

LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE AIGÜE ÉVALUATION CRITIQUE PAR UN GROUPE INTERUNIVERSITAIRE ET RECOMMANDATIONS PARTIE I: IMPORTANCE DU PROBLÈME

D. URBAIN¹, J. BELAICHE², M. DE VOS³, R. FIASSE⁴, M. HIELE⁵,
S. HUIJGHEBAERT⁶, F. JACOBS⁷, H. MALONNE⁸, P. SPEELMAN⁹, A. VAN GOMPEL¹⁰,
A. VAN GOSSUM¹¹ et E. VAN WIJNGAERDEN¹²

Mots clefs: diarrhée aiguë, symptôme; pathophysiologie, étiologie, lopéramide

RÉSUMÉ

La diarrhée aiguë est un trouble digestif fréquent. Ce symptôme pourtant banal peut causer un inconfort appréciable justifiant un traitement adéquat. Vu les discordances existant dans la littérature, cette entité clinique a été réanalysée par des experts en gastro-entérologie, infectiologie, pédiatrie et pharmacologie. Les modalités thérapeutiques ont été revues et des recommandations ont été proposées. L'analyse du symptôme, sa physiopathologie et son étiologie sont présentées dans ce premier article. L'évaluation des traitements et les recommandations sont présentées séparément (1, 2).

1. INTRODUCTION

Les recommandations en matière de traitement de la diarrhée sont souvent surannées et parfois contradictoires. De plus, ce trouble digestif a fortement évolué vers le domaine de l'automédication. La diarrhée est un problème fréquent (3), qui, selon des enquêtes menées aux Etats-Unis (4) et en Angleterre (5), est rapporté par 26% de la population. Cette fréquence est comparable à celle de la migraine (5). Deux patients sur trois se soignent par automédication. D'après une étude menée auprès de médecins généralistes en France (6), un patient adulte sur trois a déjà pris des médicaments avant de consulter son médecin. En Belgique aussi, 67,4% des anti-diarrhéiques sont délivrés sans prescription (7). Tant les antisepti-

tiques intestinaux que les adsorbants, les probiotiques et le lopéramide sont utilisés. Il est donc utile de procéder à une réévaluation approfondie des options de traitement existantes en se basant sur leur efficacité et leur innocuité, et d'élaborer des recommanda-

¹Service Gastro-entérologie, AZ, VUB, Bruxelles.

²Service Gastro-entérologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

³Service Gastro-entérologie, UZ, RUG, Gand.

⁴Service Gastro-entérologie, Cliniques Universitaires St-Luc, UCL, Bruxelles.

⁵Service Gastro-entérologie, UZ, KUL, Louvain.

⁶Pharm., Consultante en Sciences Pharmaceutiques, La Hulpe.

⁷Service Maladies Infectieuses, Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles.

⁸Service Pharmacologie, ULB, Bruxelles.

⁹Service Maladies Infectieuses, AMC, Amsterdam (Pays-Bas).

¹⁰Service Gastro-entérologie, Instituut Tropische Geneeskunde, Anvers.

¹¹Service Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles.

¹²Service Maladies infectieuses, UZ, KUL, Louvain.

tions reposant sur les connaissances actuelles dans ce domaine thérapeutique.

2. SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES

La diarrhée consiste en une augmentation anormale de la fréquence des selles. Alors qu'autrefois, on définissait la diarrhée comme une augmentation du poids fécal (différent selon le sexe) (8), la définition actuelle est plus pratique (9): on parle de diarrhée en cas de réduction de la consistance des selles (molles ou liquides) et/ou d'une augmentation de leur fréquence (généralement plus de 3 par jour). La définition de la diarrhée reste cependant peu précise et très subjective: il arrive que certains patients se plaignent de diarrhée dès l'émission d'une seule selle liquide.

La diarrhée peut se compliquer de déshydratation. Les groupes de patients qui courent un risque accru de présenter cette complication sont les enfants en bas âge, les personnes âgées et les patients qui souffrent d'une diarrhée aqueuse massive (choléra, diarrhée du voyageur). Les signes de déshydratation sont: mauvais état général, muqueuses sèches, confusion, conscience réduite ou hébétude (voir aussi les recommandations pour les enfants (2)). Chez le nourrisson, la déshydratation survient plus rapidement étant donné le volume extracellulaire plus grand et une capacité de concentration tubulaire rénale plus faible. C'est pourquoi la perte liquidienne peut très rapidement prendre d'importantes proportions cliniques. Le patient âgé court aussi un risque accru, notamment en raison d'une diminution de la sensation de soif, de la restriction des boissons en cas d'incontinence, de l'utilisation fréquente de diurétiques et d'une détérioration de la fonction rénale. Dans ce groupe de patients, la déshydratation peut rapidement conduire à une insuffi-

sance rénale ou cardiaque. Le fait que les patients de ces deux groupes à risque dépendent fréquemment de l'aide de tiers pour boire, souligne l'importance de stimuler l'absorption de solutions de réhydratation orale (SRO) lors des soins prodigués.

Le plus souvent la diarrhée aiguë est aqueuse («watery diarrhoea»). Parfois, la diarrhée s'accompagne de la présence de sang et de glaires dans les selles, de douleurs coliques et d'une forte fièvre. On parle alors de syndrome dysentérique. Dans une diarrhée aqueuse, de la fièvre peut aussi être observée, mais généralement moins élevée.

Un grand nombre d'autres symptômes peuvent également être associés à la diarrhée mais, généralement, le patient ne les signale pas et le médecin ne s'en enquiert pas: ils présentent un intérêt diagnostique mineur (10) (tableau I). Cependant, ils permettent d'apprécier l'inconfort subjectif pour le patient, car une diarrhée avec des crampes ou des nausées est souvent plus débilitante. Chez la plupart des patients, la diarrhée s'accom-

TABLEAU I
Symptômes associés à la diarrhée

<i>Somatiques</i>	<i>Psychologiques</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la consistance et/ou augmentation de la fréquence des selles - Besoins urgents - Crampes - Douleur abdominale, distension abdominale - Sensation de ballonnement - Flatulence - Sueurs - Mal de tête <p>Parfois:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déshydratation - Selles sanglantes/ forte fièvre (syndrome dysentérique) 	<ul style="list-style-type: none"> Gêne sociale - Angoisse - Panique - Sentiment d'humiliation - Nervosité - Réduction fonctionnelle - Dépression

pagne d'un besoin «urgent», voire parfois d'une perte du contrôle de la défécation. Le patient peut souffrir de crampes abdominales, d'une sensation de pression dans le bas ventre, de nausées et de vomissements. Lorsque ces symptômes sont provoqués par une inflammation du tractus gastro-intestinal, on parle alors de gastro-entérite. Dans la pratique, les entités «diarrhée aiguë» et «gastro-entérite» sont souvent confondues.

Alors que la céphalée est un symptôme dont on peut parler ouvertement, et que l'on peut traiter directement, la diarrhée s'accompagne manifestement d'une gêne sur le plan social. On peut lire qu'il n'est pas nécessaire de la traiter (11, 12). Cette attitude n'est pas nécessairement inadéquate dans le cas d'une simple diarrhée pouvant guérir spontanément; il peut suffire de rassurer le patient. Pourtant, la diarrhée est très souvent associée à des problèmes émotionnels entraînant un inconfort important, un sentiment d'humiliation ou une modification de l'image de soi en ce qui concerne la propreté et l'attirance, de l'impuissance, et de l'angoisse (10). Les motifs pour aider le patient ne manquent donc pas.

3. DIARRHÉE : MÉCANISME DE DÉFENSE OU SYMPTÔME?

Souvent, la diarrhée n'est pas traitée, parce qu'elle est considérée comme un mécanisme de défense de l'organisme humain. Certains auteurs prétendent que le traitement symptomatique par un antidiarrhéique pourrait aggraver la maladie en retardant l'élimination des pathogènes ou des toxines de l'intestin (12-15).

Après une évaluation approfondie de la littérature, il ressort que cette opinion se fonde sur des observations isolées de cas de colite sévère et de mégacôlon toxique (16-

21) et sur une étude contrôlée avec le Lomotil® (diphénoxylate plus atropine) dans une shigellose provoquée (22). A la suite de cette étude, les antidiarrhéiques de type Lomotil® ont été déconseillés dans la dysenterie.

Parmi les patients décrits, on note l'administration d'un ou de plusieurs antidiarrhéiques inhibiteurs de la motilité selon une posologie «fixe» (au lieu d'une posologie basée sur la fréquence des selles) (17-21). Dans plusieurs cas, ces antidiarrhéiques étaient utilisés dans des cas de diarrhée persistante sans recherche étiologique, avec syndrome dysentérique, et en combinaison avec des antibiotiques à large spectre (16-21). Certaines de ces publications décrivent aussi des cas de colite grave survenant avec des antibiotiques ou des antispasmodiques anticholinergiques, sans prise d'antidiarrhéiques inhibiteurs de la motilité (16, 20).

Dans l'étude de DuPont et Hornick (22), il ne s'agissait pas d'une diarrhée banale, mais d'une dysenterie induite par l'administration orale de shigelles vivantes chez 25 volontaires sains. Ces volontaires recevaient soit un placebo, soit l'acide oxolinique (apparenté à la nalidixine, qui n'est plus commercialisée), le Lomotil® (diphénoxylate plus atropine) ou acide oxolinique plus Lomotil®. On observait une amélioration de la diarrhée avec l'acide oxolinique ou le Lomotil®. Deux des quatre patients avec de la fièvre dans le groupe recevant du Lomotil® ont développé une fièvre prolongée par rapport aux 3 autres groupes. Après 5 jours, les *Shigellae* étaient éradiquées chez 4 des 6 patients recevant l'acide oxolinique, en comparaison avec un voire aucun patient dans les 3 autres groupes. Certaines remarques peuvent être formulées sur cette étude: 1) l'étude n'incluait qu'un petit nombre de patients par groupe (n = 6 à 7), recevant des doses différentes de *Shigella*; 2) la posologie du Lomotil® était fixe au lieu d'être variable en fonction de la fréquence

des selles: ce type de posologie peut ralentir inutilement le transit; 3) l'étude a utilisé le Lomotil® qui, en plus du diphénoxylate, contient de l'atropine, qui inhibe la mixtion intestinale et le transit (25). Les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés à tous les antidiarrhéiques. Le lopéramide, par exemple, n'est pas associé à l'atropine; ses mécanismes d'action sont différents du diphénoxylate (23) et à une posologie équivalente, il ralentit moins le transit (24, 25). Des études plus récentes avec le lopéramide dans la diarrhée du voyageur et la dysenterie légère ne confirment d'ailleurs pas cette étude (26-34): on n'observait pas d'aggravation de la diarrhée infectieuse, ni (dans les cas où on l'a contrôlée) d'excrétion retardée des pathogènes (voir évaluation du «lopéramide» (1)). Il n'y a pas de données dans la dysenterie sévère. Le lopéramide reste donc contre-indiqué dans le syndrome dysentérique (selles sanglantes et fièvre supérieure à 38.5° C).

Les données fournies par les publications présentées ne paraissent donc pas suffisantes pour démontrer que la diarrhée est un mécanisme de défense qu'il serait dangereux d'inhiber par un traitement symptomatique anti-diarrhéique.

4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DIARRHÉE

Lors de la diarrhée aiguë, plusieurs mécanismes peuvent jouer un rôle (pour information plus approfondie, voir références 8, 11, 35):

– une perte accrue de sodium et d'eau dans les fèces suite à un trouble de fonctionnement des entérocytes provoqué par la liaison de toxines bactériennes avec des récepteurs cellulaires (par exemple: *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* entérotoxigènes ou ETEC). Les souches pathogènes

d'*Escherichia coli* possèdent souvent des pili, dont elles se servent pour s'accrocher à l'épithélium intestinal par formation de ligand;

- des lésions inflammatoires (avec ulcérations) de la muqueuse intestinale (exemple-type: le syndrome dysentérique, causé par certaines souches d'*Escherichia coli* entéroinvasives ou EIEC, par *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, etc.). La shigellose est caractérisée par une évolution biphasique: une première phase de diarrhée aqueuse provoquée par des toxines dans l'intestin grêle, est suivie d'une deuxième phase avec invasion de la paroi intestinale du côlon par le bacille, entraînant l'émission de selles sanglantes (parfois la présence de sang est seulement détectable par microscopie);
- des effets osmotiques, avec attraction d'eau vers la lumière intestinale;
- une diminution de l'absorption de sodium et d'eau à partir de l'intestin due à une atrophie des villosités intestinales et un déficit en disaccharidases (exemple-type: rotavirus ou giardiase).

En cas d'*Escherichia coli*, les mécanismes diffèrent selon la souche: adhérence et production de toxines en cas d'*Escherichia coli* entérotoxigènes (ETEC), invasion de la paroi intestinale en cas d'*Escherichia coli* entéroinvasive (EIEC), ou seulement adhérence locale avec destruction des microvillosités en cas d'*Escherichia coli* entéro-pathogène (EPEC). Une souche plutôt rare, qui entraîne une production massive de toxines, des selles sanglantes et le syndrome hémolytique-urémique, est l'*Escherichia coli* entéro-hémorragique.

Au vu de ces mécanismes, il est difficile de concevoir la diarrhée comme un mécanisme de défense: la diarrhée est la conséquence de modifications physiopathologiques, mais elle ne conduit pas à une normalisation de ces changements.

La diarrhée parasitaire et la diarrhée chez les patients infectés par le VIH, due à des infections opportunistes comme *Cryptosporidium*, sont d'autres exemples qui illustrent le fait que le flux liquidien accru ne suffit pas à éliminer le pathogène.

La diarrhée consécutive à un stress, ou survenant en cours de nutrition parentérale, et la diarrhée chronique sont d'autres exemples qui démontrent que la diarrhée est un symptôme, plutôt qu'un mécanisme de défense.

5. ETIOLOGIE DE LA DIARRHÉE AIGÜE

Dans la majorité des cas, la diarrhée aiguë est provoquée par une infection. Les informations fournies par les études sont en général limitées parce que la totalité des entéropathogènes n'est pas recherchée et qu'elles se concentrent souvent sur des groupes ciblés comme les enfants ou les voyageurs. De plus, la fréquence d'isolement des pathogènes est influencée par:

- la population étudiée (enfants versus adultes, état de nutrition, population générale versus groupes définis de patients),
- des facteurs environnementaux (situation géographique, climat et saison (36, 37),
- des facteurs socio-économiques (classe sociale, hygiène et approvisionnement en eau, pratiques alimentaires).

Un résumé de diverses études (tableau II) (38-41) montre que, dans nos régions, l'étiologie reste souvent inconnue chez l'adulte souffrant d'une diarrhée «résidentielle» (=contractée où l'on réside), alors qu'elle est généralement bactérienne, si elle est acquise lors d'un voyage. L'étiologie de la diarrhée du voyageur peut également varier suivant la saison. Les pathogènes bactériens les plus courants sont le *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli* entérotoxigène (principalement en cas de diarrhée du voyageur),

Shigella et *Yersinia*. Chez l'enfant, la diarrhée aiguë est très fréquemment d'origine virale (Rotavirus ou virus Norwalk). Les protozoaires sont rarement la cause d'une diarrhée aiguë. Parfois, les toxines de bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* ou *Bacillus cereus* sont incriminées. Enfin, la cause la plus fréquente de diarrhée détectable chez le patient hospitalisé est le *Clostridium difficile*, dont la prolifération est favorisée par la prise d'antibiotiques. (Pour plus d'information au sujet de l'étiologie, voir références (9, 35).

D'une manière générale, les pathogènes impliqués dans la diarrhée du voyageur de l'adulte sont semblables à ceux provoquant la diarrhée chez les enfants du tiers-monde. Dans le cas de la diarrhée «résidentielle», on peut considérer que le profil est probablement plus proche de celui des enfants de nos régions, avec une fréquence élevée d'origine virale. Dans une étude épidémiologique française menée auprès de généralistes, la cause présumée de la diarrhée aiguë chez 4 200 patients adultes était virale dans 51% des cas, d'origine alimentaire (toxines?) dans 23%, bactérienne dans 6,5% et parasitaire dans 0,7% (6). Dans une étude récente chez des généralistes aux Pays-Bas (3), l'origine de la diarrhée aiguë a été identifiée dans 40% des cas: l'origine était bactérienne dans 16%, virale dans 15% et parasitaire dans 8% des cas.

Certains médicaments pris récemment peuvent aussi causer une diarrhée aiguë (8% des cas rapportés par des généralistes (6)): antibiotiques à large spectre, digitaliques, inhibiteurs de l'ECA, sels de magnésium, bêta-bloquants, AINS, sels de lithium, inhibiteurs de la pompe à protons. La diarrhée due aux antibiotiques peut aussi apparaître après l'arrêt de l'antibiotique (souvent dans le mois suivant l'arrêt du traitement). Par ailleurs, une diarrhée aiguë peut être le début d'une diarrhée plus chronique, qui peut être

TABLEAU II

Etiologie de la diarrhée dans nos régions chez les adultes, les enfants et les voyageurs;
comparaison avec les enfants dans le tiers monde

Etiologie	% de pathogènes isolés			
	Adultes	Voyageurs	Enfants (Pays développés)	Enfants (pays en voie de développement)
Pas de pathogène isolé:	50-75	Dépend de la série	Dépend de la série	Dépend de la série
Virus: (total)	(3-6)	(0-20)	(> 90%)	(< 50%)
Rotavirus	-	0-20	8-50	2-49
Calicivirus	-	0-20		
Adénovirus entérique	-	?	5-20	0-6
Virus Norwalk	-	?	5-15	2-5
Autres	-	?	1-7	?
Bactéries: (total)	(25-50%)	(50-75%)	(< 10%)	(> 50)
<i>Campylobacter spp.</i>	7-17	0-30	1-7	2-32
<i>Salmonella spp.</i>	4-14	0-15	2-4	1-24
<i>Shigella</i>	0-9	0-15	1-3	1-27
<i>Clostridium difficile</i>	0-6			
<i>Yersinia spp.</i>	0-5			
<i>Escherichia coli (ETEC)*</i>] 0-5	5-70	1-4	1-37
<i>Aeromonas</i>		0-10	< 1	1-42
<i>Plesiomonas</i>		0-5		
<i>Vibrio sp.</i>		0-5	rare	0-31
Protozoaires/parasites: (total)	(1-2%)	(0-5%)	(< 5%)	(< 15%)
<i>Gardia lamblia</i>		0-5	0-8	
<i>Entamoeba histolytica</i>		0-5	rare	1-24
<i>Cryptosporidium spp</i>		?	1-3	0-9
<i>Cyclospora cayetanensis</i>		?	?	2-12

* Enterotoxigenic *E. coli*.

causée par des affections diverses comme la diverticulose, l'intestin irritable et l'intolérance au lactose.

Le patient associe lui-même la cause de la diarrhée le plus souvent à un germe pathogène, et parfois à l'ingestion d'une nourriture avariée ou piquante, à la consommation d'alcool ou au stress (5).

CONCLUSIONS

La diarrhée aiguë est souvent considérée comme un symptôme banal. Cependant, elle peut être compliquée de déshydratation chez

le jeune enfant et le patient âgé, deux groupes à risque qui requièrent une attention particulière.

La diarrhée est fréquemment associée à des problèmes psychologiques ou émotionnels suffisants pour qu'un traitement adéquat soit proposé.

L'option de ne pas traiter la diarrhée afin d'éliminer mieux les pathogènes de l'intestin est assez courante. L'analyse approfondie de la littérature n'apporte pas de justificatif à cette attitude.

En ce qui concerne le traitement, il faut tenir compte dans nos régions, de la fréquen-

ce de l'étiologie virale à la base de la diarrhée aiguë, non seulement chez les enfants (cause prédominante), mais aussi chez les adultes (environ 50% des cas). Dans la diarrhée du voyageur, le profil des pathogènes comprend plutôt des agents bactériens dont *Escherichia coli* entérotoxigène, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* et autres.

Les options thérapeutiques dans la diarrhée aiguë sont le régime, les solutions réhydratantes (SRO), les adsorbants, le loperamide, les probiotiques, et les antibiotiques. L'analyse de leur efficacité, les limitations d'emploi, et les recommandations pour le traitement sont présentées séparément (1, 2).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- URBAIN D., BELAICHE J., DE VOS M., FIASSE R., HIELE M. et al. - Le traitement de la diarrhée aiguë: évaluation critique par un groupe interuniversitaire et recommandations. Partie II: Revues des options thérapeutiques (à compléter).
- URBAIN D., BELAICHE J., DE VOS M., FIASSE R., HIELE M. et al. - Le traitement de la diarrhée aiguë: évaluation critique par un groupe interuniversitaire et recommandations. Partie II: Recommendations (à compléter).
- DE WIT M.A.S., KOOPMANS M.G.K., KORTBEEK L.M. et al. - Gastroenteritis in Sentinel General Practices, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases* 7 (1): 82-91, 2001.
- SANDLER R.S., WALTER F.T., LIBERMAN J.N., RICCI J.A., ZORICH N.L. - Abdominal pain, bloating and diarrhoea in United States; Prevalence and impact. *Dig Dis Scie* 45 (6): 1166-1171.
- Quantitative telephone survey in 4119 adults in the UK. *Omnimas Weeks* 1998.
- ALLEMEND H., AMOURETTI M., COLOMBEL J.F. et al. - A French survey on epidemiology and management of acute diarrhoea. *Gut* 39 (Suppl 3): A173, 1996.
- IMS Pharmatrend, Mat Oktober 2000.
- FINE K.D., KREIS G.J. and FORDTRAN J.S. - Diarrhoea. In Gastro-intestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. SLEIZENGER and FORDTRAN (eds), Saunders Company, vol. 2, 1993.
- FINE K.D. - Diarrhea. In Sleizenger and Fortran's Gastro-intestinal and Liver Disease. FELDMAN M., SCHARSCHMIDT B.F., SLEISENGER M.H. (eds), Saunders Company, 1998, chapter 10, pp. 128-152.
- Qualitative study on symptoms of acute diarrhoea in sufferers in the UK. *Gabriel Ashworth Marketing Consultancy & Research* 1998; data on file.
- NHG standaard Acute Diarree. Huisarts en Wetenschap 36(9): 294-299, 1993.
- SWANSON V., MCINTOSH I.B., HOWELL K. - A study of GP attitudes to acute diarrhoea management. *Scottish Medicine Volume* 18: 6-7, 1999.
- CHENEY C., WONG R. - Acute infectious diarrhea. *Med Clin North Am* 77: 1169-1196, 1993.
- GHAK A., BANWELL J.G. - Traveler's diarrhea. *Gastroenterology Clinics of North America* 22 (3): 549-561, 1993.
- GUERRERO G. - Acute invasive diarrhoea in the paediatric patient. *Scand J Gastroenterol* 24 (S169): 24-27, 1989.
- CAUMES E., BROUSSE G., MANCERON V., MONOGAUX J.P., BRICAIRE F., CHIGOT J.P. - Surgical complications of traveler's diarrhoea: four cases. *6th Conference of the International Society of Travel Medicine*. Montreal, Quebec, Canada, June 6-10, 1999.
- CAUMES E., BROUSSE G., MANCERON V., MONOGAUX J.P., BRICAIRE F., CHIGOT J.P. - Surgical complications of traveler's diarrhoea: four cases. *6th Conference of the International Society of Travel Medicine*. Montreal, Quebec, Canada, June 6-10, 1999.
- OLM M., GONZALZS F.J., GARCIA-VELDECASAS, FUSTER J., BERTRAN A., MILLA J. - Necrotising colitis with perforation in diarrhoic patients treated with loperamide. *Eur J Clin Pharmacol* 40: 415-416 1991.
- SCULLY R.E., MARK E.J., MCNEELY W.F., MCNEELY B. - Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-1994. *NEJM* 330: 1811-1817, 1994.
- SMITH F.W., LAW D.H., NICKEL W.F. et al. - Fulminant ulcerative colitis with toxic dilation of the colon: medical and surgical management of eleven cases with observations regarding etiology. *Gastroenterology* 42: 233-243, 1962.
- WALLEY T, MILSON D. - Loperamide related toxic megacolon in *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med J* 66: 582-584, 1990.
- DUPONT H.L., HORNICK A.B. - Adverse effect of Lomotil therapy in Shigellosis. *JAMA* 226: 1525-1528, 1973.
- DE LUCA A., COUPAR I.M. - Diphenoxin and loperamide: studies on possible mechanisms of intestinal antisecretory action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347: 231-237, 1993.
- VAN WYK M., SOMMERS D.K., STEYN G.W. - Evaluation of gastrointestinal motility using the hydrogen breath test. *Br J Clin Pharmacol* 20: 479-481, 1985.
- KATORI N., AOYAGI N., KOJIMA S. - Effects of atropine and loperamide on the agitating force and GI transit time in dogs in drug absorption studies. *Biol Pharm Bull* 19: 1338-1340, 1996.
- ERICSSON C.D., DUPONT H.L., MATHEWSON J.J., WEST S. - Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA* 263 (2): 257-261, 1990.
- ERICSSON C.D., NICHOLLS-VASQUEZ I., DUPONT H.L., MATHEWSON J.J. - Optimal dosing of trimethoprim and sulfamethoxazole when used with loperamide to treat traveler's diarrhoea. *Antimicrob Agents Chemother* 2821-2824, 1992.
- ERICSSON C.D., DUPONT H.L., MATHEWSON J.J. - Single dose ofloxacin plus loperamide compared with single dose or three days of ofloxacin in the treatment of traveler's diarrhea. *J Travel Med* 4: 3-7, 1997.

29. JOHNSON P.C., ERICSSON C.D., DUPONT H.L., MORGAN D.R., BITSURA J.A.M., WOOD L.V. - Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea. *JAMA* 255 (6): 757-760, 1986.
30. MEURIS B. - Observational study of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2 (1): 11-13. A):20S-23S, 1993.
31. MURPHY G.S., BODHIDATTA L., ECHEVERRIA P., TANSUPHASWADIKUL S., HOGE C., IMLARP S., TAMURA K. - Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Ann Intern Med* 118 (8): 582-586, 1993.
32. PETRUCELLI B.P., MURPHY G.S., SANCHEZ J.L., WALZ S., DEFRAITES R. et al. - Treatment of travelers' diarrhoea with ciprofloxacin and loperamide. *JID* 165: 557-560, 1992.
33. TAYLOR D.N., SANCHEZ J.L., CANDLER W., THORNTON S., MCQUEEN C., ECHEVERRIA P. - Treatment of traveler's diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. *Ann Intern Med* 114: 731-734, 1991.
34. VAN LOON F.P.L., BENNISH M.L., SPEELMAN P., BUTLER C. - Double blind trial of loperamide for treating acute watery diarrhoea in expatriates in Bangladesh. *Gut* 30: 492-495, 1989.
35. HAMER D.K., GORBACH S.L. - Infectious diarrhoea and bacterial food poisoning. In Sleizenger and Fortran's Gastro-intestinal and Liver Disease. FELDMAN M., SCHARSCHMIDT B.F., SLEISENGER M.H. (eds), Saunders Company, chapter 95, pp. 1594-1632, 1998.
36. MATILLA L., SIITONEN A., KYRÖNSEPPÄ H., et al. - Seasonal variation in etiology of travelers' diarrhea. *J Infect Dis* 165: 385-388, 1992.
37. ERICSSON C.D., DUPONT H.L., MATHEWSON J.J. - III. Epidemiologic observations on diarrhea developing in U.S. and Mexican students living in Guadalajara, Mexico. *J Travel Med* 2: 6-10, 1995.
38. GASTANADUY A.S., BEGUE R. - Acute gastroenteritis. *Clin Pediatr* 38: 1-12, 1999.
39. ERICSSON C.D., DUPONT H.L. - Travelers' diarrhea: Approaches to prevention and treatment. *Clinical Infectious Diseases* 16: 616-626, 1993.
40. PELTOLA H., GORBACH S.L. - Travelers' diarrhea: Epidemiology and clinical aspects. In Textbook of Travel Medicine and Health. By DUPONT H.L., STEFFEN R. (eds). B.C. Decker Inc 12 (1): 78-86, 1997.
41. RAUTELIN H.I., RENKONEN O.V., VON BONSDORFF C.H., LÄHDEVIRTA J., PITKÄNEN T. et al. - Prospective study of the etiology of diarrhea in adult outpatients and inpatients. *Scand J Gastroenterol* 24 (3): 329-333, 1989.