on the IBD course. Patients characteristics between the 2 groups were similar, excepted the proportion of men which was higher in the HIV-I group (87.7% vs 43.1%). Gender does not affect the course of IBD.<sup>29</sup> Groups were matched according to date of birth, disease follow-up, and disease type in order to guarantee comparability. However, differences in disease phenotype were observed, especially for proctitis, colitis, and perianal disease. We can hypothesize that physical irritation and some changes in the microbiome due to sexual behavior are related to these differences.

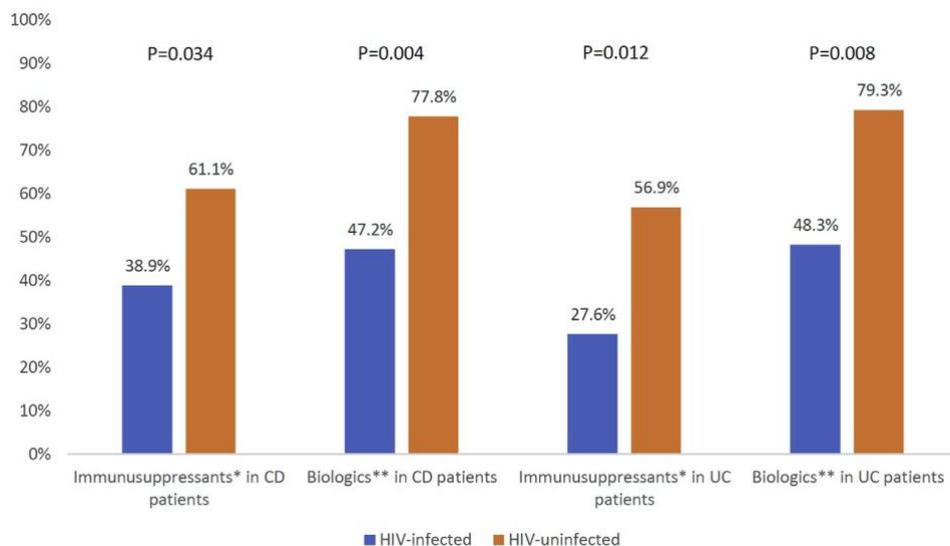
Several case reports and case series suggest that HIV infection can attenuate disease activity by reported



**Figure 2.** Complementary survival analysis of the IBD course according to HIV infection. (A) Survival curve of composite events (bowel damage or surgery) in CD according to HIV infection. (B) Survival curve of colectomy events in UC according to HIV infection.

stable remission of IBD symptoms.<sup>9-11,16,19-22</sup> A case-control study including 20 HIV exposed cases and 40 controls demonstrated a significant reduction of relapse rate in HIV group (0.016/y vs 0.053/y).<sup>12</sup> Although relapse rates are low and the sample population is small, it was the first significant evidence of the effect of HIV in this setting. Our study showed that the course of IBD was similar for CD (HR, 1.3; 95% CI, 0.7-2.4;  $P = .45$ ) and UC (HR, 1.1; 95% CI, 0.5-2.7;  $P = .767$ ) in the survival analysis. However, in the HIV-I group the need for immunosuppressants ( $P = .034$  and  $P = .012$ ) and biologics ( $P = .004$  and  $P = .008$ ) was numerically lower for patients with CD and UC, respectively. The difference

between the groups could be explained in 2 different ways. Either the fear of serious infection could have led physicians to avoid biologics and immunosuppressants in HIV-I patients, or HIV actually favorably influences the course of IBD, leading to a decreased need of immunomodulators. Nevertheless, while HIV-I patients received less treatments than HIV-UI patients, their IBD course was similar. This suggests that HIV infection could attenuate the IBD course. However, the median CD4 count at last visit was 705/mm<sup>3</sup> (IQR, 485-890/mm<sup>3</sup>), suggesting that patients were not in an immunodeficiency state, probably due to HAART, and that CD4 count could not explain this impact on IBD course. HIV



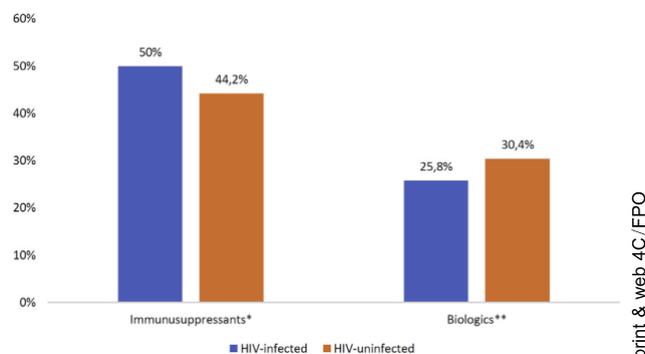
**Figure 3.** Comparison of the need of drug according to HIV infection in CD and UC. \*Immunosuppressants: thiopurines or methotrexate. \*\*Biologics: anti-TNF, ustekinumab, or vedolizumab

infection also impact innate and adaptive mucosal immunity mechanisms at the intestinal level.<sup>8</sup> It preferentially depletes Th17 and NK T cells, which express CCR5, and regulatory T cells appear to be elevated, which may explain an attenuation of IBD course.<sup>8</sup> HIV is also associated with alterations of the gut microbiota composition and a dysfunctional mucosal barrier resulting in microbial translocation.<sup>30</sup> These modifications lead to an increase of IDO (indolamine 2,3-dioxygenase) enzyme, which promotes regulatory T cell expansion and may explain an attenuation of IBD course.<sup>30</sup> Finally, 27 (41.5%) of patients were HIV positive after their IBD diagnosis, introducing immortal time bias because their follow-up starts after HIV diagnosis. For this reason, no definitive conclusions can be drawn.

Our results showed similar drug-related adverse events rates in both groups. Adverse events were reported in 50% and 44.2% of patients for immunosuppressants in the HIV-I and in the HIV-UI groups, respectively. Similarly, adverse events were reported in 25.8% vs 30.4% of patients for biologics in the HIV-I vs HIV-UI groups. The overall drug safety profile appears to be reassuring in this setting of concomitant HIV infection. These safety data are in line with current literature. Case reports and case series suggest that the use of anti-TNF agents is safe in IBD patients with concomitant HIV infection and no significant changes in viral load and CD4 count have been observed.<sup>22,23,25-27</sup> Moreover, it has been demonstrated that TNF- $\alpha$  is involved in the viral replication and the pathogenesis of HIV-1.<sup>31-34</sup> In a recent study, 6 IBD patients with HIV infection were treated with vedolizumab (anti integrin  $\alpha_4\text{-}\beta_7$ ) without reported adverse events.<sup>28</sup> The integrin  $\alpha_4\text{-}\beta_7$  appears to play a key role in the pathogenesis of HIV infection, especially at initial stage and for viral propagation.<sup>35-37</sup> Regarding ustekinumab, while there are no available data in IBD, 3 cases reports in patients with psoriasis showed a good safety profile and no significant changes

in viral load and CD4 count.<sup>38-40</sup> Finally, a close monitoring should be required, and treatment continuation should be discussed when CD4 count fall below 250/mm.<sup>3,22</sup>

To the best of our knowledge, this is the first multicenter study addressing the impact of HIV infection on the course of IBD and the drug safety profile. In addition, our work presents the largest cohort on this complex topic in the literature. Other relevant strengths of the study lie in the strict matching criteria which guarantee the comparability of the 2 groups, and in the long median follow-up. Our study was limited by its retrospective design, the lack of data regarding disease activity (eg, biomarkers, endoscopic or clinical scores), the lack of data regarding cumulative exposition to drugs, the differences in disease phenotype, and the relatively small sample size of the HIV-I group. We were unable to bring more findings about the impact of CD4 count on the IBD course due to missing data. To confirm the CD4 count-related hypothesis, a prospective study design is probably necessary.



**Figure 4.** Treatment-related adverse events according to HIV infection. \*Immunosuppressants: thiopurines or methotrexate. \*\*Biologics: anti-TNF, ustekinumab, or vedolizumab.

**Table 2.** Clinical Details of Serious Infection and Cancer Cases

| HIV Infected |                                       | HIV Uninfected |                                      |
|--------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| Patient      | Type of serious infection             | Patient        | Type of serious infection            |
| 4            | Acute pyelonephritis                  | 1              | Endocarditis                         |
| 6            | Cerebral toxoplasmosis <sup>a</sup>   | 5              | CMV                                  |
| 10           | Ecthyma gangrenosum <sup>a</sup>      | 7              | Acute sepsis                         |
|              | Herpes zoster                         | 22             | Herpes zoster                        |
| 15           | Lung infection                        | 27             | Recurrent herpes infection           |
|              | Lung infection                        | 28             | <i>Clostridium difficile</i> colitis |
| 17           | CMV                                   | 68             | Acute sepsis                         |
| 26           | Pneumocystis pneumonia <sup>a</sup>   | 76             | CMV colitis                          |
| 35           | Lung infection under thiopurines      |                | Lung infection                       |
| 38           | Pneumocystis pneumonia <sup>a</sup>   | 85             | CMV                                  |
| 41           | Staphylococcal sepsis                 | 89             | CMV                                  |
| 47           | Herpes zoster                         | 92             | <i>C. difficile</i> colitis          |
| 49           | Anal herpes                           | 111            | Acute pyelonephritis                 |
| 51           | Acute pyelonephritis                  |                | Lung infection                       |
|              | Herpes zoster                         | 118            | Lung infection                       |
| 58           | Acute sepsis                          | 126            | Lung infection                       |
| 59           | Syphilitic chancre                    |                |                                      |
|              | Genital gonococcal infection          |                |                                      |
| 60           | <i>Campylobacter jejuni</i> infection |                |                                      |
| 61           | Lung infection                        |                |                                      |
| 65           | Lung infection                        |                |                                      |

| Patient | Type of cancer              | Patient | Type of cancer                       |
|---------|-----------------------------|---------|--------------------------------------|
| 13      | Basal cell carcinoma        | 45      | Bronchial carcinoma                  |
| 18      | Anal carcinoma              | 46      | Colon cancer                         |
| 37      | Left colon cancer           | 54      | Neuroendocrine tumor of the pancreas |
| 51      | Kaposi sarcoma <sup>b</sup> | 68      | Gut lymphoma                         |
| 60      | Breast cancer               | 70      | Cholangiocarcinoma                   |
|         |                             | 87      | Colon cancer                         |
|         |                             | 88      | Colon cancer                         |

CMV, cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus.

<sup>a</sup>Infection related to HIV.

<sup>b</sup>Cancer related to HIV.

In conclusion, our study showed that although HIV-infected patients receive less treatments, the course of their IBD was not different than uninfected patients for both CD and UC, suggesting that HIV infection might attenuate IBD. No safety concern was raised regarding treating HIV-infected patients with current biologics used in IBD.

## Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Clinical Gastroenterology and Hepatology* at [www.cghjournal.org](http://www.cghjournal.org), and at <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.12.023>.

## References

- Woodham AW, Skeate JG, Sanna AM, et al. Human immunodeficiency virus immune cell receptors, coreceptors, and co-factors: implications for prevention and treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2016;30:291–306.
- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:761–770.
- Schneider T, Jahn HU, Schmidt W, et al. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhea/Wasting Syndrome Study Group. *Gut* 1995;37:524–529.
- Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4<sup>+</sup> T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998;280:427–431.
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627–1640.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756–1770.
- Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741–1755.
- Ho TH, Cohen BL, Colombel J-F, Mehandru S. Review article: the intersection of mucosal pathophysiology in HIV and inflammatory bowel disease, and its implications for therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1171–1186.
- Yoshida EM, Chan NH, Herrick RA, et al. Human immunodeficiency virus infection, the acquired immunodeficiency syndrome, and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:24–28.
- Sharpstone DR, Duggal A, Gazzard BG. Inflammatory bowel disease in individuals seropositive for the human immunodeficiency virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:575–578.
- Pospai D, René E, Fiase R, et al. Crohn's disease stable remission after human immunodeficiency virus infection. *Dig Dis Sci* 1998;43:412–419.
- Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O, et al. Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:507–511.
- Skamnelos A, Tatsioni A, Katsanos KH, et al. CD4 count remission hypothesis in patients with inflammatory bowel disease and human immunodeficiency virus infection: a systematic review of the literature. *Ann Gastroenterol* 2015;28:337–346.
- Dhar JM, Pidgeon ND, Burton AL. AIDS in a patient with Crohn's disease. *Br Med J* 1984;288:1802–1803.
- Liebowitz D, McShane D. Nonspecific chronic inflammatory bowel disease and AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:66–68.
- James SP. Remission of Crohn's disease after human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1988;95:1667–1669.
- Bernstein CN, Snape WJ. Active idiopathic ulcerative colitis in a patient with ongoing HIV-related immunodepression. *Am J Gastroenterol* 1991;86:907–909.
- Sturgess I, Greenfield SM, Teare J, O'Doherty MJ. Ulcerative colitis developing after amoebic dysentery in a haemophilic patient with AIDS. *Gut* 1992;33:408–410.
- Bernstein BB, Gelb A, Tabanda-Lichauco R. Crohn's ileitis in a patient with longstanding HIV infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:937–939.
- Christ AD, Sieber CC, Cathomas G, Gyr K. Concomitant active Crohn's disease and the acquired immunodeficiency syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:733–735.
- Lautenbach E, Lichtenstein GR. Human immunodeficiency virus infection and Crohn's disease: the role of the CD4 cell in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:456–459.
- Beltrán B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1670–1671.
- Filippi J, Roger P-M, Schneider SM, et al. Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4<sup>+</sup> T-cell loss related to apoptosis. *Arch Intern Med* 2006;166:1783–1784.
- Bongiovanni M, Ranieri R, Ferrero S, et al. Crohn's disease onset in an HIV/hepatitis C virus co-infected woman taking pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *AIDS* 2006;20:1989–1990.
- Habib SF, Hasan MZ, Salam I. Infliximab therapy for HIV positive Crohn's disease: a case report. *J Crohns Colitis* 2009;3:302–304.
- Bernardes C, Russo P, Carvalho D, et al. Primary HIV infection in a Crohn's disease patient receiving infliximab maintenance therapy. *AIDS* 2018;32:130–131.
- Rafael MA, Lourenço LC, Oliveira AM, et al. Successful treatment of severe perianal Crohn's disease with infliximab in an HIV-positive patient. *Clin J Gastroenterol* 2019;12:583–587.
- Uzzan M, Tokuyama M, Rosenstein AK, et al. Anti- $\alpha 4\beta 7$  therapy targets lymphoid aggregates in the gastrointestinal tract of HIV-1-infected individuals. *Sci Transl Med* 2018;10:eaau4711.
- Severs M, Spekhorst LM, Mangan M-JJ, et al. Sex-related differences in patients with inflammatory bowel disease: results of 2 prospective cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1298–1306.
- Vyboh K, Jenabian M-A, Mehraj V, Routy J-P. HIV and the gut microbiota, partners in crime: breaking the vicious cycle to unearth new therapeutic targets. *J Immunol Res* 2015;2015:614127.
- Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:2336–2340.
- Herbein G, Khan KA. Is HIV infection a TNF receptor signalling-driven disease? *Trends Immunol* 2008;29:61–67.
- Kumar A, Abbas W, Herbein G. TNF and TNF receptor superfamily members in HIV infection: new cellular targets for therapy? *Mediators Inflamm* 2013;2013:484378.
- Vaidya SA, Korner C, Sirignano MN, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2014;210:1042–1046.
- Arthos J, Cicala C, Nawaz F, et al. The role of integrin  $\alpha 4\beta 7$  in HIV pathogenesis and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:127–135.
- Lertjuthaporn S, Cicala C, Van Ryk D, et al. Select gp120 V2 domain specific antibodies derived from HIV and SIV infection and vaccination inhibit gp120 binding to  $\alpha 4\beta 7$ . *PLoS Pathog* 2018;14:e1007278.

37. Girard A, Rochereau N, Roblin X, et al. Targeting and role of  $\alpha 4\beta 7$  integrin in the pathophysiology of IBD and HIV infection. *Med Sci* 2015;31:895–903.
38. Paparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012; 23:398–399.
39. Saeki H, Ito T, Hayashi M, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:1653–1655.
40. Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:113–115.

---

**Reprint requests**

Address requests for reprints to: Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD, INSERM NGERE U1256 and Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, University of Lorraine, 1 Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France. e-mail: [peyrinbiroulet@gmail.com](mailto:peyrinbiroulet@gmail.com); fax: (+33) 383153633.

**Conflicts of interest**

These authors disclose the following: Mathieu Uzzan has served as a speaker and consultant for Janssen. Laurent Beaugerie has received consulting fees from Janssen and Pfizer; lecture fees from AbbVie, Janssen, MSD, Ferring Pharmaceuticals, Mayoly Spindler, Takeda, and Tillotts; and research support from Abbott, Ferring Pharmaceuticals, Hospira-Pfizer, Janssen, MSD, Takeda, and Tillotts. Jean-Marc Gornet has served as a speaker for Amgen, Janssen

Cilag, Sanofi, Takeda and Tillotts Pharma. Aurélien Amiot has served as a consultant, served on the advisory board, received lecture fees, and received travel fees from AbbVie, Hospira, Takeda, Gilead, Biocodex, Janssen, Ferring, and MSD. R Altwegg has served as a consultant, served on the advisory board, and received travel fees from AbbVie, Biogen, Ferring, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, and Tillotts. David Laharie has served as a consultant, served on the advisory board, and received travel fees from AbbVie, Biogaran, Biogen, Ferring, HAC Pharma, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Prometheus, Roche, Takeda, Theradiag, and Tillotts. Vered Abitbol has served as a consultant, served on the advisory board, and received travel fees from Janssen, Takeda, Sandoz, Mylan, Amgen, Fresenius, Tillotts, Celltrion, Gilead, and Pfizer. Jerome Filippi has served as a consultant, served on the advisory board, and received travel fees from AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, HAC Pharma, Janssen, MSD, Pfizer, Sandoz, Takeda, and Tillotts. Felix Goutorbe has served as a consultant, served on the advisory board, and received travel fees from AbbVie, Amgen, Biogen, Janssen, Pfizer, and Takeda. Maria Nachury has served as a consultant, served on the advisory board, and received travel fees from AbbVie, Adacyte, Amgen, Arena, Biogen, CTMA, Ferring, Janssen, Mayoly Spindler, MSD, Pfizer, and Takeda. Catherine Reenaers has served as a speaker and advisory board member for AbbVie, Janssen, Pfizer, Takeda, and Celltrion. Anthony Buisson has received lecture and consulting fees from AbbVie, Amgen, Arena, Biogen, Janssen, MSD, Mayoly Spindler, Norgine, Pfizer, Roche, Takeda, and Tillotts. Michael Collins has received lecture fees and travel accommodation from AbbVie, Celgene, Vifor, Takeda, and MSD; and served as a board member for AbbVie and Celgene. Christian Rabaud has served as a speaker, consultant, and advisory board member for Astellas, Janssen, Gilead, and Merck Sharp and Dohme. Mélanie Serrero declares lecture and consulting fees for AbbVie, Celltrion, Ferring, Janssen, MSD, Takeda, and Tillotts. Laurent Peyrin-Biroulet has served as a speaker, consultant, and advisory board member for Merck, AbbVie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillotts, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis, and Theravance. The remaining authors disclose no conflicts.

**Supplementary Table 1.** Distribution of HIV-Infected Patients According to Center

| Center               | Patients | %    |
|----------------------|----------|------|
| Avignon              | 1        | 1.5  |
| Bayonne              | 2        | 3.1  |
| Beaujon              | 4        | 6.2  |
| Bicêtre              | 1        | 1.5  |
| Bichat               | 5        | 7.7  |
| Bordeaux             | 2        | 3.1  |
| Caen                 | 1        | 1.5  |
| Clermont-Ferrand     | 1        | 1.5  |
| Cochin               | 2        | 3.1  |
| Créteil CHI          | 1        | 1.5  |
| Créteil Henri-Mondor | 5        | 7.7  |
| La Roche sur Yon     | 1        | 1.5  |
| Liège                | 1        | 1.5  |
| Lyon                 | 1        | 1.5  |
| Marseille            | 1        | 1.5  |
| Montpellier          | 3        | 4.6  |
| Nancy                | 2        | 3.1  |
| Nice                 | 2        | 3.1  |
| Nîmes                | 1        | 1.5  |
| St-Antoine           | 17       | 26.2 |
| St-Louis             | 10       | 15.4 |
| Tours                | 1        | 1.5  |

CHI, Centre Hospitalier Intercommunal; HIV, human immunodeficiency virus.

**Supplementary Table 2.** Distribution of Adverse Events According to Treatment

| Treatment          | HIV Infected | HIV Uninfected |
|--------------------|--------------|----------------|
| Immunosuppressants |              |                |
| Thiopurines        | 9/17 (52.9)  | 28/70 (40)     |
| Methotrexate       | 3/8 (37.5)   | 17/39 (43.6)   |
| Biologics          |              |                |
| Anti-TNF           | 7/30 (23.3)  | 30/98 (30.6)   |
| Ustekinumab        | 1/3 (33.3)   | 0/15 (0)       |
| Vedolizumab        | 0/7 (0)      | 2/29 (6.9)     |

Values are n/n (%).

HIV, human immunodeficiency virus; TNF, tumor necrosis factor.

**Supplementary Table 3.** Clinical Details of Treatment-Related AE in HIV-Infected Patients

| Patient | Treatment               | Type of AE                           | Treatment withdrawal | Hospitalization |
|---------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------|
| 9       | Anti-TNF                | Severe intolerance                   | Yes                  | No              |
| 10      | MTX                     | Herpes zoster                        | Yes                  | No              |
| 11      | Thiopurines             | Intolerance                          | Yes                  | No              |
| 15      | Thiopurines<br>Anti-TNF | Leukopenia<br>Lung infection         | No<br>No             | No<br>Yes       |
| 22      | Thiopurines<br>MTX      | Pancreatitis<br>Myalgia              | Yes<br>No            | Yes<br>No       |
| 28      | MTX                     | Depression                           | Yes                  | No              |
| 29      | Thiopurines             | Condylomata acuminata                | Yes                  | No              |
| 30      | Thiopurines<br>Anti-TNF | Herpes zoster<br>High HIV viral load | No<br>Yes            | No<br>No        |
| 33      | Thiopurines<br>Anti-TNF | Neutropenia<br>Hypersensitivity      | Yes<br>Yes           | Yes<br>No       |
| 35      | Thiopurines             | Lung infection                       | Yes                  | Yes             |
| 42      | Thiopurines             | Herpes zoster                        | No                   | No              |
| 49      | Anti-TNF                | N/A                                  | Yes                  | No              |
| 51      | Anti-TNF                | Hypersensitivity                     | Yes                  | No              |
| 58      | Thiopurines             | Acute sepsis                         | No                   | Yes             |
| 59      | Anti-TNF                | Salmonella infection                 | Yes                  | Yes             |
| 60      | Ustekinumab             | Eczema                               | No                   | No              |

AE, adverse event; HIV, human immunodeficiency virus; MTX, methotrexate; N/A, not available; TNF, tumor necrosis factor.

## “ 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. ”

