



# Un traitement précoce par ciprofloxacine dose unique diminue la durée de la diarrhée chez les militaires français déployés en opération extérieure en Afrique intertropicale

E. Le Dault, S. Sicard, A. Mayet, J. Desplans, F. Simon, T. Coton, C. Marimoutou



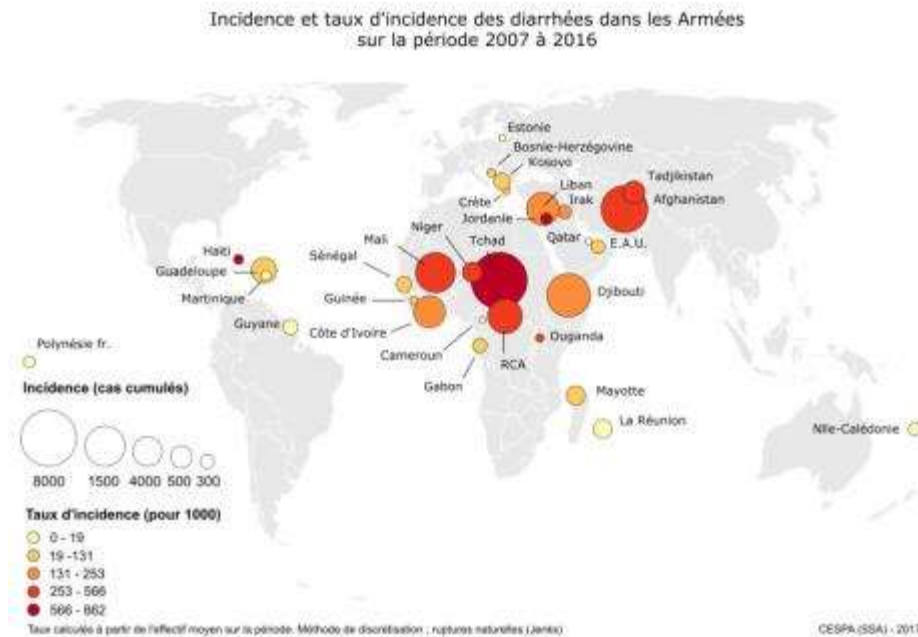
*Votre vie, notre combat*



*Mari transve mare, pro patria et humanitate, hominibus semper prodesse*

# Diarrhées en opérations extérieures : un défi

- **Diarrhée du militaire = fréquent**
- **Contraintes spécifiques**
- **Impact individuel :**
  - Risque vital
  - Incapacité  $\approx$  2-4j
  - Complications chroniques : TFI, arthrites...
- **Retentissement collectif :**
  - Inaptitude opérationnelle
  - Contraintes logistiques (eau, EVASAN)
  - Coût : 72\$ à 13 917\$



# Une indispensable réponse technique

- **“To have the guts to fight”**
- **Pas de recommandations spécifiques militaires**
  - Traitement recommandé si diarrhée entéroinvasive OU cholériforme sévère OU cholériforme persistante à 24h
  - Fr : FQ 3-5j ou azithromycine DU
  - US : FQ 1-3j ou azithromycine DU ou rifaximine 3j
- **L’expérience des armées françaises**
  - Insuffisance et/ou inefficacité des moyens préventifs (SHA)
  - EPP 2012 : pratiques thérapeutiques hétérogènes (ATB/molécule/durée)

# Objectif

- **TAMiDOpEx** : Traitement Antibiotique Minute de la Diarrhée du militaire déployé en **Opération Extérieure**, essai phase IV, multicentrique, prospectif, contrôlé, randomisé, ouvert
- **Objectif** : Evaluer l'efficacité de la **ciprofloxacine monodose 1000mg** dans la prise en charge précoce de la **diarrhée non entéro-invasive minime et modérée du militaire en OPEX**

# Matériel et méthode

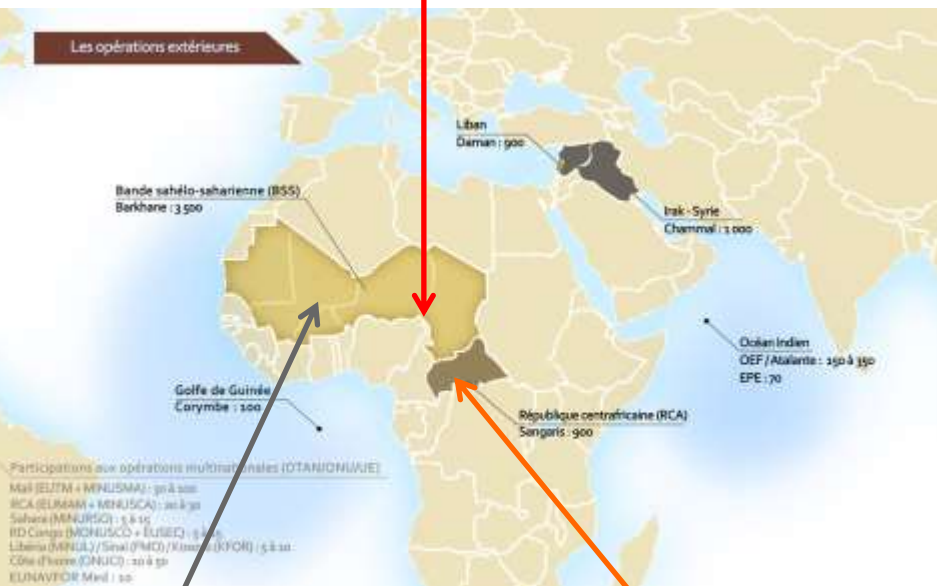
- **Lieu et durée d'étude**
  - Mai 2015 à juin 2016
  - RCA (Bangui), Tchad (N'Djamena), Mali (Gao)
- **Critères d'inclusion**
  - $\geq 18$  ans
  - OpEx
  - Diarrhée :  $\geq$  une selle liquide depuis moins de 24h
- **Critères d'exclusion**
  - Antibiothérapie dans la semaine précédant l'épisode
  - $>10$  selles/j
  - Syndrome entéro-invasif, déshydratation sévère, choc

# Matériel et méthode

- **Randomisation aléatoire (bloc de 8, ratio 1:1)**
- **Deux bras de traitement**
  - Symptomatique : SRO + racécadotril
  - Antibiotique : ciprofloxacine 1g + SRO + racécadotril
- **Guérison**
  - Réévaluation et censure à 72h
  - Dernière selle liquide ou non moulée >12h
- **Critères d'évaluation**
  - Durée entre la 1<sup>ère</sup> et la dernière selle liquide (Kaplan Meier)
  - Taux de guérison à 72h, nombre de selles et symptômes associés, effets indésirables, saisonnalité, cofacteurs associés à la durée de l'épisode

# Résultats - Données à l'inclusion

N'Djamena : 136



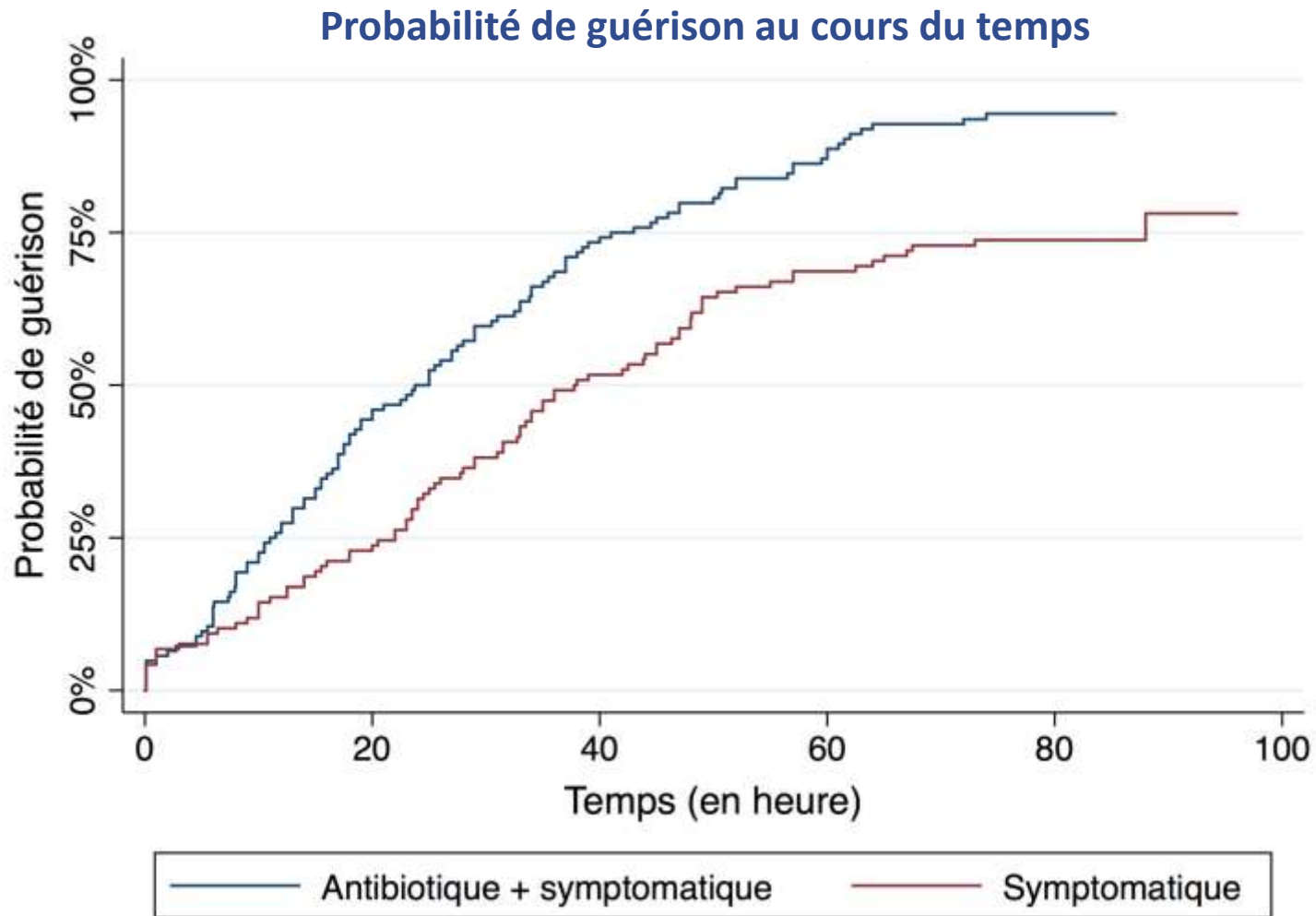
Gao : 26

Bangui : 80

**Total : 242 analysés (25 perdus de vue)**

Données socio-démographiques et cliniques	Antibiotique	Symptomatique
<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

# Résultats – “Courbe de survie”





# Résultats - Guérison

	Antibiotique	Symptomatique	
<b>-33%</b>	<b>Durée de la diarrhée</b>	28h57min [25h1min-32h52min]	42h56min [37h52min-48h] p=0,0001
<b>+20%</b>	<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>-1/j</b>	<b>Nombre de selles liquides quotidiennes</b>	2,98 [2,28-3,66]	4,16 [3,28-5,05] p=0,035 (T-test)

- **Co-facteurs associés à la guérison**

- Absence de fièvre
- Pas de prise de traitement avant inclusion
- Délai précoce de traitement <6h

# Résultats – EI, écarts au protocole, échecs

- **Aucun effet indésirable recensé**
- **Quatre écarts au protocole**
  - dans le bras symptomatique (1 Ciflox<sup>®</sup>, 3 Iopéramide)
- **Sept échecs sur 124 dans le bras antibiotique**
  - Dont une amébose intestinale

# Discussion

- **Antibiothérapie efficace au cours de la diarrhée du voyageur mais débattue dans la littérature**
  - Effets indésirables & résistance
- **Un seul essai randomisé contre placebo chez des militaires**
  - 83 patients, Belize, 1993
  - Ciprofloxacine 500mg monodose dès la première selle liquide
  - Guérison à 72h : 98% vs 81%
  - Délai : 20,9 vs 50,4h
  - Nombre de selles : 5 vs 11,4
- **Résultats voisins pour notre étude militaire en Afrique**
  - Limite : absence de placebo

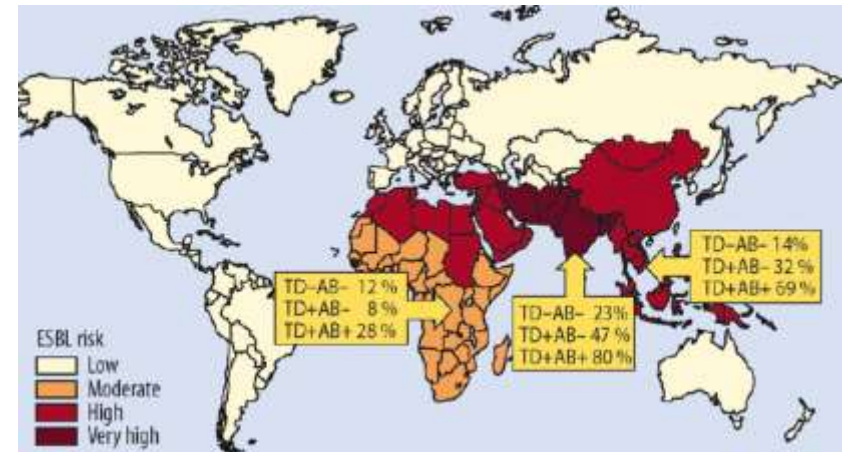
# Des questions et nos perspectives

- **Impact sur le microbiote**

- Espèces et résistances
- Usage itératif des FQ ?

- **Mise en oeuvre**

- Qui ? Où ? Comment ?
- Gestion des échecs
- Stratégie de terrain



# Conclusion

- **Ciprofloxacine 1g en DU dans la diarrhée non invasive minime à modérée du militaire en Afrique**
  - Efficace et sûr
  - Adaptée aux contraintes opérationnelles
- **Trois bénéfices attendus pour les armées en OPEX**
  - Maintien des capacités opérationnelles
  - Allègement des contraintes logistiques (eau, solutés)
  - Contrôle précoce des épidémies en milieu confiné et/ou isolé
- **Prototype pour de futures études médico-militaires en opérations extérieures**

# Remerciements

- Médecins militaires investigateurs :

L. Aigle, R.-C. Berthelot, B. Calvot, L. Joie, L. Petit, B. Powell, P.-A. Renoult, P. Roussel, S. Saroch, P.-E. Schwartzbrod, J. Stéphan, L. Vitiello, J. Babai, A. Bard, E. Correa, J. Hacia, A. Luft, L. Peron, B. Roehrig, R. Salome, M. Tereygeol, M. Turpin, C. Vanoye, A. Wilhelm, D. Aloird, M. Berry, L.-P. Boguet, S. Bouvarel, P. Brocaires, N. Carbonnel, S. Comes, M. Cotta, A. Couderc, V. Da Silva-Moinet, A. De Roudiers, G. Depreux, A. Fournier, C. Georges, A. Haar, L. Le Vot, D. Leroulley, A. Maille, E. Marti, D. Maugard, A. Nicaise, R. Obry, L. Pignol-Mistretta, M. Revelen, A. Safar, F. Thien-Bourcery, K. Tobias, J. Valageas, V. Vitalis

- Militaires français inclus dans l'étude

# Références bibliographiques

1. Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées (CESPA). Bulletin Epidémiologique des Armées. 2016.
2. 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.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018.
4. Kantele A, Laaveri T, Mero S, Vilkinen 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.
5. Mercier J. Prise en charge des diarrhées aiguës infectieuses de l'adulte en unité au sein de l'armée française, état des pratiques professionnelles. Thèse Med : Aix-Marseille Université. 2012; 6075. DOI : <http://www.sudoc.fr/163746117>
6. 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.
7. Rapp C, Aoun O, Ficko C, Andriamanantena D, Flateau C. Infectious diseases related aeromedical evacuation of French soldiers in a level 4 military treatment facility: a ten year retrospective analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2014;12(4):355-9.
8. 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. *Journal of Travel Medicine*, 2017;24(1):S63–S80
9. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, Dupont HL, Hamer D, Kozarsky Ph et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report
10. Riddle MS, Connor P, Fraser J, Porter CK, Swierczewski B, Hutley EJ, et al. Trial Evaluating Ambulatory Therapy of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD) Study: A Randomized Controlled Trial Comparing 3 Single-Dose Antibiotic Regimens With Loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2008-17.
11. Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet*. 1994;344(8936):1537-9.
12. 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.
13. 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.
14. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(1):71-80.