



**HAL**  
open science

# TAMiDOpex : Essai phase IV multicentrique contrôlé randomisé du Traitement par Antibiothérapie Minute de la Diarrhée du militaire déployé en Opération extérieure

Erwan Le Dault

## ► To cite this version:

Erwan Le Dault. TAMiDOpex : Essai phase IV multicentrique contrôlé randomisé du Traitement par Antibiothérapie Minute de la Diarrhée du militaire déployé en Opération extérieure. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01875731

**HAL Id: dumas-01875731**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01875731>**

Submitted on 17 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté  
de Médecine**

Aix\*Marseille Université

**TAMiDOpex : Essai phase IV multicentrique contrôlé randomisé  
du Traitement par Antibiothérapie Minute de la Diarrhée  
du militaire déployé en Opération extérieure**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2017**

**Par Monsieur Erwan LE DAULT**

**Né le 27 novembre 1988 à Toulouse (31)**

**Elève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris**

**Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur GRIMAUD Jean-Charles</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur ROSSI Pascal</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce SIMON Fabrice</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur AIGLE Luc</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur COTON Thierry</b>	<b>Directeur</b>





**Faculté  
de Médecine**

Aix\*Marseille Université

**TAMiDOpex : Essai phase IV multicentrique contrôlé randomisé  
du Traitement par Antibiothérapie Minute de la Diarrhée  
du militaire déployé en Opération extérieure**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2017**

**Par Monsieur Erwan LE DAULT**

**Né le 27 novembre 1988 à Toulouse (31)**

**Elève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris**

**Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur GRIMAUD Jean-Charles</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur ROSSI Pascal</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce SIMON Fabrice</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur AIGLE Luc</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur COTON Thierry</b>	<b>Directeur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

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

**Chargés de mission :**

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

**Responsable administratif :**

- \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

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

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
MM POYEN Danièle  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
VIGOUROUX Robert  
WEILLER Pierre-Jean  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les  
Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les  
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les  
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-  
Bretagne)

### 1976

MM. les  
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les  
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les  
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les  
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les  
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les  
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les  
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les  
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les  
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les  
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les  
Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les  
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les  
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les  
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les  
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les  
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les  
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les  
Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

### 2016

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

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CHABOT Jean-Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET  
Emmanuelle  
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques  
NICOLLAS Richard  
OLIVE Daniel  
OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PAUT Olivier  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIARROUX Renaud  
PIERCECCHI/MARTI Marie-  
Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
POUGET Jean Surnombre  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RIDINGS Bernard Surnombre  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SERRATRICE Jacques  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas

MICHEL Gérard  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MOAL Valérie  
MONCLA Anne  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean  
NICCOLI/SIRE Patricia  
NICOLAS DE LAMBALLERIE  
Xavier  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

**PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS  
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia  
BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

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

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

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

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

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

REVIS Joana

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS****PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

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

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

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

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

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

**ANGLAIS 11****BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

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

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301****CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

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

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

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

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202****BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)  
SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre  
GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

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

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)  
  
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

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

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre  
LEPIDI Hubert (PU-PH)  
ACHARD Vincent (MCU-PH)  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)  
NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403****EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

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

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

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

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

**IMMUNOLOGIE 4703**

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

BACCINI Véronique (MCU-PH)  
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)  
FRERE Corinne (MCU-PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

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

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

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

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

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)  
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 DELARQUE Alain (PU-PH)

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

VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

EBBO Mikael (MCU-PH)

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre  
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

**NEPHROLOGIE 5203**

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

BERLAND Yvon (PU-PH)  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

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

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

**NUTRITION 4404**

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

**NEUROCHIRURGIE 4902**

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

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

<b>ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)</b>	<b>NEUROLOGIE 4901</b>
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	<b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</b>
<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité  REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)  ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	<b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>
<b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)  BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH)  CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	<b>PHILOSOPHIE 17</b>
<b>PEDIATRIE 5401</b>	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)  ANDRE Nicolas (MCU-PH)	<b>PHYSIOLOGIE 4402</b>
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

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

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

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

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

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

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

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

GREILLIER Laurent (MCU PH)  
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

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

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

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

## **Remerciements**

A mon directeur de cursus, Monsieur le Médecin Général Fabrice Simon, pour m'avoir accueilli dans son équipe les bras ouverts, m'avoir transmis sa passion de la médecine clinique et de l'enseignement, épaulé et guidé pendant toutes les étapes de mon internat, et ouvert des voies professionnelles palpitantes. Merci pour votre philanthropie et votre sens de l'engagement qui dépassent le simple lien professionnel.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Médecin en Chef Thierry Coton, pour sa confiance accordée, son soutien, et surtout pour avoir encadré ma thèse. Merci de m'avoir donné cette place dans cette étude qui est avant tout la vôtre, qui s'est déroulée malgré les méandres administratifs, à la force de votre volonté. Merci pour votre accueil lors de mon stage complet, varié, formateur, grâce auquel j'ai gagné en autonomie. Merci pour vos multiples corrections, commentaires jusqu'au dernier moment, qui ont permis à cette thèse d'être ce qu'elle est présentement. Merci pour votre pragmatisme et votre bienveillance quotidiennement renouvelés.

A Monsieur le Professeur Pierre-Edouard Fournier, pour sa confiance et sa patience, de m'avoir accueilli dans son équipe de recherche, soutenu dans la rédaction d'article et initié au monde de la recherche fondamentale. Merci pour votre cordialité et votre droiture.

A l'équipe d'infectiologues marseillaise : Fabrice Simon, Philippe Kraemer, Hélène Savini, Emilie Javelle, Jacques-Robert Christen, pour le plaisir que j'ai eu et que j'aurai à travailler à leurs côtés, médecins brillants et dignes d'admiration.

Aux médecins bienveillants qui m'ont encadré et transmis leur savoir pratique, leur curiosité, leur sens clinique et leur humanité au cours de ces cinq années d'internat : Sylvain Molinier, Bernard Chaudier, Augustin Bonnichon, Anne Tintignac, Jean Milgen, Pierre-Yves Cordier, Denis Brousse, Vincent Mardelle, Arnaud de Waroquier, Philippe Ausset, Sarah Brardjanian, Marie-Pauline Massoure, Laure Luciano, Anne-Laurence Demoux, Pascal Rossi, Fanny Bernard-Guervilly, Denis Bagnières, Nicolas Schleinitz, Emmanuelle Bernit, Mikaël Ebbo, Jean-Robert Harlé, Aurélie Grados, Felix Djossou, Loïc Epelboin, Philippe Abboud, Gaëlle Walter, Alissia Melzani, Guillaume Vesin, Camille Aubry, Hortense Drouet.

A tous les infirmiers, aides-soignants et ASH qui m'ont accompagné quotidiennement ces cinq dernières années, pour tous ces échanges quotidiens riches et ces relations uniques, au service de l'autre.

A tous ces patients rencontrés et soignés, qui me donnent chaque jour la force et la volonté de devenir meilleur et sans qui la médecine n'a pas de raison d'être. Pour leur confiance quotidienne qui enrichi cette singulière relation, éclairant mon humanité.

A ma fille, Nadja, souffle de vie, pour son regard pétillant, sa joie de vivre, sa spontanéité, sa tendresse, qui m'ont apaisé, permis de tenir le cap et d'aller de l'avant dans des périodes sombres et tourmentées. Grâce à toi je grandis et redécouvre le monde qui m'entoure d'un œil neuf, naïf et ouvert.

A ma mère, Véronique, pour m'avoir accompagné tout au long des étapes de ma vie, m'avoir apporté réconfort dans les moments difficiles et volonté dans les périodes de choix et de doutes. Merci de partager avec moi depuis ma plus tendre enfance ton regard sensible sur la vie et le monde qui nous entoure, qui m'aide à m'adoucir. A Didier, pour apporter joie de vie à ma mère, pour son humour et ses qualités humaines.

A Julie, pour tous ces moments d'enfance partagés à Limoges, où je t'ai vue grandir depuis le berceau, pour ton regard admiratif qui m'a poussé de l'avant. Malgré les moments de discorde, merci pour ce lien frère-sœur unique qui traversera les années, j'en suis sûr.

A mon père, Tugdual, pour m'avoir poussé à me dépasser et atteindre des objectifs professionnels toujours supérieurs, de m'avoir encouragé et soutenu depuis l'école. A sa femme, Delphine, et mes frères et sœurs Anaïs, Maëlle et Gwendal, pour leur affection.

A ma grand-mère Claude et son compagnon Georges pour leur affection malgré le trop rare temps partagé, pour leurs grands bras ouverts généreux et ensoleillés.

A Jérémie, soutien indéfectible, garant de ma confiance, musicien talentueux, qui sait jours après jours égayer mon quotidien et m'aide à sortir du monde du travail. Merci pour ces heures passées à refaire le monde et déchiffrer l'existence.

A Alice et Simon, pour les moments heureux partagés, leur profonde gentillesse et leur confiance sincère. Merci pour votre soutien, pour votre présence fidèle et cette belle amitié qui traverse les âges de la vie.

A Hadrien, pour son honnêteté, sa franchise, son sens de l'amitié et sa présence au fil du temps.

A Rémy, pour ses valeurs humaines, et tous ces échanges riches partagés de Lyon à Marseille en passant par les Alpes.

A Antoine, pour tous ces moments heureux de découverte de la vie, qui nous ont permis de traverser l'adolescence et de grandir ensemble.

A Marie-Christelle, pour son soutien solide au cours de mes premières années de médecine, sa fraîcheur et sa présence malgré notre séparation lointaine.

A Bruno, pour sa curiosité et son goût du débat qui a enrichi de vives discussions, ces vacances partagées au sortir de l'adolescence à découvrir le plaisir de voyager et de s'ouvrir aux autres.

A Edouard, pour son sens de l'amitié, de la reconnaissance, et ces beaux moments festifs partagés.

A Jérémie et Elodie, pour leur grand cœur, leur regard frais sur le monde, leur ouverture aux autres et leur grand sens des petites choses.

A Zita, grande sœur de cœur, première anesthésiste réanimatrice gabonaise, pour m'avoir pris sous aile et introduit au Gabon, pour sa jovialité, sa détermination, son courage, son sens de la famille élargie et ses fréquents encouragements.

A Kyoung Hwa, pour sa patience lors de l'apprentissage du coréen, sa force de caractère, son talent artistique, ses témoignages d'affection réguliers malgré l'éloignement géographique. En lui souhaitant beaucoup de bonheur avec son mari Quentin et la venue prochaine de son enfant.

A ma belle-famille, Marie-Christine, Olivier, Stéphanie, Nicolas, Joséphine, Mathias, Dominique, Mélanie, Xavier et Romain pour m'avoir accompagné et soutenu pendant les huit dernières années, pour leur affection renouvelée malgré cette brutale séparation.

A mes camarades de promotion, civils, militaires, réformés ou démissionnaires pour ces moments festifs et joyeux au cours de mon externat : Thibault, Julien, Audrey, Gaëlle, Antoine, William, Anaïs, Pierre, Paul, Antoine, Bénédicte, Sarah, Thomas, Antoine, Barbara, Benoit.

A tous mes co-internes, mes camarades de DES et de master qui m'ont accompagné durant ces cinq années avec qui j'ai pu profiter de relations dépassant le simple cadre professionnel, moments de jovialité, de camaraderie et d'échanges : Stanislas, Morgane, Anne, Raphael, Candice, Jérémie, Laurianne, Maxime, Wissam, Raphaël, Benoit, Florianne, Victoria, Julie, Noémie, Julien, Anne, Amadou, Maureen, Blaise, Jean-Selim, Marguerite, Marie.

Au Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, en particulier Sébastien Sicard pour son aide précieuse pour l'ensemble des analyses statistiques, sa disponibilité et son amicalité; Catherine Marimoutou pour sa rigueur et son regard d'épidémiologiste expérimentée, Aurélie Mayet pour ses conseils et son implication; Jérôme Desplans pour sa cordialité et sa grande aide dans la saisie des dossiers.

A l'ensemble des médecins des forces ayant participé à l'inclusion des patients, sans qui cette étude n'aurait pu avoir lieu, camarades et anciens qui m'ont accueilli les bras ouverts lors de mes missions successives au Tchad :

les Médecins en Chef Luc Aigle, René-Charles Berthelot, Benoît Calvot, Louis Joie, Ludovic Petit, Bernard Powell, Pierre-Antoine Renoult, Pierre Roussel, Stéphane Saroch, Pierre-Eric Schwartzbrod, Jérôme Stéphan, Laurent Vitiello;

les Médecins Principaux Jacques Babai, Astrid Bard, Eléonore Correa, Jennifer Hacia, Antoine Luft, Léopoldine Peron, Benjamin Roehrig, Raphaëlle Salome, Maxime Tereygeol, Marine Turpin, Claire Vanoye, Anne Wilhelm;

les Médecins David Aloird, Morgane Berry, Louis-Paul Boguet, Sophie Bouvarel, Pauline Brocaires, Nicolas Carbonnel, Solveig Comes, Magali Cotta, Anne Couderc, Virginie Da Silva-Moinet, Arnaud De Roudiers, Guillaume Depreux, Ambroise Fournier, Camille Georges, Anthony Haar, Lenaig Le Vot, Damien Leroulley, Aurélie Maille, Eve Marti, Damien Maugard, Aurore Nicaise, Romain Obry, Lucie Pignol-Mistretta, Maelle Revelen, Alexandre Safar, Fabian Thien-Bourcery, Kossiwa Tobias, Jessica Valageas, Vicky Vitalis.

Un remerciement particulier à Gilles Boisnault, camarade de promotion, amis, avec qui nous avons découvert la ville de Marseille, partagé de belles années d'internat et qui nous a quitté trop tôt. Paix à son âme.

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>4</b>
<b>Définition de la diarrhée et de sa guérison</b> .....	<b>4</b>
<b>Patients, lieu et durée d'étude</b> .....	<b>4</b>
Lieu et durée d'étude .....	4
Critères d'inclusion.....	5
Critères d'exclusion.....	5
Randomisation .....	5
<b>Objectif principal</b> .....	<b>5</b>
<b>Critère d'évaluation principal</b> .....	<b>6</b>
<b>Objectifs secondaires</b> .....	<b>6</b>
<b>Critères d'évaluation secondaires</b> .....	<b>6</b>
<b>Calcul du nombre de sujets à inclure</b> .....	<b>6</b>
<b>Traitements à l'essai</b> .....	<b>7</b>
Traitement antibiotique.....	7
Traitement symptomatique .....	7
<b>Recueil des données</b> .....	<b>7</b>
<b>Méthodes statistiques</b> .....	<b>8</b>
Analyse du critère de jugement principal.....	8
Analyse des critères de jugements secondaires.....	8
<b>Ethique et gestion des données</b> .....	<b>9</b>
<b>Lien d'intérêt</b> .....	<b>9</b>
<b>Figure 1. Schéma synthétique du déroulement de l'étude</b> .....	<b>10</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>11</b>
<b>Population d'étude</b> .....	<b>11</b>
<b>Incidence de la diarrhée au cours de l'étude</b> .....	<b>13</b>
<b>Objectif principal</b> .....	<b>14</b>
<b>Effets indésirables</b> .....	<b>15</b>
<b>Objectifs secondaires</b> .....	<b>15</b>
<b>Echecs de traitement</b> .....	<b>16</b>
<b>Traitements associés autorisés et non autorisés</b> .....	<b>17</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>17</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>23</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>24</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>29</b>
Formulaire de renseignements médicaux et administratifs.....	29
Fiche de suivi des symptômes.....	31
Chaîne de soutien médical en opération.....	33

## **Introduction**

La diarrhée est l'événement clinique le plus fréquent dans les armées françaises positionnées outre-mer et en opération extérieure : 4 244 épisodes ont été déclarés à la surveillance épidémiologique des armées en 2015 (2 954 en opération extérieure, 832 en postes outre-mer contre 458 en métropole), contre 1 291 infections aiguës fébriles, 1 008 traumatismes sonores aigus et 55 blessures balistiques (1). Cette même année, 3 500 des 7 225 militaires du contingent déployé étaient positionnés en Afrique subsaharienne (opérations Barkhane de lutte contre le terrorisme au Sahel et opération Sangaris de maintien de la paix en République Centrafricaine). Le taux d'incidence de la diarrhée en opération extérieure et outre-mer, où la durée de mission est de trois mois minimum, est de 14 cas pour 100 militaires-année. A titre indicatif, plus de 20% des voyageurs civil ont une diarrhée au cours des deux premières semaines en Afrique subsaharienne (90% des cas de diarrhée du voyageur surviennent dans les deux premières semaines) (2, 3). Ces données militaires sont toutefois sous-estimées par la veille épidémiologique, d'au moins un facteur trois comme le révèlent les études s'intéressant à l'auto déclaration, deux tiers des cas n'étant pas déclarés (4, 5).

En 2015, les épisodes diarrhéiques au sein des armées françaises ont généré au moins 13 318 jours d'indisponibilité en opération extérieure et outre-mer, soit 43 jours d'indisponibilité pour 100 militaires-année. En conditions opérationnelles, l'incapacité est évaluée à 2 jours pour les militaires français en Côte d'Ivoire (6) et pour les militaires américains en Irak (7), 3,7 jours pour 100 militaires américains par an au Moyen Orient (8). Les données issues de la surveillance du voyageur civil retrouvent une incapacité de moins d'une journée, probablement du fait d'une méthodologie, de contraintes et de conséquences différentes (2). Chez le soldat, la survenue d'une diarrhée en opération majeure l'impact des contraintes environnementales et géographiques (climat extrême, promiscuité, accès limité aux soins et aux sanitaires) et techniques (stress, exercice physique intense, port de charges lourdes, restriction hydrique, combat). Les conséquences individuelles (incapacité au combat, baisse de vigilance, risque vital, retard de prise en charge) et collectives (diffusion épidémique, perte des capacités opérationnelles) sont lourdes et peuvent indirectement mettre en péril la vie du combattant en altérant ses capacités physiques. Les récentes épidémies de diarrhée à Gao, Abeibara et Bangui, où les taux d'attaque atteignaient de 15,9 à

32% sur quelques jours, illustrent le retentissement opérationnel de cet événement clinique (données non publiées). Le coût de prise en charge d'une diarrhée en opération extérieure varie de 72\$ pour un patient ambulatoire, à 13 917\$ en cas d'évacuation sanitaire (9) bien que ces dernières soient rares pour cette pathologie (10). Au-delà des conséquences immédiates individuelles, collectives et institutionnelles, des troubles chroniques plus difficilement pondérables peuvent succéder à une diarrhée aiguë. Ce sont le cas des troubles fonctionnels intestinaux post-infectieux dont l'historique colopathie post-amibienne (11, 12) et la dyspepsie fonctionnelle (13), des rhumatismes inflammatoires réactionnels post-diarrhée type syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (14), la maladie cœliaque (15) (lien à démontrer) et la sprue tropicale (16).

En l'état actuel, le risque lié au péril fécal sur les théâtres d'opérations reste en partie incontrôlé et incontrôlable. Il apparaît comme une condition inhérente au contrat opérationnel de nos soldats et aux pays de déploiement. Il est lié à la promiscuité, aux conditions climatiques extrêmes, à l'isolement, à l'écologie microbienne tropicale et au bas niveau d'hygiène local (17, 18). Le contrôle du risque sanitaire lié à l'eau et à l'alimentation, le lavage des mains, la gestion des excréta sont efficaces lorsqu'employés strictement mais, en pratique, n'ont pas l'efficacité suffisante pour réduire de manière significative et pérenne le risque diarrhéique en Afrique (17, 19). Dans une étude contrôlée, l'emploi des solutions hydro-alcooliques n'a pas d'efficacité démontrée dans la réduction du risque (19). La prise en charge curative sur le terrain reste donc un problème quotidien pour les médecins des forces.

Actuellement, la prise en charge de la diarrhée du militaire outre-mer se conforme aux recommandations nationales pour les voyageurs *sensu lato* (20). Les fluoroquinolones (ofloxacin ou ciprofloxacine) restent les antibiotiques de référence indiqués en cas de diarrhée modérée ou sévère, fébrile ou glairo-sanglante (20). En Asie du sud et du sud-est, l'azithromycine est préférée du fait de la résistance régionale croissante des *Salmonella spp.* et des *Campylobacter spp.* aux quinolones, ce qui ne concerne pas notre contingent de soldats actuellement (3, 21). L'antibiothérapie minime probabiliste apparaît dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs mais n'est pas de pratique courante dans les armées (20). Malgré la prépondérance de l'étiologie bactérienne en Afrique (3), le recours à une antibiothérapie n'est pas systématique et ne fait pas l'objet de recommandations

spécifiques dans les armées. Pourtant, une évaluation récente des pratiques professionnelles de la prise en charge de la diarrhée en OPEX révèle qu'une antibiothérapie (majoritairement une fluoroquinolone) est prescrite outre-mer en poste isolé par les médecins militaires français. Elle est prescrite dans 20% des cas de diarrhée hydrique non fébrile, 80% des cas de diarrhée hydrique fébrile et 98% des cas de diarrhée glairo-sanglante (22).

Afin de réduire l'indisponibilité induite par la diarrhée aiguë chez le combattant et d'établir des recommandations de pratique clinique basées sur les preuves, nous avons conduit un essai thérapeutique randomisé et contrôlé visant à évaluer l'efficacité clinique d'une antibiothérapie probabiliste monodose précoce par ciprofloxacine au cours de la diarrhée non invasive du militaire déployé en opération extérieure par rapport traitement symptomatique seul (traitement de référence actuel).

## **Matériel et méthode**

### *Définition de la diarrhée et de sa guérison*

Pour notre étude, par analogie avec l'étude britannique *princeps* (23), le diagnostic de diarrhée était retenu dès la première selle liquide. La définition usuelle de la diarrhée du voyageur impliquant la survenue de plus de trois selles non moulées par jour associée à un ou plusieurs signes d'accompagnement (douleurs abdominales, syndrome rectal, nausées, vomissements, fièvre, selles glairo-sanglantes), n'était pas retenue pour notre étude du fait du risque, *a priori*, de majorer la durée d'indisponibilité et le retard de prise en charge (2, 3). La diarrhée est considérée comme aiguë si elle dure moins de 14 jours.

La guérison était définie comme l'absence de selles anormales (non moulées et/ou liquides) depuis plus de 12 heures, en l'absence d'aggravation clinique ou d'apparition de nouvelle symptomatologie. L'heure de guérison retenue était l'heure d'émission de la dernière selle anormale.

### *Patients, lieu et durée d'étude*

#### Lieu et durée d'étude

L'étude s'est déroulée de mai 2015 à juin 2016 sur les théâtres d'opérations extérieures de l'armée française en République Centrafricaine (Bangui), au Tchad (N'Djamena) et au Mali (Gao).

### Critères d'inclusion

Pour être inclus les patients devaient être militaires français, majeurs, en opération extérieure depuis plus de 48h et présenter au moins une selle liquide dans les 24 heures précédentes l'inclusion. Ils devaient savoir lire et écrire le français pour pouvoir être informés oralement et par écrit, signer le consentement et remplir le questionnaire d'autosurveillance. Statutairement les militaires français sont affiliés à la Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale.

### Critères d'exclusion

Les patients étaient exclus lorsqu'ils présentaient des critères cliniques de sévérité imposant une prise en charge hospitalière et/ou une antibiothérapie d'emblée (état de choc, diarrhée glairo-sanglante, plus de 10 selles par jour) et en cas de doute diagnostique (céphalées, toux, ictère, troubles de conscience). Pour ne pas favoriser un des deux bras de traitement, les patients allergiques à la ciprofloxacine, ayant bénéficié d'une antibiothérapie dans les 7 jours précédents l'inclusion (en dehors de la chimioprophylaxie antipaludique réglementaire par doxycycline), ayant été inclus dans l'étude moins de 15 jours avant ou présentant une diarrhée depuis plus de 24 heures étaient exclus. Enfin, les populations spécifiques (grossesse, âges extrêmes), refusant ou incapables de recevoir l'information et de remplir le questionnaire d'auto-surveillance étaient exclus.

### Randomisation

Après inclusion et signature du consentement éclairé, les patients étaient randomisés par ordre de consultation selon une table de randomisation anonymisée en deux groupes : traitement symptomatique seul (bras symptomatique, traitement de référence) ou traitement antibiotique et symptomatique (bras antibiotique, traitement à l'essai). La table de randomisation était établie par blocs de 8 avec un ratio de 1:1 sur Excel® (Microsoft®, 2010).

### *Objectif principal*

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement minute par une antibiothérapie de type fluoroquinolone (ciprofloxacine 1000 mg en prise unique) sur la durée de la diarrhée aiguë chez le militaire français en OPEX.

### *Critère d'évaluation principal*

Le critère d'évaluation principal était la durée d'évolution de la diarrhée jusqu'à la guérison. Cette durée était définie comme l'intervalle de temps entre la première et la dernière selle liquide ou molle avec un maximum limité à 3 jours (censure), au-delà desquels une antibiothérapie était systématiquement prescrite selon les recommandations de pratique clinique.

### *Objectifs secondaires*

Afin de détailler l'efficacité du traitement, le taux de guérison entre les 2 groupes de traitement à 72 heures, le nombre de selles liquides et non moulées par personne, la fréquence et la durée des symptômes associés (fièvre, vomissement, douleurs abdominales) étaient comparés entre les deux bras de traitement. La tolérance était étudiée en comparant les effets indésirables survenant dans chaque groupe. Le rôle du délai de prescription de l'antibiothérapie sur l'efficacité était également analysé.

### *Critères d'évaluation secondaires*

Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de guérison à 72 heures après la première selle liquide, le nombre total de selles diarrhéiques, les symptômes associés, le nombre de comprimés de racécadotril, le nombre de sachets de SRO, la consommation adjuvante d'éventuels traitements symptomatiques autorisés (antiémétiques, antispasmodiques, antipyrétiques) déclarés sur la fiche de suivi. Le recours à une consultation médicale anticipée ou la nécessité d'hospitalisation et la survenue d'effets indésirables étaient également recensés.

### *Calcul du nombre de sujets à inclure*

Dans l'étude de référence de Salam *et al.* (23), le délai moyen de guérison était de 24 heures dans le bras antibiotique contre 53 heures dans le bras placebo, soit une différence de plus de 50%. La méthode de comparaison employée (comparaison des moyennes des délais de guérison, et non de probabilité de guérison calculée par une méthode de survie) surestime les différences. L'hypothèse d'une diminution de 30% du délai de guérison était retenue. Selon cette hypothèse, avec un modèle de Kaplan-

Meier (étude de survie), pour une puissance de 90% et un seuil de significativité de 5%, le nombre de sujets nécessaire par bras d'étude était de 169 (Stata® 11.0, procédure Atrsurv). En supposant 15% de perte de vue, il était prévu d'inclure 200 sujets par bras, soit 400 personnes. Une étude intermédiaire de futilité, un an après le début de l'étude, était prévue afin d'arrêter précocement cette étude en cas de supériorité significative de l'un des deux bras de traitement.

### *Traitements à l'essai*

#### Traitement antibiotique

Le choix de l'antibiotique est basé sur les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique sur la prise en charge de la diarrhée du voyageur (24). Un traitement monodose par un gramme de ciprofloxacine était retenu, favorisant l'observance (prise à vue à l'inclusion), ayant une efficacité prouvée et une indication avérée (2).

#### Traitement symptomatique

Il s'agit de classes thérapeutiques non antibiotiques et tout traitement adjuvant.

Seule la réhydratation par solutés de réhydratation orale a permis au cours de l'histoire de réduire la mortalité mondiale liée à la diarrhée (25). Dans notre étude, le traitement symptomatique reposait donc sur la réhydratation par solutés de réhydratation orale *ad libitum*, associée à des antisécrétoires (racécadotril 100 milligrammes trois fois par jour). Le médecin était autorisé à délivrer des traitements symptomatiques adjuvants parmi : antipyrétiques (paracétamol), antiémétiques (dompéridone, métopimazine), antispasmodiques (trimébutine, phloroglucinol). Les ralentisseurs du transit (lopéramide) et les antibiotiques étaient proscrits, à l'exception de la doxycycline (prophylaxie antipaludique réglementaire).

### *Recueil des données*

A l'inclusion (visite J0), après vérification du respect des critères d'inclusion et d'exclusion, recueil du consentement éclairé, l'investigateur de terrain complétait la fiche de suivi J0 (annexes). Il renseignait les paramètres cliniques initiaux (heure et date de la première selle liquide, nombre de selles, symptômes associés, prise de traitement au long cours ou pour l'épisode) et des données socio-administratives (date et heure d'inclusion, sexe, âge, régiment, compagnie, section, grade). Une fiche d'auto-suivi remplie quotidiennement par le patient permettait de recenser l'ensemble

des critères évalués (selles non moulées, selles liquides, douleur abdominales, vomissement, prise médicamenteuse). La réévaluation clinique s'effectuait lors d'une deuxième visite dédiée à 72 heures où l'investigateur validait la fiche d'auto-suivi, et déterminait la guérison définie par l'absence de selle anormale depuis au moins 12 heures. Une fiche de suivi J3 était alors complétée (nombre de selles liquides et molles, douleurs abdominales, observance, prise de médicaments hors protocole, guérison, décision médicale en cas d'échec).

Une ou plusieurs visites intermédiaires étaient possibles à la demande du patient en cas d'aggravation, d'apparition de nouvelle symptomatologie ou de demande de renseignements concernant l'étude. Elles étaient consignées dans le livret de suivi.

#### *Méthodes statistiques*

Avant toute analyse un score de propension était calculé par individu et les analyses étaient ajustées sur ce score.

#### Analyse du critère de jugement principal

Les courbes de survie (délai de guérison) étaient comparées par le test du Log Rank, avec un seuil de significativité à 5%. L'analyse était réalisée en intention de traiter.

#### Analyse des critères de jugements secondaires

Le taux de guérison à 72 heures était comparé à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup> avec un seuil de significativité à 5%. La répartition de la fréquence des selles utilisait un test non paramétrique de répartition de type Mann-Whitney avec un seuil à 5%. Le rôle du délai d'introduction du traitement et d'autres cofacteurs (fièvre initiale, prise antérieure de traitement avant inclusion, genre, grade, nausées, vomissements, douleurs abdominales, déshydratation) sur la guérison était analysé en analyse multivariée et univariée selon un modèle de Cox. Le nombre de selles liquide par bras de traitement était comparé à l'aide du t-test de Student. La fréquence et la durée des symptômes d'accompagnement (fièvre, vomissements, douleurs abdominales), la fréquence et le type d'effets indésirables, la fréquence de prise de traitement symptomatique et/ou adjuvant, la fréquence de recours à des consultations ou à l'hospitalisation étaient comparées entre les deux groupes par un t-test de Student.

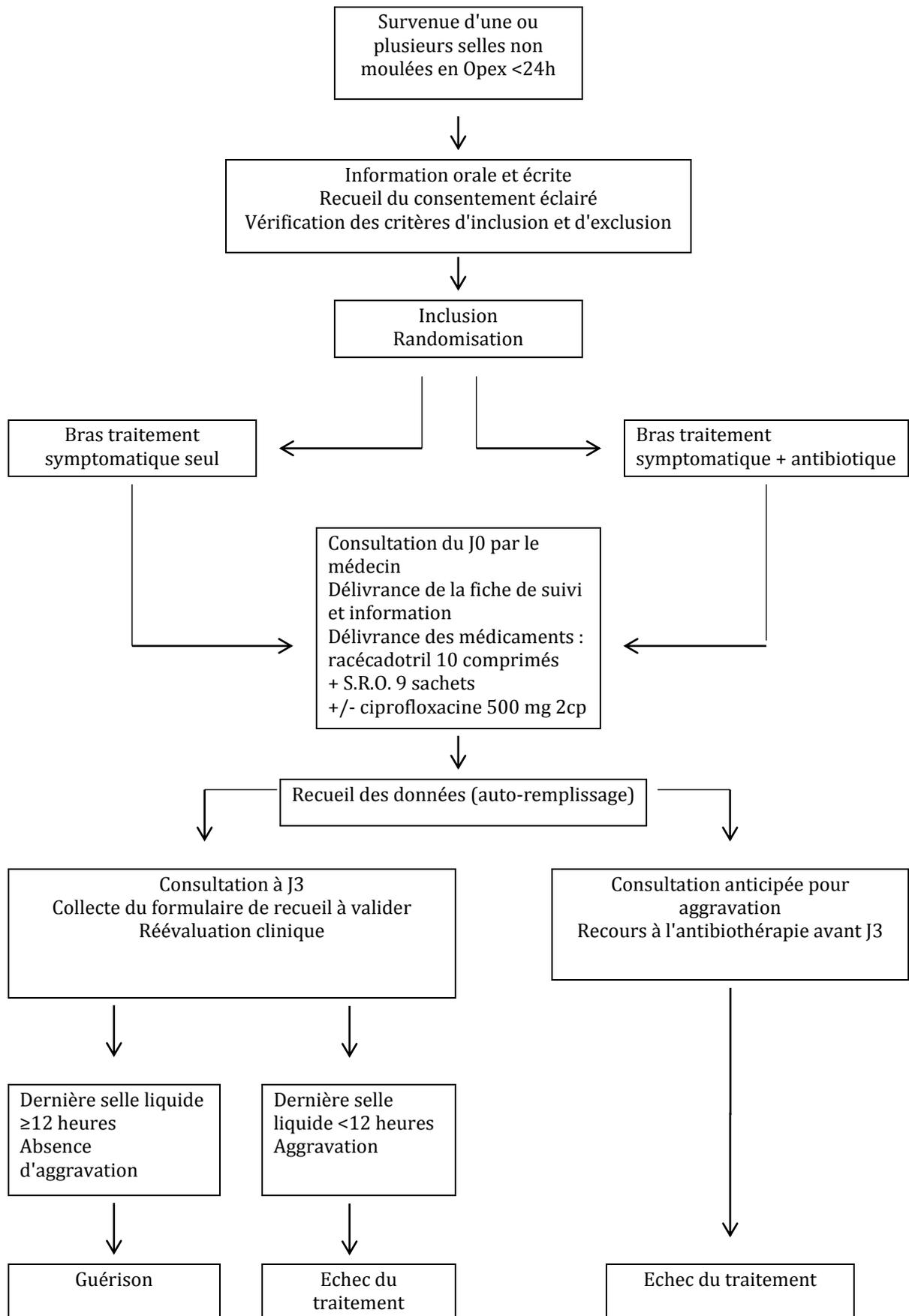
### *Ethique et gestion des données*

Le protocole a été soumis et a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée I. Les données recueillies étaient anonymisées. A l'inclusion, un numéro était alloué à chaque patient après randomisation. Afin d'assurer le suivi et la consultation à 72 heures, une table de correspondance des noms et des numéros attribués était conservée par le médecin responsable de l'antenne médicale sur chaque site d'étude (possible relance en cas de non consultation à la visite de J3). Les données étaient ensuite traitées en aveugle lors de la visite à J3 et de l'analyse statistique.

Les patients recevaient une première information orale à leur arrivée sur les théâtres d'opération extérieure (présentation PowerPoint). Lors de leur consultation pour une diarrhée aiguë, une nouvelle information écrite et orale était délivrée avant de recueillir un consentement écrit, consigné par les investigateurs de terrain. Les effets indésirables graves devaient être déclarés à l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et justifier une sortie de l'étude.

### *Lien d'intérêt*

Aucun des participants à la rédaction du protocole, à l'inclusion des patients, à l'analyse des résultats et à la rédaction du rapport de l'étude ne déclare avoir de conflit d'intérêt en lien avec le sujet d'étude. Les résultats et la discussion présentés n'impliquent pas la responsabilité du Service de Santé des Armées français.

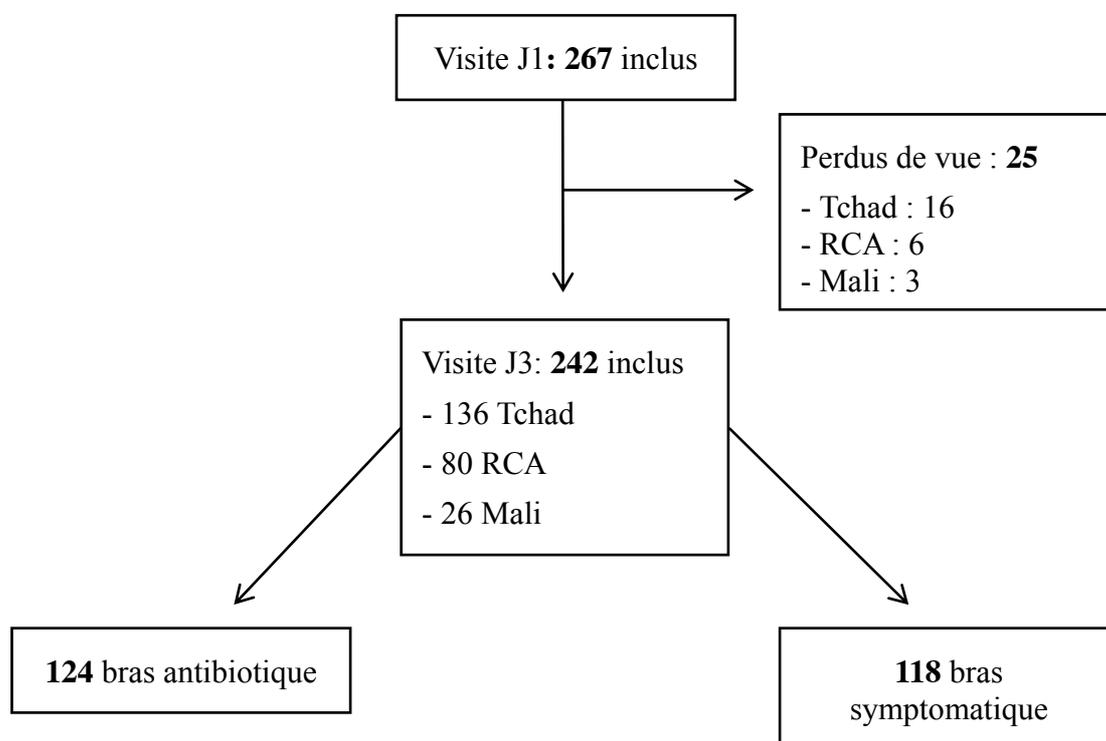


**Figure 1.** Schéma synthétique du déroulement de l'étude

## Résultats

### *Population d'étude*

Les résultats présentés sont issus de l'analyse intermédiaire un an après le début des inclusions. De mai 2015 à juin 2016, parmi les 267 patients inclus (contre 400 prévus dans le protocole), 242 patients se sont présentés à leur visite de réévaluation à 72 heures : 118 dans le bras du traitement symptomatique seul, 124 dans le bras du traitement antibiotique (9% de sortie d'étude) (Figure 2). La principale cause de perte de vue était le retour en métropole.



**Figure 2.** Diagramme de flux.

Les caractéristiques des patients inclus (âge, genre, théâtre d'inclusion, grade), et leurs symptômes étaient comparables entre les deux bras de traitement à l'inclusion (Tableau 1). *Stricto sensu*, 64% des 242 patients répondaient à la définition de la diarrhée du voyageur usuelle à leur inclusion (au moins trois selles de consistance anormale par 24 heures associées à au moins un autre symptôme) (2, 3). Le principal site d'inclusion était N'Djamena au Tchad avec 136 patients inclus (Figure 2). Parmi les patients de l'étude, deux personnels civils de la défense ont été inclus en raison de contraintes environnementales et géographiques similaires aux militaires en opération extérieure (comparables en tous points aux militaires ayant des postes administratifs).

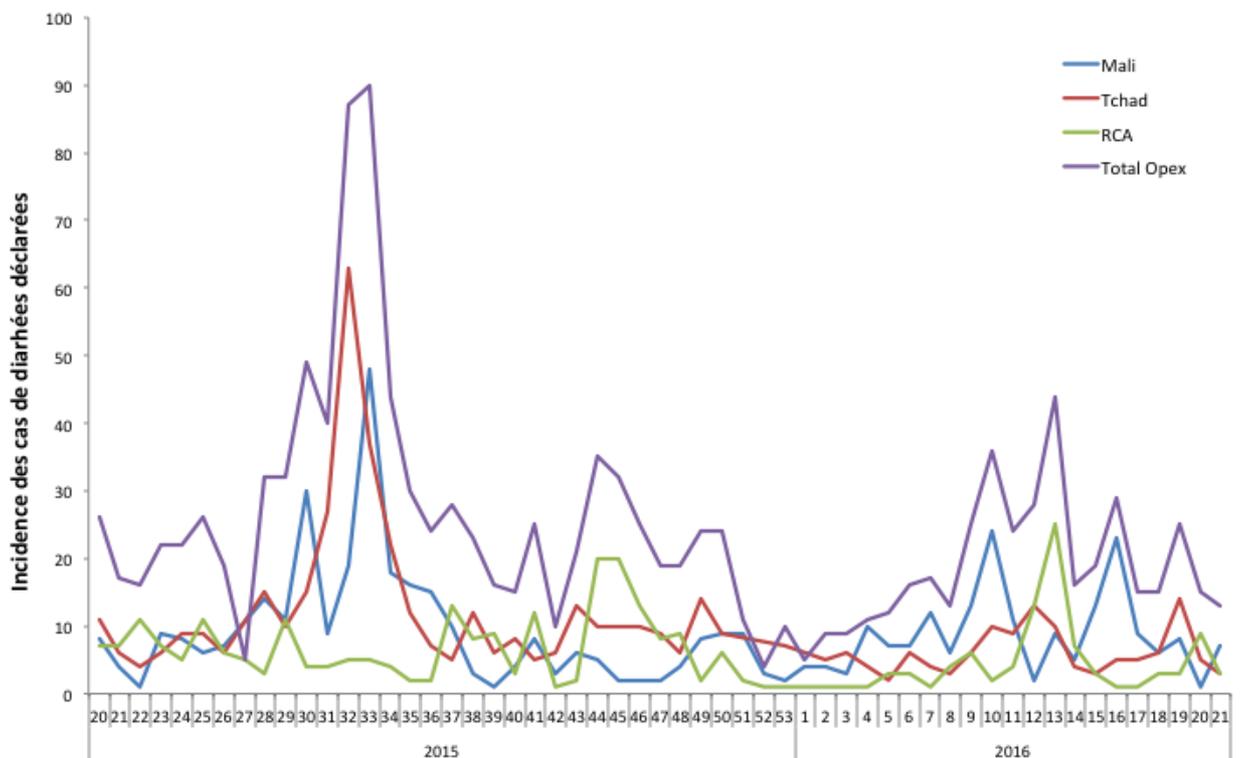
Les traitements utilisés avant inclusion, comparables entre les deux groupes, étaient le diosmectite (27 patients), métopimazine (8), paracétamol (2), AINS (2), esoméprazole (2), alginate de sodium (1), métoclopramide (1). Aucun patient n'avait bénéficié d'une antibiothérapie dans les 15 jours avant l'inclusion. Aucun patient n'avait bénéficié de probiotiques avant inclusion.

<b>Données socio-démographiques et cliniques</b>	<b>Antibiotique</b>	<b>Symptomatique</b>
<b>Effectif total</b>	139	128
<b>Sexe ratio H:F</b>	126:13	115:13
<b>Grade</b>		
Militaires du rang	47	44
Sous-officiers	68	51
Officiers	22	31
Civils de la Défense	2	
<b>Théâtre d'opération</b>		
Tchad	80	72
RCA	43	43
Mali	16	13
<b>Nombre de selles avant consultation</b>		
Moyenne	3,80	3,56
Extrêmes	[1-10]	[1-10]
≥3/24h	64%	65%
<b>Symptômes associés</b>		
Hyperthermie >38°5	11	9
Douleurs abdominales	112	100
Nausées	48	43
Vomissements	30	26
Déshydratation	10	7

*Tableau 1. Description de la population d'étude dans les 2 bras d'étude à l'inclusion (J1).*

### *Incidence de la diarrhée au cours de l'étude*

L'incidence total des diarrhées survenues outremer et en opérations extérieures, déclarée sur les réseaux de veilles (message épidémiologique hebdomadaire) sur la période d'étude était de 3 577 cas : 306 déclarés depuis la métropole, 875 depuis un séjour ou mission outremer et 2 396 en opération extérieure. L'incidence de survenue par théâtre d'opération extérieure de l'étude est représentée sur la figure 3. Le pic épidémique le plus important était retrouvé entre le 13 juillet et le 31 août 2015 (semaine 29 à 36), au décours de la période de relève survenant lors de la saison des pluies en Afrique subsaharienne.



**Figure 3.** Incidence de survenue des cas de diarrhée sur la période d'étude en fonction du temps (semaines calendaires 20 de l'année 2015 à la semaine 21 en 2016) : en opération extérieure (courbe violette), au Mali (bleue), au Tchad (rouge), en République Centrafricaine ou RCA (verte).

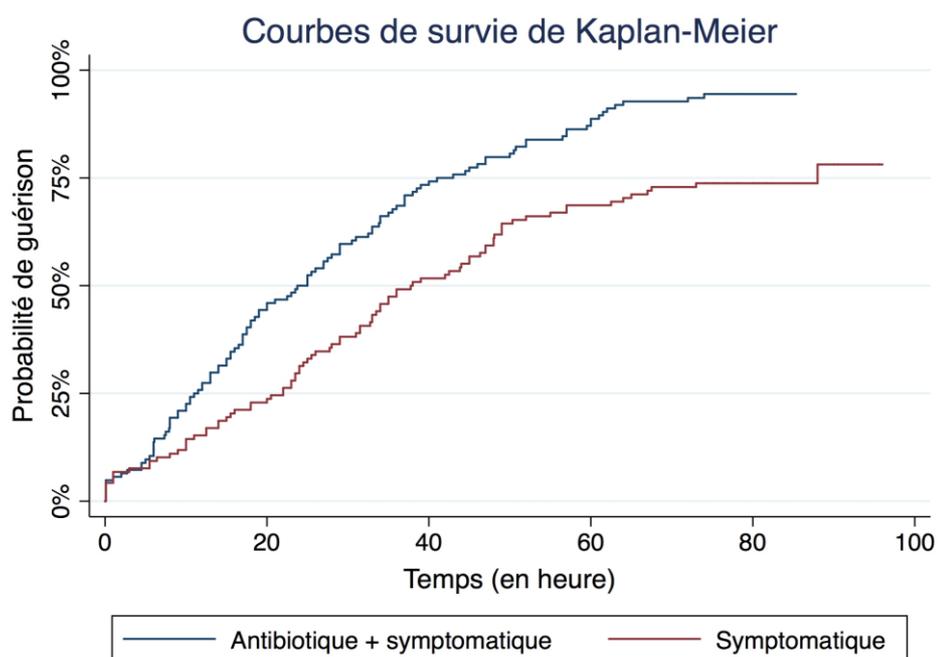
L'incidence de la diarrhée était plus importante au cours de la saison des pluies en République Centrafricaine (Tableau 2). Aucune inclusion n'a été effectuée au Mali en saison des pluies (contraintes opérationnelles).

Théâtre	Saison sèche	Saison des pluies	Total	
Tchad	71	65	136	
République centrafricaine	25	55	80	
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>120</b>	<b>216</b>	Chi <sup>2</sup> : p=0,003 Fisher : p=0,002

*Tableau 2. Saisonnalité de la diarrhée selon les sites d'inclusion. Aucune inclusion n'a eu lieu pendant la saison des pluies au Mali (exclusion de l'analyse).*

### Objectif principal

La durée d'évolution de la diarrhée entre les deux groupes de traitement a été comparée à l'aide d'une analyse de survie de Kaplan-Meier (Figure 4).



*Figure 4. Courbe de survie de Kaplan Meier : probabilité de guérison en fonction du temps dans les deux bras de traitement : antibiotique en bleu, symptomatique en rouge.*

La durée des épisodes de diarrhée a été censurée à 72 heures (date de fin de suivi) pour les non guéris. La réduction de la durée moyenne de l'épisode était de 13 heures et 59 minutes dans le bras du traitement antibiotique (gain de 30% sur la durée totale de l'épisode) (Tableau 3).

	<b>Antibiotique</b>	<b>Symptomatique</b>	
<b>Durée de la diarrhée</b>	28h57min [25h1min-32h52min]	42h56min [37h52min-48h]	p=0,0001
<b>Proportion de guérison à 72h</b>	117/124 (94,35%)	88/118 (74,58%)	OR= 5,7 IC95% [2,4-13,6] p<10 <sup>-3</sup>
<b>Nombre de selles liquides quotidiennes</b>	2,98 [2,28-3,66]	4,16 [3,28-5,05]	p=0,035 (T-test)

*Tableau 3. Comparaison de la durée de la diarrhée, proportion de guérison à 72 heures et nombre de selles liquides dans les deux bras de traitement.*

#### *Effets indésirables*

Aucun effet indésirable lié aux traitements n'était rapporté en cours d'étude.

#### *Objectifs secondaires*

La proportion de guérison à 72 heures était de 74,6% dans le groupe du traitement symptomatique contre 94,4% dans le groupe du traitement antibiotique ( $p < 10^{-3}$ , test du Chi-2) (Tableau 3).

Les patients du groupe antibiotiques présentaient en moyenne une selle liquide de moins par jour au cours du suivi que dans le bras symptomatique (Tableau 3). Les patients du bras antibiotiques avaient de 0 à 11 selles liquides par jour, contre 0 à 17 dans le bras symptomatique. Le nombre total de selles liquides présenté par chaque patient au cours de l'épisode était de 0 à 19 dans le bras antibiotique et de 0 à 24 dans le bras symptomatique. Le nombre de selles molles par jour variait de 0 à 9 selles molles par jour dans le bras antibiotique, et de 0 à 8 dans le bras symptomatique. Le nombre total de selles molles au cours de l'épisode variait de 0 à 9 dans le bras antibiotique contre 0 à 10 dans le bras symptomatique.

La mise sous traitement antibiotique moins de 6 heures après le début des symptômes, diminuait la durée de l'épisode de presque 10 heures (résultats à la limite statistique de la significativité, Tableau 4). Cette observation n'était pas significative

pour un délai de mise sous traitement de 12 heures ( $p=0,17$ ) malgré une tendance positive. Elle n'était pas retrouvée dans le groupe du traitement symptomatique (pour un délai de moins de 6 heures :  $HR=0,98$ ;  $p=0,93$ ; pour un délai de moins de 12 heures :  $HR=1,42$ ;  $p=0,192$ ).

<b>Délai de mise sous traitement antibiotique</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Durée de l'épisode (heures)</b>	<b>Hazard Ratio</b>
>6H	72	33h2min	<b>HR=1,45;</b>
≤6h	52	23h16min	<b>p=0,05;</b> <b>IC95% : [1-2,09]</b>
>12h	32	35h2min	<b>HR=1,36;</b>
≤12h	92	26h50min	<b>p=0,17;</b> <b>IC95% : [0,88-2,03]</b>

**Tableau 4.** Influence du délai de mise sous antibiothérapie sur la durée de l'épisode dans le bras antibiotique.

Les facteurs associés à une durée plus longue de la diarrhée étaient, en analyse univariée, la fièvre à l'inclusion ( $HR=0,61$ ;  $IC95\% : [0,41-0,89]$ ;  $p=0,012$ ; modèle de Cox) et la prise antérieure de traitement ( $HR=0,68$ ;  $IC 95\% : [0,52-0,90]$ ;  $p=0,008$ ; modèle de Cox). Ce résultat restait significatif en analyse multivariée : les hazard ratio étaient de 0,63 ( $p=0,021$ ) pour la fièvre et de 0,58 ( $p=0,011$ ) pour la prise de traitement antérieure à l'inclusion. Le genre, le grade, les vomissements et la déshydratation n'étaient pas statistiquement associés à la durée de l'épisode.

#### *Echecs de traitement*

Le traitement échouait à 72 heures chez 7 des 124 patients du groupe antibiotique contre 30 des 118 patients du groupe symptomatiques. Pour un des patients du groupe antibiotique, l'échec du traitement était dû à une amébose colique (mise en évidence d'*Entamoeba histolytica histolytica* sur un examen parasitologique des selles), protozoose non couverte par l'antibiothérapie délivrée. Les données n'étaient pas disponibles pour les autres patients.

### *Traitements associés autorisés et non autorisés*

Les traitements associés hors protocole autorisés délivrés ou consommés en automédication en cours d'étude étaient : phloroglucinol, diosmectite, paracétamol, métopimazine, métoclopramide, zinc et oméprazole. Aucun patient ne bénéficiait de probiotiques au cours de l'étude. Deux patients du bras traitement symptomatique ont nécessité une réhydratation intraveineuse devant des vomissements et/ou une déshydratation. Quatre patients (tous dans le bras traitement symptomatique) bénéficiaient de traitements hors protocole : pour trois d'entre eux du loperamide et un de la ciprofloxacine supplémentaire.

### **Discussion**

Cet essai confirme le bénéfice clinique significatif de l'adjonction d'une monodose précoce d'un gramme de ciprofloxacine au traitement symptomatique, au cours de la diarrhée aiguë non compliquée du militaire français déployé en opération extérieure en Afrique intertropicale. Cette antibiothérapie probabiliste minute apporte une réduction des symptômes (nombre total de selles moindre), une guérison clinique plus rapide de presque 14 heures et plus fréquente de 19,8%. Le bénéfice semble d'autant plus marqué que le traitement soit administré précocement (moins de 6 heures après le début des symptômes). Aucun effet indésirable du traitement n'est notifié en cours d'étude, en particulier aucun cas de tendinopathie achilléenne ou de photosensibilité malgré l'administration concomitante de la chimioprophylaxie antipaludique par doxycycline chez tous nos patients (3, 26). Le bénéfice clinique réel est vraisemblablement supérieur si l'on tient compte des contraintes méthodologiques favorisant le bras du traitement symptomatique. D'une part, la censure à 72 heures sous-estime la durée de l'épisode diarrhéique chez 25,4% des patients du bras du traitement symptomatique, malades à la fin du suivi, contre seulement 5,7% du bras antibiotique. D'autre part, l'analyse en intention de traiter favorise le bras traitement symptomatique, bras dans lequel ont été recensés les quatre écarts au protocole (dont une prise de ciprofloxacine). L'efficacité significative de cette antibiothérapie minute par ciprofloxacine sur le critère de jugement principal (courbe de survie) a fait décider l'interruption prématurée de l'essai clinique pour futilité.

Le principal avantage de cette antibiothérapie concerne le maintien opérationnel des troupes individuellement et collectivement. Conséquence de l'efficacité clinique, cette antibiothérapie réduit aussi les besoins en hydratation orale et parfois intraveineuse pour les militaires atteints de diarrhée. L'épargne de solutés d'hydratation indispensables pour une récupération rapide des malades constitue un bénéfice logistique connexe non négligeable, au vu de leur volume et de leur masse. L'hydratation de base recommandée d'un soldat en Afrique subsaharienne est de 3 à 6 litres par jour selon son activité physique. Ces besoins sont évidemment majorés pour compenser les pertes en cas de diarrhée. A titre indicatif, un militaire de 65 kilos avec une déshydratation de 8% sur diarrhée devrait bénéficier d'un apport hydrique compensatoire d'au moins 2,4 litres. Cette charge supplémentaire est une contrainte majeure pour les soldats et les personnels du service de santé en charge de la trousse sanitaire lors des manœuvres pédestres, d'autant que l'approvisionnement en solutés est parfois difficile du fait de la distance et de l'engagement armé. Le choix du combattant se portera en priorité vers son armement et son équipement, pour des raisons pragmatiques, au détriment de la réhydratation, malgré tout nécessaire à la prise en charge thérapeutique (25).

L'antibiothérapie est débattue bien qu'efficace au cours de la diarrhée du militaire et du voyageur, comme l'illustre la dernière revue Cochrane (27). En 2006, un groupe d'experts de l'armée américaine, a établi un consensus selon la méthode Delphi : 48% des experts s'accordaient pour prescrire une antibiothérapie au cours de la diarrhée du militaire, mais seulement 10% se prononcent en faveur d'un auto-traitement du combattant par antibiotique (28). En 2010, la même équipe a recommandé le traitement précoce et systématique de la diarrhée non invasive du militaire américain déployé outre-mer par antibiotique monodose (levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine ou azithromycine) (29). Pourtant, seule l'étude de Salam *et al.*, incluse dans la revue Cochrane, randomisée et contrôlée contre placebo, a été réalisée dans cette indication et avec les mêmes contraintes spécifiques, sur un effectif militaire restreint (les autres études de la revue Cochrane concernent des cohortes de voyageurs civils) (23, 27). Cet essai clinique monocentrique a été conduit par l'armée britannique en 1993 sur 83 soldats déployés à Belize, en Amérique centrale (23). Il montrait des résultats similaires aux nôtres et le bénéfice clinique d'une dose unique plus faible de ciprofloxacine (500 mg) administrée dès la première selle liquide en opération extérieure *versus* placebo (23). Le taux de guérison à 72 heures était de 98%

dans le groupe ciprofloxacine contre 81% dans le groupe placebo, avec une réduction de 50% du délai moyen entre la première et la dernière selle liquide, et du nombre moyen de selles liquides (respectivement 20,9 heures *versus* 50,4 et 5 selles *versus* 11,4). Notre étude confirme ces résultats, vingt ans plus tard, sur un continent différent. Une étude non contrôlée nommée TrEAT TD (Trial Evaluating Ambulatory Treatment of Travelers' Diarrhea) a été menée par l'armée américaine de 2012 à 2016 (résultats non encore publiés) (30). Avec un design complexe et un effectif attendu de 510 patients, elle a comparé différents régimes antibiotiques monodose (azithromycine, lévofloxacine, rifaximine), en association ou non avec le loperamide, dans le cadre de syndromes entéroinvasifs et cholériformes; il n'y avait aucun bras placebo ou traitement symptomatique dans cette étude.

Notre étude partage le même rationnel que l'étude de Salam *et al.* en termes de classe antibiotique. Notre essai contrôlé jouissait d'un effectif supérieur et de sa multicentricité (bien que volontairement limité à l'Afrique subsaharienne, zone de déploiement habituel du contingent français après la fin des missions en Afghanistan) (23). En l'état actuel, la classe des fluoroquinolones reste le choix de première intention du traitement probabiliste de la diarrhée en Afrique (3, 23, 27, 31, 32). Ces molécules sont choisies pour leur très bonne biodisponibilité par voie orale (33), une concentration fécale élevée, une forte bactéricidie et un spectre antibactérien couvrant la majorité des bactéries entéropathogènes circulantes en Afrique : *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli* mais aussi *Yersinia enterocolitica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas spp.*, *Vibrio cholerae* (34). En effet, en Afrique, 45 à 75% des épisodes diarrhéiques sont d'origine bactérienne, dus à *Escherichia coli* entérotoxigène (35%), *Salmonella spp.* (15%), *Shigella spp.* (<5% à 15%), *Escherichia coli* entéroinvasif (<5%), *Campylobacter spp.* (<5%) (3). Cette prédominance bactérienne chez le voyageur est confirmée par des méthodes de biologie moléculaire, retrouvant comme espèces dominantes *Shigella spp.* (24,2%), *Escherichia coli* entérotoxigène (23,2%, prépondérant en Afrique), *Escherichia coli* entéroaggrégatif (14,7%, prépondérant en Amérique) puis *Giardia* (13,7%, prépondérant en Asie) (35). Une seule étude non contrôlée utilisant des PCR ciblées contre les virus dans une collectivité de militaires restreinte retrouvait une prédominance de virus (16). Elle ne reflète pas l'épidémiologie globale de la diarrhée du militaire et du voyageur (17, 35, 36). Notre étude confirme de manière indirecte

cette épidémiologie du fait de l'efficacité de l'antibiothérapie malgré l'absence de documentation microbiologique.

Le taux de résistance aux fluoroquinolones des entérobactéries responsables de la diarrhée du voyageur (hors *Campylobacter spp.*) rapporté dans la littérature est inférieur à 5% (37-39). Parmi les entérobactéries, les espèces de *Campylobacter* représentent moins de 5% de la diarrhée en Afrique (3). Elles atteignent des taux de résistance régionale aux fluoroquinolones de l'ordre de 30% (40). La pertinence clinique de ces données microbiologiques est discutée (échecs cliniques plus rares que la prévalence de la résistance) (31, 32). Quels que soient l'étiologie et le taux d'antibiorésistance bactérienne de la diarrhée du militaire outre-mer, notre attitude pragmatique a démontré l'efficacité de cette antibiothérapie probabiliste monodose.

La posologie du traitement monodose par ciprofloxacine retenue était d'un gramme, contre 500 milligrammes dans l'étude *princeps* (23) pour plusieurs raisons. La monodose favorise l'observance pour une même dose délivrée ; elle est efficace et validée dans cette indication (antibiothérapie concentration et temps dépendante) (3, 20, 33, 34). Deuxièmement, l'utilisation de posologies plus élevées de ciprofloxacine prévient la sélection *in vitro* et *in vivo* d'entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones (33, 34, 41). Enfin, les fluoroquinolones sont soumises à un effet inoculum : leur bactéricidie est diminuée pour des concentrations bactériennes supérieures à  $10^8$ UFC/mL (33).

L'azithromycine, principale alternative au traitement de la diarrhée du voyageur en prise unique, est moins bien tolérée sur le plan digestif (32, 42). Elle est associée à un risque d'arythmie ventriculaire : la surmortalité par cause cardiovasculaire attribuée à l'azithromycine est de 245 cas pour un million de patients traités contre un excès d'effets indésirables cardiovasculaires (sans précision sur la mortalité) de 20 à 40 par million de patients traités par ciprofloxacine (43-45). Elle expose, comme la ciprofloxacine, à l'émergence d'antibiorésistance (46). Son efficacité semble moindre sur le nombre de selles liquides au cours des 24 premières heures de traitement (31). Enfin, cet antibiotique n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication (47), ni aux Etats-Unis (48), bien qu'il soit recommandé par des consensus d'experts dans cette indication (20, 32, 42).

Les principales réserves à la prescription d'une antibiothérapie au cours de la diarrhée du voyageur sont son impact sur le microbiote intestinal et l'émergence induite d'antibiorésistance (50). Cette pression de sélection exposerait à des infections

à bactéries multirésistantes (plaies balistiques, infections ostéoarticulaires) et/ou au risque de diffusion à l'entourage (militaire et/ou familial). Le séjour outre-mer expose nos militaires au portage d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases de spectre élargi (EBLSE), comme rapporté au décours des rapatriements aéroportés (51). L'impact écologique sur la flore intestinale de notre antibiothérapie n'a pas été évalué dans notre essai. Cette question est régulièrement étudiée dans le traitement de la diarrhée du voyageur (52-54). Une étude finlandaise récente incluant 430 voyageurs a identifié plusieurs facteurs associés à l'acquisition d'un portage d'EBLSE au retour d'un voyage à l'étranger (55). Le risque d'être porteur d'une EBLSE au décours d'un séjour outre-mer était majoré par la survenue d'une diarrhée en cours de séjour (AOR95%=31,0[2,7–358,1]; p=0,01), et l'administration d'une antibiothérapie pour une diarrhée (AOR95%=3,0[1,4–6,7]; p=0,01) (55). Une étude ultérieure par la même équipe chez 288 voyageurs atteints de diarrhée révélait que la co-administration de lopéramide (ralentisseur du transit) à une antibiothérapie majorait ce risque (56). Compte tenu de cet impact microbiologique, les auteurs recommandaient de traiter par antibiothérapie uniquement les cas de diarrhée sévères (55). L'impact microbiologique du traitement monodose par fluoroquinolones dans le cadre de la diarrhée du voyageur n'a pas encore été étudié. L'expérience issue du traitement monodose par fluoroquinolone lors de la prophylaxie peropératoire des infections urinaires post-résection transurétrale de prostate est éclairante (57). La délivrance d'une dose unique peropératoire de fluoroquinolones au cours des résections transurétrales de prostate augmente le portage rectal d'entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine de 30% (3/10) dans le groupe contrôle (pas d'antibioprophylaxie) à 90,3% (121/134) dans le groupe recevant une antibioprophyllaxie (p<0,001) (58). Leur résistance à la ceftriaxone était également majorée. L'impact écologique individuel d'une antibiothérapie courte pour une diarrhée aiguë du voyageur n'est donc *a priori* pas contestable. Néanmoins, une clairance naturelle de ces bactéries multirésistantes est observée un mois après le traitement de la diarrhée du militaire par ciprofloxacine (49). Les conséquences pathologiques et l'implication thérapeutique à l'échelon individuel restent à déterminer par des études dédiées.

En l'état actuel des connaissances, ces réserves théoriques ne sont pas suffisantes pour remettre en cause le bénéfice global apporté par la ciprofloxacine monodose dans la prise en charge spécifique de la diarrhée du militaire en opération extérieure. En situation de combat et en poste isolé, la diarrhée met en jeu le pronostic

vital et opérationnel de nos soldats, et justifie de déployer un arsenal thérapeutique optimal. En revanche, ces mêmes réserves ne nous permettent pas d'étendre cette attitude à la population générale. Chez le voyageur civil, la survenue d'une diarrhée minime à modérée (97% des cas de diarrhée) impacte en priorité la qualité de vie et est majoritairement d'évolution spontanément favorable (3).

Cette efficacité avérée au cours d'un premier épisode de diarrhée ne permet pas de définir une attitude en cas de diarrhée multiple ou d'exposition préalable aux antibiotiques. Au cours d'une opération extérieure plus de 60% des militaires présentent des épisodes multiple de diarrhée (de 2 à 8 épisodes) (4, 49). Cette donnée au cours de l'étude était malheureusement indisponible du fait de l'aveugle et de l'absence de recueil de cette donnée à l'inclusion. En cas d'exposition préalable aux fluoroquinolones il semblerait licite de proposer en alternative l'azithromycine en traitement monodose (contre-indication théorique d'utilisation probabiliste en cas d'exposition préalable dans les 6 mois) (20, 26, 32, 42). De même, la conduite à tenir en cas d'échec du traitement monodose nécessite d'être établie. Prescription d'examens parasitologiques des selles, coprocultures, recherche de *Clostridium difficile*? Nouvelle prescription de ciprofloxacine monodose ou pendant plusieurs jours? Changement de classe thérapeutique par l'azithromycine couvrant les *Campylobacter spp.* et la majorité des autres bactéries résistantes, et/ou le métronidazole à visée anti-protozoaire et contre *Clostridium difficile*?

Cet essai clinique est le premier essai randomisé de phase IV mené par le Service de Santé des Armées français sur des territoires outre-mer en conflit. Les contraintes spécifiques militaires financières, opérationnelles et hiérarchiques ainsi que le flou législatif et éthique ont rendu la mise en place de l'étude difficile. En cours d'étude les contraintes opérationnelles prévalent sur l'activité de recherche clinique (comme l'illustrent le site d'inclusion de Gao où les inclusions ont été suspendues plusieurs mois, ou l'échec d'ouverture d'un quatrième site d'étude au nord du Niger). Toutes ces difficultés ont pu être surmontées grâce à la collaboration de 58 médecins d'unité projetés outre-mer, les pharmaciens du Service de Santé des Armées, l'Hôpital d'Instruction des Armées Alphonse Laveran, le Centre Epidémiologique et de Santé Publique des Armées, les États-Majors de chaque théâtre d'opération. Le coût de cet essai est estimé à 4 500 euros (médicaments, impressions) et à 120 jours d'équivalent temps plein en opération extérieure correspondant aux 9 missions de mise en place, de

suivi et de clôture de l'étude réalisées par 3 médecins militaires dont un interne en formation. Malgré ces difficultés, l'étude a pu être menée à faible coût dans des contraintes opérationnelles, encourageant la réalisation d'études ultérieures sur des problématiques d'intérêt médico-militaire, en particulier afin de répondre aux inconnues et aux problématiques soulevées par notre étude.

## **Conclusion**

La diarrhée est à la fois un problème de santé publique dans les armées et une menace opérationnelle pour toutes les troupes déployées en Afrique. L'expérience du terrain montre régulièrement les limites des mesures préventives, difficilement appliquées lors de missions prolongées ou sous le feu.

Notre étude prouve le bénéfice curatif et symptomatique d'une antibiothérapie probabiliste minute précoce par un gramme de ciprofloxacine, sur la guérison clinique, la durée et l'intensité de la diarrhée non compliquée du militaire en opération en Afrique intertropicale. Elle permet aussi une épargne hydrique, donc logistique, et optimise le maintien opérationnel de nos soldats. Les modalités d'administration sont encore à discuter : délivrance au plus proche des combats ou en poste isolé; délégation de dispensation aux infirmiers, aux auxiliaires sanitaires voire auto-traitement en l'absence de médecin. Restent des inconnues : choix de l'antibiothérapie initiale en cas d'exposition préalable aux fluoroquinolones; conduite à tenir en cas d'échec; impact écologique individuel.

Cette première recherche clinique de terrain sur la diarrhée en opération extérieure devrait sans nul doute être suivie d'études complémentaires pour répondre électivement aux besoins sanitaires spécifiques de la population militaire.

## Références bibliographiques

1. CESP. Bulletin Epidémiologique des Armées. 2016.
2. Al-Abri SS, Beeching NJ, Nye FJ. Traveller's diarrhoea. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(6):349-60.
3. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313(1):71-80.
4. Marimoutou C, Pommier de Santi V, Attrait X, Ollivier L, Michel R, Boutin JM. Self-Reporting Compared to Prospective Surveillance to Evaluate the Incidence of Diarrhea Among French Army Personnel Deployed to N'djamena, Chad. *J Travel Med.* 2011;18(3):217-20.
5. Riddle MS, Sanders JW, Putnam SD, Tribble DR. Incidence, etiology, and impact of diarrhea among long-term travelers (US military and similar populations): a systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(5):891-900.
6. Sauvet F, Lebeau C, Foucher S, Flusain O, Jouanin JC, Debonne JM. Operational impact of health problems observed during a four-month military deployment in Ivory Coast. *Mil Med.* 2009;174(9):921-8.
7. Sanders JW, Putnam SD, Riddle MS, Tribble DR, Jobanputra NK, Jones JJ, *et al.* The epidemiology of self-reported diarrhea in operations Iraqi freedom and enduring freedom. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50(2):89-93.
8. Sanders JW, Putnam SD, Riddle MS, Tribble DR. Military importance of diarrhea: lessons from the Middle East. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(1):9-14.
9. Riddle MS, Tribble DR, Cachafiero SP, Putnam SD, Hooper TI. Development of a travelers' diarrhea vaccine for the military: how much is an ounce of prevention really worth? *Vaccine.* 2008;26(20):2490-502.
10. Rapp C, Aoun O, Ficko C, Andriamanantena D, Fleteau C. Infectious diseases related aeromedical evacuation of French soldiers in a level 4 military treatment facility: a ten year retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(4):355-9.
11. Riddle MS, Welsh M, Porter CK, Nieh C, Boyko EJ, Gackstetter G, *et al.* The Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome in the US Military: Findings from the Millennium Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):93-104.
12. Connor BA, Riddle MS. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2013;20(5):303-12.
13. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(10):1558-63.

14. Deyoung KH, Riddle MS, May L, Porter CK. A case-control study of incident rheumatological conditions following acute gastroenteritis during military deployment. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003801.
15. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1248-55.
16. Bourée P. Sprue tropicale. *Presse Med*. 2007;36(4).
17. Michel R, Demoncheaux JP, Creach MA, Rapp C, Simon F, Haus-Cheymol R, *et al*. Prevention of infectious diseases during military deployments: a review of the French armed forces strategy. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(4):330-40.
18. Connor P, Gutierrez RL. Update on military diarrhoea: current status and future plans. *J R Army Med Corps*. 2013;159(3):136-40.
19. Succo T, De Laval F, Sicard S, Belleoud D, Marimoutou C, Mayet A, *et al*. Do alcohol-based hand rubs reduce the incidence of acute diarrhea during military deployments? A prospective randomized trial. *Travel Med Infect Dis*. 2016.
20. France Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. BEH hors série. 2017.
21. Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(4):901-37.
22. Mercier J. Thèse de Médecine. Prise en charge des diarrhées aiguës infectieuses de l'adulte en unité au sein de l'armée française, état des pratiques professionnelles. 2012.
23. Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet*. 1994;344(8936):1537-9.
24. Publique HCdIS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013. 2013.
25. Giannella RA. Enteric infections: 50 years of progress. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1589-94.
26. Chidiac C, Spilf working group. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin. SPILF.). *Med Mal Infect*. 2015;45(9):348-73.
27. De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD002242.

28. Riddle MS, Tribble DR. Reaching a consensus on management practices and vaccine development targets for mitigation of infectious diarrhoea among deployed US military forces. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(2):266-74.
29. Hawk D, Tribble DR, Riddle MS. Clinical treatment of nondysentery travelers' diarrhea during deployment. *Military medicine.* 2010;175(3):140-6.
30. Riddle M. Trial Evaluating Ambulatory Treatment of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD). 2012.
31. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, *et al.* Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):536-41.
32. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, Mason C, Pitarangsi C, Baqar S, *et al.* Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):338-46.
33. Bryskier A. Fluoroquinolones (II). Usage en thérapeutique et tolérance. *Encycl Méd Chir.* 1999.
34. Bryskier A. Fluoroquinolones (I) Classification, propriétés physicochimiques, activité antibactérienne et pharmacocinétiques. *Encycl Méd Chir.* 1999.
35. Zboromyrska Y, Hurtado JC, Salvador P, Alvarez-Martinez MJ, Valls ME, Mas J, *et al.* Aetiology of traveller's diarrhoea: evaluation of a multiplex PCR tool to detect different enteropathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):O753-9.
36. Rha B, Lopman BA, Alcalá AN, Riddle MS, Porter CK. Incidence of Norovirus-Associated Medical Encounters among Active Duty United States Military Personnel and Their Dependents. *PloS one.* 2016;11(4):e0148505.
37. Tabo DA, Granier SA, Diguimbaye CD, Marault M, Brisabois A, Mama B, *et al.* Are Salmonella-Induced Gastroenteritis Neglected in Developing Countries? Feedback from Microbiological Investigations in N'Djamena Hospitals, Chad. *PloS one.* 2015;10(8):e0136153.
38. Pons MJ, Gomes C, Martinez-Puchol S, Ruiz L, Mensa L, Vila J, *et al.* Antimicrobial resistance in *Shigella* spp. causing traveller's diarrhoea (1995-2010): a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5):315-9.
39. Chattaway MA, Aboderin AO, Fashae K, Okoro CK, Opintan JA, Okeke IN. Fluoroquinolone-Resistant Enteric Bacteria in Sub-Saharan Africa: Clones, Implications and Research Needs. *Front Microbiol.* 2016;7:558.

40. Vlieghe ER, Jacobs JA, Van Esbroeck M, Koole O, Van Gompel A. Trends of norfloxacin and erythromycin resistance of *Campylobacter jejuni*/*Campylobacter coli* isolates recovered from international travelers, 1994 to 2006. *J Travel Med.* 2008;15(6):419-25.
41. Olofsson SK, Marcusson LL, Stromback A, Hughes D, Cars O. Dose-related selection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(4):795-801.
42. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-90.
43. Trifiro G, de Ridder M, Sultana J, Oteri A, Rijnbeek P, Pecchioli S, *et al.* Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia. *CMAJ.* 2017;189(15):E560-E8.
44. Inghammar M, Svanstrom H, Melbye M, Pasternak B, Hviid A. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ.* 2016;352:i843.
45. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: A risk perspective. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(11):1198-206.
46. Seidman JC, Johnson LB, Levens J, Mkocho H, Munoz B, Silbergeld EK, *et al.* Longitudinal Comparison of Antibiotic Resistance in Diarrheagenic and Non-pathogenic *Escherichia coli* from Young Tanzanian Children. *Front Microbiol.* 2016;7:1420.
47. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Zithromax - Avis du 21 octobre 2015. HAS. 2015.
48. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Drug Safety Communications. 2013.
49. Putnam SD, Sanders JW, Tribble DR, Rockabrand DR, Riddle MS, Rozmajzl PJ, *et al.* Posttreatment changes in *Escherichia coli* antimicrobial susceptibility rates among diarrheic patients treated with ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(6):2571-2.
50. Genton B, D'Acromont V. Evidence of efficacy is not enough to develop recommendations: antibiotics for treatment of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1520.
51. Janvier F, Delacour H, Tesse S, Larreche S, Sanmartin N, Ollat D, *et al.* Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria among soldiers at admission in a French military hospital after aeromedical evacuation from overseas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(10):1719-23.

52. Maher D, Harries AD. Travellers' diarrhoea and use of single-dose ciprofloxacin. *Lancet*. 1995;345(8946):382.
53. Connor MP, Green AD. Travellers' diarrhoea and use of single-dose ciprofloxacin. *Lancet*. 1995;345(8946):381-2.
54. Fiore DC. Travellers' diarrhoea and use of single-dose ciprofloxacin. *Lancet*. 1995;345(8946):381.
55. Kantele A, Laaveri T, Mero S, Vilkkman K, Pakkanen SH, Ollgren J, *et al*. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):837-46.
56. Kantele A, Mero S, Kirveskari J, Laaveri T. Increased Risk for ESBL-Producing Bacteria from Co-administration of Loperamide and Antimicrobial Drugs for Travelers' Diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(1):117-20.
57. Wolf JS, Jr., Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ, *et al*. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008;179(4):1379-90.
58. Siriboon S, Tiengrim S, Taweemongkongsup T, Thamlikitkul V, Chayakulkeeree M. Prevalence of antibiotic resistance in fecal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in Thailand. *Urol Int*. 2012;88(2):187-93.



27433

## Protocole TAMiDOpex

Nom

Prénom

## Formulaire de renseignements médicaux et administratifs

**Renseignements à l'inclusion (J0)**

N° anonymat :

Bras d'étude

 symptomatique antibiotique

Date d'inclusion (jj/mm/aaaa)

Heure :

Sexe :  féminin  masculinOPEX :  Tchad  RCAGrade :  MDR  Sous-officier  Officier

Régiment :

Compagnie :

**Histoire de la maladie**

Première selle liquide : Date (jj/mm/aaaa) :

Heure :

Nombres de selles avant consultation

Nausées  oui  non Vomissements  oui  non Douleurs abdominales  oui  nonPrise de traitement(s) depuis la première selle (dans le cadre de l'épisode actuel) :  oui  non

Préciser le traitement :

Tiorfan  oui  nonImodium / Arestal  oui  nonAntalgiques (paracetamol, spafon ...)  oui  nonAutre  oui  non

Si oui préciser :

Traitement(s) antérieur(s)

(hors Doxycycline et en cours au moment du début de la diarrhée)

 oui  non

Si oui préciser : 1 :

posologie : \_\_\_ / jours

2 :

posologie : \_\_\_ / jours

3 :

posologie : \_\_\_ / jours

4 :

posologie : \_\_\_ / jours

Examen clinique :

Deshydratation  oui  nonTempérature  ,  °C**Fin de la consultation J0, donner la fiche de suivi et noter sur la fiche de suivi J1 l'heure de prise des médicaments****Renseignements à la fin du suivi (J3)**

Date de la consultation : Date (jj/mm/aaaa) :

Heure :

Fiche de suivi rendue :  oui  non Sachet de médicament rendu :  oui  nonMédicaments non utilisés rendus :  oui  nonNombre de cp de Tiorfan Nombre de sachets de SHA 

Evolution à J3 :

 guérison\*  échec thérapeutique\*\*

Dernière selle liquide : Date (jj/mm/aaaa) :

Heure :

Si échec à J3, quelle a été la décision ?

 antibiothérapie hospitalisation rapatriement sanitaire autre :Prise de traitements hors protocole durant ces 3 jours :  oui  non

Si oui, les préciser dans la case commentaires des fiches de suivi de J1 à J3

\*\* un échec thérapeutique est défini à 72h par :

- persistance de la diarrhée
- ou l'aggravation de la diarrhée,
- ou l'apparition de nouveaux symptômes

\* guérison si dernière selle anormale &gt; à 12h

- sinon revoir le patient après 12h sans selle liquide/molle

**Visites hors protocole**

Visite 1 : Date (jj/mm/aaaa) :  /  /  Heure :  h  min

Motif :  aggravation  demande d'informations  refus de poursuivre  arrêt des symptômes  autre :

Décision à l'issu de la consultation :  arrêt de l'étude  antibiothérapie  hospitalisation  rapatriement sanitaire

autre :

Si arrêt de l'étude, motif :

Guérison à la date d'arrêt ?  oui  non

Fiche de suivi rendue :  oui  non Sachet de médicament rendu :  oui  non

Médicaments non utilisés rendus :  oui  non Nombre de cp de Tiorfan  Nombre de sachets de SHA

Visite 2 : Date (jj/mm/aaaa) :  /  /  Heure :  h  min

Motif :  aggravation  demande d'informations  refus de poursuivre  arrêt des symptômes

autre :

Décision à l'issu de la consultation :  arrêt de l'étude  antibiothérapie  hospitalisation  rapatriement sanitaire

autre :

Si arrêt de l'étude, motif :

Guérison à la date d'arrêt ?  oui  non

Fiche de suivi rendue :  oui  non Sachet de médicament rendu :  oui  non

Médicaments non utilisés rendus :  oui  non Nombre de cp de Tiorfan  Nombre de sachets de SHA

**FICHE DE SUIVI DES SYMPTOMES ET TRAITEMENTS  
PROTOCOLE TAMIDOPEX**

**Instructions pour le médecin :** Cette partie est à donner au patient et à récupérer à J3.  
A J1, l'investigateur doit faire noter l'heure de la prise de l'antibiotique (le cas échéant) et à J3 vérifier la complétude des données, puis signer et valider le remplissage avant de joindre cette fiche au dossier

**Instructions pour le patient :** Veuillez mettre une croix dans la case de l'heure où vous ressentez les signes listés dans le tableau. Cocher l'heure de prise des médicaments.

Heure de prise des 2 cachets d'antibiotique		Heure : <input type="text"/> h <input type="text"/> min	
Heure	0- 1- 2- 3- 4- 5- 6- 7- 8- 9- 10- 11- 12- 13- 14- 15- 16- 17- 18- 19- 20- 21- 22- 23- 24h	1h	2h
Selle liquide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selle molle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sang dans les selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiorfan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soluté de réhydratation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**J1**

**Commentaire(s) libre(s) : ( noter les médicaments et les signes non listés dans le tableau )**



Protocole TAMiDOpex

N° anonymat

1

Fiche validée le :

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Par,

Nom :

Prénom :

Signature :

Heure	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h	6-7h	7-8h	8-9h	9-10h	10-11h	11-12h	12-13h	13-14h	14-15h	15-16h	16-17h	17-18h	18-19h	19-20h	20-21h	21-22h	22-23h	23-24h	
Selle liquide																									
Selle molle																									
Sang dans les selles																									
Douleurs abdominales																									
Vomissement																									
Tiorfan																									
Soluté de réhydratation																									

J2

Heure	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h	6-7h	7-8h	8-9h	9-10h	10-11h	11-12h	12-13h	13-14h	14-15h	15-16h	16-17h	17-18h	18-19h	19-20h	20-21h	21-22h	22-23h	23-24h	
Selle liquide																									
Selle molle																									
Sang dans les selles																									
Douleurs abdominales																									
Vomissement																									
Tiorfan																									
Soluté de réhydratation																									

J3

Commentaire(s) libre(s) : ( noter les médicaments et les signes non listés dans le tableau )



# CHAÎNE DE SOUTIEN MÉDICAL EN OPÉRATION

## Rôle 1

ASSURER LA SURVIE DU BLESSÉ

## Rôle 2

LES " URGENCES " DU THÉÂTRE

## Rôle 3

HOSPITALISATION, ÉVACUATION

## Rôle 4

SOINS DANS UN HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES

ZONE DE CONTACT

POSTE MÉDICAL

GROUPEMENT MÉDICO-CHIRURGICAL

ANTENNE CHIRURGICALE

ÉVACUATION MÉDICALISÉE VERS LA FRANCE

HÔPITAL MÉDICO-CHIRURGICAL

Non déployé en 2016

FALCON

MORPHÉE

35 H

Durée moyenne entre le moment où le soldat est blessé et son arrivée en HIA

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## **Résumé :**

*Objectif :* Evaluer l'efficacité du traitement monodose par ciprofloxacine un gramme au cours de la diarrhée aiguë du militaire français en opération extérieure.

*Matériel et Méthode :* Notre essai thérapeutique de phase IV multicentrique, randomisé, contrôlé se déroulait de mai 2015 à juin 2016 sur les théâtres d'opération extérieure de Bangui, N'Djamena et Gao. Les militaires français présentant au moins une selle liquide depuis moins de 24 heures étaient randomisés en deux bras de traitement : bras symptomatique (racécadotril et des solutés de réhydratation orale); bras antibiotique (traitement symptomatique et ciprofloxacine un gramme monodose). La guérison était évaluée en aveugle à 72 heures.

*Résultats :* 242 patients étaient inclus dans l'analyse per protocole : 124 dans le bras antibiotique, 118 dans le bras symptomatique. La proportion de guérison à 72 heures était respectivement de 94,4% contre 74,6% (OR=5,7; IC95% [2,4-13,6],  $p < 10^{-3}$ ). La durée de la diarrhée était de 28h57min contre 42h56min ( $p = 10^{-4}$ ). Le nombre de selles liquides quotidiennes était de 3 contre 4 ( $p = 0,035$ ). L'antibiothérapie semblait d'autant plus efficace que délivrée précocement ( $\leq 6$ h après la première selle liquide). Aucun effet indésirable n'était recensé.

*Discussion :* L'antibiothérapie monodose par ciprofloxacine au cours de la diarrhée du soldat en opération extérieure prouve son efficacité curative et symptomatique, toute cause confondue. Elle pourrait contribuer au maintien opérationnel des troupes et à alléger les contraintes logistiques (épargne hydrique). Cette étude corrobore les données de la littérature, prouvant l'efficacité de l'antibiothérapie au cours de la diarrhée du voyageur et du militaire. Elle soulève des interrogations sur l'impact écologique potentiel d'une telle antibiothérapie, la conduite à tenir en cas d'épisodes multiples de diarrhée et d'exposition préalable aux fluoroquinolones.

*Conclusion :* Les limites des mesures préventives, le poids épidémiologique, opérationnel et logistique de la diarrhée du militaire rendent impératives la mise en place de contre-mesures curatives pragmatiques, telle que celle suggérée par notre étude. L'antibiothérapie minute proposée pourrait être délivrée au plus proche de la zone de contact (infirmiers, auxiliaires sanitaires voire auto-traitement) afin de limiter le retentissement de cette pathologie. Des études de terrain complémentaires, réalisables comme en atteste cette étude originale, devront répondre aux questions en suspens.

*Mots clefs :* diarrhée, opération extérieure, militaire, ciprofloxacine.