

Principes et pratiques du traitement ambulatoire de la "turista".

F. Castelli, A. Beltrame & G. Carosi

Clinique des Maladies infectieuses et tropicales (Directeur : Prof. G. Carosi), Université de Brescia, Italie.

Manuscrit n° 1977/SMV 2. 3ème Journébiennale de Médecine des voyages. Accepté le 17 octobre 1998.

Summary: Principles and Practice of Ambulatory Treatment of Traveller's Diarrhea.

Key-words:

Traveller's Diarrhea (TD, turista) is the most common health disturbance in travellers, affecting 20-50% of two-week travellers depending on their origin, destination and eating habits. The etiological agents most frequently isolated from the stools are enterotoxinogenic Escherichia coli (ETEC), Salmonella spp., Shigella spp., but the rate of isolation of Campylobacter spp. and non cholera vibrios is also high in Asia. Preventive measures in eating habits should in principle be able to curb the incidence of TD but compliance of travellers is usually poor. Antibiotic chemoprophylaxis has proved effective, but economic, safety and microbiological (drug resistance) considerations discourage its widespread use. Any treatment strategy should consider that TD is usually a self-limiting, benign illness in most travellers, even though infants, elderly people or persons with severe baseline diseases (heart diseases, diabetes, immunocompromised hosts, etc...) may sometimes suffer severe consequences. Adequate rehydration is the cornerstone of treatment and intestinal motility inhibitors may be used in adults (not in children) with severe diarrhea during the first 24 hours if the suspicion of invasive pathogen has been ruled out. Routine antibiotic treatment of TD is controversial, due to the benign nature of the syndrome and to the impossibility to ascertain its causative agent. It should be limited to severe and disabling cases. Among the many antibiotics tested, quinolones are now considered first-choice treatment worldwide, even though disturbing reports of the increasing prevalence of quinolone-resistant Campylobacter spp. from Asia have been recently published. Cotrimoxazole is efficient in Central America. The role of non absorbed antibiotics and probiotics is still to be fully elucidated.

*Traveller's diarrhea -
Treatment -
Oral rehydration -
Antibiotic - Probiotic -
Quinolone*

Résumé :

Mots-clés : Diarrhée du voyageur -

La diarrhée du voyageur (turista) est le trouble sanitaire le plus fréquent chez les voyageurs, et complice 20 à 50% des voyages de courte durée selon la provenance, la destination et les habitudes alimentaires des voyageurs. Les agents étiologiques le plus fréquemment retrouvés sont Escherichia coli entérotoxigène (ETEC), Salmonella spp., Shigella spp., mais le taux d'isolement du Campylobacter spp. et de vibrions non cholériques est aussi élevé en Asie. Des mesures alimentaires de prévention devraient en principe réduire l'incidence de la diarrhée, mais l'observance des voyageurs s'est révélée faible. La chimioprophylaxie antibiotique s'est révélée efficace, mais des facteurs économiques, microbiologiques (résistance) et de tolérance découragent son utilisation. Toute stratégie de traitement devrait considérer que la diarrhée du voyageur est généralement une maladie bénigne chez la plupart des voyageurs, même si les enfants, les personnes âgées ou souffrant de certaines pathologies de base (cardiopathie, diabète, immunodéficience, etc...) risquent parfois de sérieuses complications. Une réhydratation adéquate est à la base du traitement et les inhibiteurs du péristaltisme intestinal peuvent être utilisés pendant les premières 24 heures chez les adultes si la suspicion de pathogènes invasifs a été exclue. Un traitement antibiotique de routine des diarrhées du voyageur est discutable, étant donné la nature bénigne du syndrome et l'impossibilité d'en établir l'étiologie. Un tel traitement devrait être limité aux cas les plus sérieux. Parmi les antibiotiques testés, les quinolones sont considérées comme traitement de premier choix dans le monde entier, même si récemment l'augmentation de la prévalence des souches de Campylobacter spp. résistantes aux quinolones en Asie a été signalée. Le cotrimoxazole est efficace en Amérique Centrale. Le rôle des antibiotiques non adsorbés et des probiotiques reste à élucider.

*Traitement -
Réhydratation par voie orale -
Antibiotique - Probiote -
Quinolone*

Etiologie et aspects cliniques de la diarrhée du voyageur

La diarrhée du voyageur ("turista") constitue sans aucun doute l'épisode pathologique le plus fréquent chez le voyageur occidental. Son incidence varie de 20 % à 56 % selon la destination et les autres caractéristiques du voyage (2). Le syndrome est surtout causé par la colonisation intes-

tinale d'entéropathogènes face auxquels le voyageur est immunologiquement dépourvu de défenses spécifiques. Parmi ceux-ci, *E. coli* entérotoxigène (ETEC), *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* et *Campylobacter jejuni* (25) revêtent une importance épidémiologique particulière.

L'introduction de ces entéropathogènes a généralement lieu par ingestion d'aliments contaminés et l'adoption de précautions d'hygiène alimentaire adéquates représente théori-

quement une mesure de prévention efficace du syndrome (14), bien que l'ubiquité des pathogènes responsables du syndrome et l'existence de causes non infectieuses puissent rendre inefficace même le respect le plus strict des normes alimentaires (16).

La diarrhée du voyageur, dont le pic d'incidence a généralement lieu au troisième jour de séjour à l'étranger, suit usuellement un cours bénin, qui se limite à 3-5 jours en l'absence de traitement. Le début est aigu, avec l'émission de fréquentes selles liquides accompagnées de crampes abdominales et parfois de nausées et de vomissements (13). Cependant, le déséquilibre hydro-électrolytique peut avoir des conséquences sérieuses chez les voyageurs d'un âge avancé (surtout s'ils sont diabétiques ou s'ils souffrent de cardiopathie) ou chez les jeunes enfants (déshydratation).

Mécanismes pathogéniques de la diarrhée du voyageur

Les mécanismes par lesquels les germes entéropathogènes provoquent la diarrhée du voyageur sont variés et souvent coexistants. On peut les résumer ainsi (3) :

- **adhésion** - L'adhésion du germe à la surface du lumen intestinal peut avoir lieu par la présence de pilis ou de fimbriae (ETEC) ou par l'expression d'un facteur d'adhésion (comme dans le cas de *E. coli* entéropathogène, EPEC). L'adhésion bactérienne est un moment pathogénique essentiel pour l'apparition du syndrome ;
- **invasion et multiplication intracellulaire** - Quelques bactéries (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter*, *E. coli* entéroinvasif, EIEC) peuvent autoinduire leur propre phagocytose dans les cellules intestinales, à l'intérieur desquelles elles se multiplient en provoquant, à la fin, la mort cellulaire (diarrhée invasive) ;
- **production d'entérotoxines** - Ces toxines, qui peuvent stimuler la sécrétion inappropriée de solutés et d'eau, sont typiquement produites par *Vibrio cholerae*, rarement en cause comme agent de la diarrhée du voyageur, et par ETEC qui, au contraire, revêt un rôle important dans le déterminisme du syndrome (diarrhée sécrétoire).

Le traitement de la diarrhée du voyageur

En absence d'un diagnostic bactériologique de certitude, le traitement rationnel de la diarrhée du voyageur doit se fonder sur la connaissance des caractéristiques épidémiologiques et étiopathogéniques mentionnées ci-dessus.

Même si le diagnostic étiologique de certitude est impossible sur une base clinique, les caractéristiques du syndrome peuvent néanmoins diriger la thérapie de la diarrhée (figure 1).

Le traitement repose sur quatre points fondamentaux :

- **réhydratation** - La réhydratation, de préférence précoce et par voie orale, représente le pivot de la gestion clinique du patient qui souffre de diarrhée et vise à la prévention des graves conséquences cliniques de la possible déshydratation (surtout chez les enfants ou chez le patient âgé), même si son emploi ne réduit pas la fréquence et la durée de la symptomatologie. Elle se fonde sur la capacité intestinale à absorber du sodium (et par conséquent de l'eau) en association avec du glucose, même en cours de diarrhée. De nombreuses solutions du commerce peuvent offrir un apport hydrosalin équilibré sur la base de la formule d'origine mise au point par l'Organisation mondiale de la santé. Toutefois, même en l'absence de produits com-

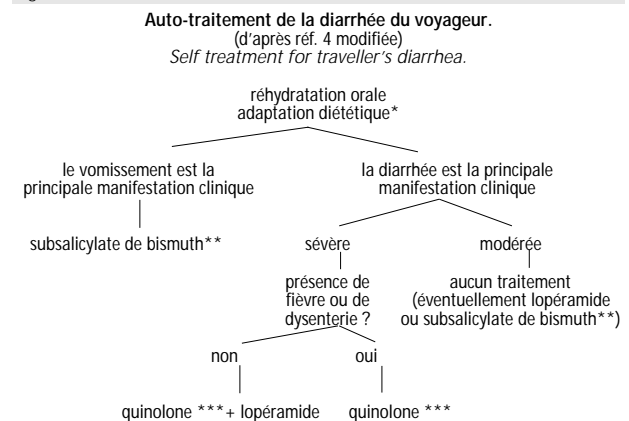
merciaux, l'apport de solutions qui comprennent des jus de fruit (glucose, potassium) et du sel (crackers) constitue une alternative acceptable. Malheureusement, cette stratégie thérapeutique, qui a contribué à sauver des millions d'enfants dans les pays en voie de développement, n'est souvent pas prise en considération par le voyageur : dans une récente étude, on signale que seulement 4,8 % des voyageurs européens symptomatiques avaient augmenté leur propre apport de liquide en cours de diarrhée (18) !

- **Réduction de la motilité ou de la sécrétion intestinale** - L'emploi de dérivés opiacés au cours de la diarrhée du voyageur a permis d'obtenir une réduction essentielle de la durée et de la fréquence des selles diarrhéiques (jusqu'à 80 %) (28), soit en monothérapie (18), soit en association avec la thérapie antibiotique (10, 22), même si un tel avantage se limite aux premières 24 heures dans quelques études. L'emploi de médicaments inhibiteurs de la motilité intestinale est évidemment contre-indiqué dans tous les cas suspects de diarrhée invasive, qui se traduit cliniquement par une dysenterie avec présence de sang et mucus dans les selles, à cause du risque de favoriser la rétention du pathogène et la diffusion de l'infection. Par analogie, en considérant l'incidence accrue des effets neurotoxiques et de paralysie intestinale, l'emploi de la loperamide est contre-indiqué (interdit en France) en pédiatrie (21). L'emploi de subsalicylate de bismuth**, qui possède une action absorbante rapide, est mal commode (quatre prises quotidiennes) et d'une efficacité limitée (5). En cours de diarrhée aqueuse, les agents inhibiteurs de la sécrétion, mais dépourvus d'activité inhibitrice de la mobilité intestinale, peuvent jouer un rôle. Parmi ceux-ci, l'inhibiteur sélectif de la calmoduline zaldaride maléate a été utilisé avec des résultats satisfaisants (24).

- **L'antibiothérapie** - Etant donné la nature essentiellement bénigne de la diarrhée du voyageur, l'emploi du traitement antibiotique chez le sujet jeune et sain est controversé et refusé en routine par la plupart des auteurs. Toutefois, la prédominance de l'origine bactérienne de la diarrhée du voyageur justifie l'emploi d'un antibiotique qui permet d'obtenir la réduction de la durée de l'épisode de diarrhée de 60-90 heures à 20-30 heures (12). En accord avec DU PONT & ERICSSON (5), la thérapie antimicrobienne devrait être réservée aux situations suivantes :

- plus de 3 selles liquides par jour
- présence de douleurs abdominales, fièvre et/ou dysenterie
- symptomatologie récidivante lorsque le remède symptomatique est suspendu.

Figure 1.



* Le régime doit apporter des calories sous forme de céréales bouillies qui contiennent de l'amidon. On peut aussi utiliser des bananes, des soupes et des végétaux bouillis.

** Le subsalicylate de bismuth n'étant pas commercialisé en France, les adsorbants (diosmectite) et les anti-sécrétoires peuvent être utilisés à titre de traitement symptomatique

*** Dans les régions intérieures du Mexique, on peut utiliser le cotrimoxazole.

En outre, l'orientation prédominante est d'administrer un traitement antibiotique aux sujets qui, par leur condition (âge, cardiopathie, diabète, etc...), sont plus prédisposés aux complications liées au déséquilibre hydro-électrolytique ou qui ne peuvent pas attendre la disparition naturelle de la symptomatologie.

Dans tous les cas, la thérapie antibiotique ne pourra pas être fondée sur des données microbiologiques et devra donc être le plus possible guidée par la connaissance épidémiologique des pathogènes prédominants dans la région, même si, dans chaque destination, aucun agent bactérien n'est responsable de plus de 40 % des cas de diarrhée (12).

Les agents antimicrobiens sont nombreux et ont démontré une bonne efficacité dans le traitement de la diarrhée du voyageur. Rappelons le cotrimazole, la doxycycline et surtout les fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, fléroxacine, etc.) qui peuvent réduire de façon significative la durée de la diarrhée.

Malheureusement, l'efficacité du cotrimoxazole est en train de diminuer dans de nombreuses régions du monde (19) et son emploi peut provoquer des effets indésirables de nature allergique, même s'il reste un remède à efficacité sûre dans les régions centrales du Mexique (1). Par analogie, l'emploi de la doxycycline, parfois responsable de cas de photosensibilisation, n'est pas recommandé de nos jours à cause de sa rapide induction de résistances.

Les fluoroquinolones représentent aujourd'hui les remèdes les plus utilisées au cours de la diarrhée du voyageur même s'ils prolongent parfois l'excrétion fécale de *Salmonella spp.* (20) (dont la part est généralement inférieure à 10 % dans de nombreuses régions du monde). Bien que l'on ait signalé une rapide augmentation de la prédominance des souches de *Campylobacter spp.* résistants, surtout dans le Sud-est asiatique (27), cela limite leur emploi dans le futur. Dans ces régions, l'emploi alternatif d'azithromycine (500 mg/jour pendant 3 jours) peut se révéler efficace (15).

Les antibiotiques étaient généralement utilisés en cycles de 3 à 5 jours (7) avec des risques de complications et de sous-dosage pharmacologique. Plus récemment, la démonstration de l'efficacité thérapeutique de la ciprofloxacine, de la fléroxacine et de l'ofloxacine en monodoses a ouvert d'intéressantes perspectives, y compris en termes d'économie sanitaire (10, 23, 26).

Afin d'éviter des effets indésirables possibles connexes avec l'emploi de remèdes systémiques, on a proposé l'emploi d'antibiotiques locaux non absorbables qui possèdent, en outre, l'avantage de pouvoir être administrés, même pendant la grossesse ou chez les enfants. Parmi ceux-ci, il faut rappeler la bicozamycine (11), l'aztreonam (6) et, plus récemment, la rifaximine dont l'efficacité s'est révélée égale à celle du cotrimoxazole dans le traitement de la diarrhée du voyageur au Mexique (8).

- **Traitement avec probiotés** - La justification de l'emploi de probiotés au cours d'une diarrhée est complexe : production de substances microbicides ou qui modifient les sites réceptifs, compétition avec les éléments nutritifs et sites d'adhésion, stimulation du système immunitaire.

Parmi les agents bio-thérapeutiques étudiés plus en détail dans cette indication, il faut rappeler *S. boulardii*, *E. faecium* SF68 et, plus récemment, *L. casei* GG qui possède d'excellentes caractéristiques d'adhésion épithéliale et de résistance dans un milieu acide.

Leur efficacité thérapeutique est encore actuellement controversée, même si l'ensemble des données disponibles (obtenues à partir des études réalisées) montre une nette efficacité

dans la réduction de la durée des symptômes et la fréquence des selles (9). Toutefois, leur sûreté chez les sujets immuno-déficients doit être encore démontrée et la possibilité de transfert de plasmides codant la résistance aux antibiotiques nécessite la réalisation d'autres études (17). A ce jour, par conséquent, leur emploi dans le traitement de routine de la diarrhée du voyageur n'est pas encore conseillé.

Conclusions

Même s'il existe un accord unanime sur la nécessité de toujours procéder à une réhydratation orale soignée, le traitement pharmacologique optimal pour la diarrhée du voyageur fait encore l'objet de controverses en raison de la bénignité habituelle du syndrome.

D'après les connaissances actuelles, l'emploi d'un cycle court (ou d'une monodose) d'une quinolone en association ou non avec la loperamide (qui se limite aux premières 24 heures) représente probablement le meilleur traitement des cas de diarrhée prolongée ou accompagnés de douleurs abdominales et/ou de fièvre chez l'adulte. L'emploi de la loperamide est au contraire à proscrire chez l'enfant et en cas de dysenterie.

Au contraire, les épisodes de gravité modérée ne nécessitent probablement pas de traitement antibiotique.

L'emploi d'antibiotiques topiques, tel que la rifaximine, semble prometteur pour le futur. Quant à l'utilisation d'agents biothérapeutiques, elle reste en attente de confirmations expérimentales ultérieures.

Références bibliographiques

- BANDRES JC, MATHEWSON JJ, ERICSSON CD & DUPONT HL - Trimethoprim/Sulphamethoxazole remains active against enterotoxigenic *E.coli* and *Shigella spp* in Guadalajara, Mexico. *Amer J Med Sci*, 1992, **303**, 289-291.
- CASTELLI F & CAROSI G - Epidemiology of Travellers' Diarrhea. *Chemotherapy*, 1995, **41** (suppl. 1), 20-32.
- CHENEY CP & WONG RKH - Acute infectious diarrhea. *Med Clin North America*, 1993, **77**, 1169-1196.
- DUPONT HL & the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology - Guidelines on Acute Infectious Diarrhea in Adults. *Am J Gastroenterol*, 1997, **92**, 1962-1975.
- DUPONT HL & ERICSSON CD - Prevention and treatment of traveller's diarrhea. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1821-1826.
- DUPONT H, ERICSSON CD, MATHEWSON JJ, DE LA CABADA FJ & CONRAD DA - Oral aztreonam, a poorly absorbed yet effective therapy for bacterial diarrhea in US travellers to Mexico. *JAMA*, 1992, **267**, 1932-1935.
- DUPONT HL, ERICSSON CD, MATHEWSON JJ & DUPONT MW - Five versus three days of ofloxacin therapy for traveller's diarrhea: a placebo controlled study. *Antimicrob. Agents Chemother*, 1992, **36**, 87-90.
- DUPONT HL, ERICSSON CD, MATHEWSON JJ, PALAZZINI E, DUPONT MW & DE LA CABADA FJ - Rifaximin. A non adsorbed antimicrobial in the therapy of traveller's diarrhea in Guadalajara, Mexico. IV International Conference on Travel Medicine, Genève, 24-27 mars 1997, abs 208.
- ELMER GW, SURAWICZ CM & McFARLAND LV - Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA*, 1996, **275**, 870-876.
- ERICSSON CD, DUPONT HL & MATHEWSON JJ - Single dose ofloxacin plus loperamide compared with single dose or three days of ofloxacin in the treatment of traveller's diarrhea. *J Trav Med*, 1997, **4**, 3-7.
- ERICSSON CD, DUPONT HL, SULLIVAN P, GALINDO E, EVANS DG & EVANS DJ - Bicozamycin, a poorly absorbable antibiotic, effectively treats diarrhea. *Ann Intern Med*, 1983, **98**, 20-25.

12. FARTHING MJG, DU PONT HL, GUANDALINI GT, KEUSCH GT & STEFFEN R - Treatment and Prevention of Traveller's Diarrhea. *Gastroenterol Int*, 1992, **5**, 162-175.
13. KATELARI PH & FARTHING MJG - Traveller's Diarrhea: Clinical Presentation and Prognosis. *Chemotherapy*, 1995, **41** (suppl. 1), 40-47.
14. KOZICKI M, STEFFEN R & SCHAR M - Boil it, peel it, cook it or forget it! Does this rule prevent traveller's diarrhea? *Int J Epidemiol*, 1985, **14**, 169-172.
15. KUSCHNER RA, TROFA A, THOMAS RJ, HOGE CW, PITARANGSI C *et al.* - Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter enteritis* in travellers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Inf Dis*, 1995, **21**, 536-541.
16. MATTILA L, SIITINONEN A, KYRONSEPPA H, SIMULA I & PELTOLA H - Risk behaviour for traveller's diarrhea among Finnish travellers. *J Trav Med*, 1995, **2**, 77-84.
17. McCONNELL MA, MERCER AA & TANNOCK GW - Transfer of plasmid pAMB1 between members of the normal microflora inhabiting the murine digestive tract and modification of the plasmid in *Lactobacillus reuteri* host. *Microbiol Ecol Health Dis*, 1991, **4**, 343-355.
18. MEURIS B - Observational study of Traveller's Diarrhea. *J Trav Med*, 1995, **2**, 11-15.
19. MURRAY B - Resistance of *Shigella*, *Salmonella* and other selected enteric pathogens. *Rev Inf Dis*, 1986, **8** (suppl. 2), S172-181.
20. NEILL MA, OPAL SM, HEELAN J, GIUSTI R, CASSIDY JE *et al.* - Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during an outbreak in health care workers. *Ann Int Med*, 1991, **114**, 195-199.
21. OMS - *The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children*. OMS, Genève, 1990.
22. PETRUCCCELLI BP, MURPHY GS, SANCHEZ JL, WALZ S, DE FRAITAS R *et al.* - Treatment of Traveller's Diarrhea with ciprofloxacin and Loperamide. *J Inf Dis*, 1992, **165**, 557-560.
23. SALAM I, KATELARI S, LEIGHSMITH S & FARTHING MJG - Randomized trial of single-dose ciprofloxacin for traveller's diarrhea. *Lancet*, 1994, **344**, 1537-1539.
24. SILBERSHMIDT G, SCHICK MT, STEFFEN R, KILPATRICK ME, MURPHY JR *et al.* - Treatment of traveller's diarrhea, zaldaride compared with loperamide and placebo. *Eur J Gastroenterol*, 1995, **7**, 871-875.
25. STEFFEN R - Epidemiologic studies of traveller's diarrhea, severe gastrointestinal infections, and cholera. *Rev Inf Dis*, 1986, **8** (suppl. 2), S122-130.
26. STEFFEN R, JORI J, DU PONT HL, MATHEWSON JJ & STUCHLER D - Treatment of traveller's diarrhea with fleroxacin: a case-study. *J Antimicrob Chemother*, 1993, **31**, 767-776.
27. TAYLOR DN - Quinolones as chemoprophylactic agents for traveller's diarrhea. *J Trav Med*, 1994, **1**, 119-121.
28. VAN LOON FP, BENNISH ML, SPEELMAN P & BUTLES C - Double blind trial of loperamide for treating acute watery diarrhea in expatriates in Bangladesh. *Gut*, 1989, **30**, 492-495.