LOUVAIN MED. 120: 362-372, 2001.

LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE AIGUË ÉVALUATION CRITIQUE PAR UN GROUPE INTERUNIVERSITAIRE ET RECOMMANDATIONS PARTIE II: REVUES DES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

D. URBAIN[1], J. BELAICHE[2], M. DE VOS[3], R. FIASSE[4], M. HIELE[5], S. HUIJGHEBAERT[6], F. JACOBS[7], H. MALONNE[8], P. SPEELMAN[9], A. VAN GOMPEL[10], A. VAN GOSSUM[11] et E. VAN WIJNGAERDEN[12]

Mots clefs: diarrhée aiguë, traitement, alimentation, SRO, probiotique, absorbants, lopéramide, revue, antibiotique, antiseptique intestinal

RÉSUMÉ

Les avis différents existant dans la littérature au sujet de la diarrhée aiguë ont amené des experts en gastro-entérologie, infectiologie, pédiatrie et pharmacologie à réaliser une évaluation approfondie des recommandations et des modalités thérapeutiques. Les mécanismes d'actions et les résultats cliniques sont passés en revue. Les limitations des différentes options thérapeutiques sont discutées: rôle du régime, des solutions réhydratantes orales (SRO), des probiotiques et absorbants, du lopéramide et des antibiotiques. Les recommandations résultant de cette analyse sont présentées séparément.

INTRODUCTION

La diarrhée est un symptôme banal qui peut toutefois causer un inconfort appréciable au patient, justifiant un traitement adéquat (1). Médecin et patient sont confrontés à des recommandations souvent divergentes. L'attitude consistant à ne pas traiter la diarrhée afin d'éliminer plus rapidement les pathogènes est souvent adoptée. L' analyse approfondie effectuée par le panel d'experts interuniversitaires n'apporte pas de justification à cette option (1).

Les choix thérapeutiques se situent entre régime ou jeûne, et au niveau des traitements symptomatiques entre les absorbants, le lopéramide ou les probiotiques, versus des traitements comme les antibiotiques, visant l'éradication du pathogène.

Le traitement sera influencé par le profil étiologique de la diarrhée aiguë. Dans la «diarrhée résidentielle» (contractée où l'on réside normalement), la cause est souvent virale, pas seulement chez les enfants, mais aussi chez les adultes (1). Dans la diarrhée du

[1] *Service Gastro-entérologie, AZ, VUB, Bruxelles.*
[2] *Service Gastro-entérologie, CHU Sart-Tilman, Liège.*
[3] *Service Gastro-entérologie, UZ, RUG, Gand.*
[4] *Service Gastro-entérologie, Cliniques Universitaires St-Luc, UCL, Bruxelles.*
[5] *Service Gastro-entérologie, UZ, KUL, Louvain.*
[6] *Pharm., Consultante en Sciences Pharmaceutiques, La Hulpe.*
[7] *Service Maladies Infectieuses, Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles.*
[8] *Service Pharmacologie, ULB, Bruxelles.*
[9] *Service Maladies Infectieuses, AMC, Amsterdam (Pays-Bas).*
[10] *Service Gastro-entérologie, Instituut Tropische Geneeskunde, Anvers.*
[11] *Service Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles.*
[12] *Service Maladies infectieuses, UZ, KUL, Louvain.*

voyageur, le profil des pathogènes correspond surtout à celui constaté chez les enfants du tiers-monde, avec des pathogènes bactériens comme *Escherichia coli* entérotoxigènes, *Shigella, Campylobacter jejuni* et autres.

Les mécanismes d'action, les résultats cliniques et les limitations des différentes options thérapeutiques ont été analysés sur base d'une revue de la littérature. Une attention particulière a été prêtée à la preuve d'efficacité dans les premières 48 heures, aux dosages thérapeutiques autorisés, à l'efficacité potentiellement différente chez les enfants et les adultes, et aux limitations d'utilisation.

1. ABSORPTION DE LIQUIDE/SRO

Il existe un consensus selon lequel le maintien de l'état d'hydratation est essentiel lors du traitement de la diarrhée. Une absorption orale de liquide est par conséquent toujours recommandée. Elle peut être effectuée au moyen d'une SRO (solution de réhydratation orale) (ORS®, Alhydrate®, Gastrolyte®, Serolyte®, Soparyx®) qui est essentielle chez l'enfant (2, 3), étant donné leur sensibilité à la déshydratation. Chez les adultes, elle peut être assurée par une absorption suffisante de liquides normaux comme des boissons légèrement sucrées et du potage.

Mécanisme d'action: l'absorption active de glucose ou d'acides aminés couplée à celle du sodium est préservée en cas de diarrhées infectieuses. C'est la base de la réhydratation orale par des solutions contenant du glucose (et/ou des acides aminés), ainsi que des électrolytes (sodium principalement). Ces solutions stimulent le co-transport actif du sodium-glucose (ou sodium-acides aminés), entraînant l'absorption passive de l'eau, ce qui assure une réhydratation rapide et efficace. C'est une des découvertes thérapeutiques les plus importantes du vingtième siècle (4).

Afin de réhydrater, les boissons sucrées commerciales (comme le Coca Cola) sont déconseillées en raison de leur faible concentration en électrolytes et de leur forte concentration en glucides, qui les rendent hypertoniques. L'inconvénient de l'eau de riz est sa faible teneur en glucose et ses polymères. La SRO classique préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé («Oral Rehydration Solution», «ORS»), a une composition équilibrée en ce qui concerne la teneur en sucre, en électrolytes et l'osmolalité. Elle est aussi efficace qu'une hydratation intraveineuse. La SRO est le premier choix pour l'apport de liquide chez l'enfant. De plus amples détails sur les SRO classiques et commercialisées seront présentés dans la publication concernant les recommandations (5).

Les SRO classiques (standard) ont pour but principal de réhydrater et n'ont, en général, aucun effet sur la durée de la diarrhée ni sur l'aspect des selles (6, 7). Les SRO les plus récentes renferment de l'amidon de riz (8, 9), ou de l'amidon résistant à l'amylase (10). Avec de telles SRO, non seulement le co-transport sodium-glucose est stimulé, mais des acides gras à chaînes courtes sont formés dans le côlon, ce qui contribue probablement à l'absorption de l'eau et à la restauration de la muqueuse intestinale. Ces nouvelles solutions SRO permettent de réduire la perte liquidienne fécale et de raccourcir la diarrhée dans le cas du choléra, qui s'accompagne d'une perte liquidienne extrêmement importante (10). On ignore si ces nouvelles SRO sont aussi bénéfiques pour les autres formes de diarrhée chez l'enfant et l'adulte. Chez les adultes souffrant d'une diarrhée du voyageur simple, il suffit normalement de boire abondamment (11).

On peut donc considérer que les SRO doivent être utilisées en première ligne chez

l'enfant en bas âge au vu du risque réel de déshydratation. Les SRO peuvent aussi être recommandées chez l'adulte, ainsi que pour la pharmacie de voyage, quoique normalement les boissons courantes comme limonades, potages et eau de riz, combinées à la prise de repas légers riches en hydrates de carbones, suffiront aussi bien.

2. REPRISE RAPIDE DE L'ALIMENTATION NORMALE (PAS DE JEÛNE NI DE DIÈTE)

En ce qui concerne la nourriture solide, aucune donnée ne confirme que l'abstinence complète ou partielle de nourriture ou qu'une diète stricte soient bénéfiques pour le rétablissement du patient souffrant de diarrhée. Le contraire a bien été prouvé.

Chez l'enfant, la reprise rapide d'une alimentation complète entraîne un rétablissement beaucoup plus rapide (12-14) que la diète (voir aussi «Traitement de l'enfant» dans la partie III de cette analyse (5)). La nourriture fournit les éléments nécessaires à la stimulation de l'absorption, à la réparation de la paroi intestinale et à la production d'énergie. Ces éléments sont insuffisamment représentés dans les SRO classiques et les boissons. Jadis, il était souvent conseillé d'éviter les graisses mais cette mesure non plus ne doit pas être suivie à la lettre: en fait, le retrait des graisses de l'alimentation de l'enfant par la mère semble pouvoir entraîner une persistance de la diarrhée (15). La réintroduction des lipides dans les repas (même si cela contribue parfois à altérer l'aspect des selles), peut s'avérer suffisante pour faire disparaître dans les deux jours une diarrhée persistante.

En se basant sur les connaissances actuelles, on ne recommande donc plus de suivre un régime, mais plutôt de reprendre le plus rapidement possible une alimentation normale, en se laissant guider par son appétit et en mangeant ce dont on a envie. On peut conseiller de commencer par de petits repas, de préférence pas trop gras, mais pas trop pauvres en graisse non plus. Le jeûne ou les diètes pauvres en graisse sont à proscrire.

3. LES PROBIOTIQUES

Les **probiotiques** sont des micro-organismes vivants dans certains ingrédients ou suppléments alimentaires qui sont importants pour la santé et le bien-être de l'hôte en améliorant la balance microbienne (16, 17). Les critères en sont: 1) la souche est retrouvée dans la flore intestinale humaine (bien qu'il existe des exceptions: voir infra), 2) la souche peut être utilisée en toute sécurité chez l'être humain et 3) la souche est stable dans l'acide gastrique et la bile (17). Les **prébiotiques** sont des suppléments diététiques qui favorisent la croissance de certaines bactéries potentiellement bénéfiques dans l'intestin (18). Les symbiotiques sont la combinaison d'un prébiotique et d'un probiotique (17). Grâce à cette combinaison, le prébiotique favoriserait l'implantation du probiotique vivant dans l'intestin et pourrait ainsi stimuler sélectivement la croissance d'autres souches bénéfiques. De nombreuses préparations commerciales sont en fait des **symbiotiques**, puisqu'elles renferment du lactose (ou un autre sucre), en plus du véritable probiotique.

Trois probiotiques sont enregistrés sur le marché belge en tant que médicaments: les souches bactériennes *Bacillus cereus* souche IP 5832 (Bactisubtil®), le *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®) et la souche de levure *Saccharomyces boulardii* (Perenterol®). Cette dernière n'est pas propre à la microflore humaine, et les germes de Lacteol® ne sont pas vivants. Il existe en outre des combinaisons de *Lactobacillus acidophilus* avec

Lactobacillus rhamnosus (Basilac®) ou avec *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium animalis* et *Streptococcus thermophilus* (Proflora®) commercialisées en tant que suppléments diététiques.

Un grand nombre de propriétés ont été attribuées aux probiotiques (17, 19, 20-22): augmentation de l'activité des disaccharidases, stimulation du système immunitaire, production de substances antibactériennes (bactériostatines) et compétition vis-à-vis de l'adhérence bactérienne. Pour *Saccharomyces boulardii* (22, 23), des effets antisécrétoires, protéasiques, anti-toxines et trophiques sur la muqueuse intestinale ont été rapportés. Une propriété décrite pour une souche n'est pas automatiquement valable pour d'autres. Les propriétés ont généralement été démontrées après pré-traitement par le probiotique même (avant l'exposition aux toxines ou souches pathogènes) ou pré-traitement par antibiotiques (24). De plus, les propriétés ont rarement été démontrées chez l'homme (20). Une activité disacharidasique accrue a été confirmée (25), ainsi qu'un effet sur la composition de la flore, mais généralement en cas d'utilisation prolongée de fortes doses (26, 27) ou de combinaisons de différents probiotiques (24).

Dans l'ensemble, les données sur l'efficacité des probiotiques dans la diarrhée aiguë aux doses actuelles des préparations enregistrées sont rares (19-22), variables suivant le probiotique utilisé (28-30) et généralement absentes pendant les premières 48 heures, du moins chez l'adulte (31, 32). Quant à la diarrhée aiguë du voyageur, des études démontrant une efficacité manquent jusqu'ici (33, 34). Habituellement, on ne dispose pas d'études dose-réponse. Des études avec une souche de *Lactobacillus* indiquent cependant que la colonisation (35) et l'efficacité dans la diarrhée aiguë (36) sont liées à la dose. Chez les enfants souffrant de diarrhée, il y a des études favorables avec *Saccharomyces boulardii* (22, 37, 38), *Lactobacillus casei GG* (30) et de fortes doses de *Lactobacillus acidophilus* (39), démontrant un raccourcissement de la durée de la diarrhée avec le probiotique lorsqu'elle est déclenchée par le Rotavirus, mais pas en cas de diarrhée bactérienne (30). La souche de *Lactobacillus* GG et de la *lactobacillus acidophilus* à fort dosage ne sont pas disponibles en Belgique.

Les probiotiques sont parfois conseillés dans la prophylaxie de la diarrhée du voyageur, mais cette utilisation reste controversée. Certaines études ne décèlent pas le moindre effet (40, 41), alors que d'autres rapportent des différences significatives pour certaines souches (33, 42, 43). La protection semble dépendre de la destination du voyage (33, 42). Le degré de protection est relativement minime, allant d'une absence de protection à une protection de moins de 50% (calculée par rapport au nombre des voyageurs ayant souffert de diarrhée dans le groupe témoin ou placebo), alors qu'une prophylaxie avec les quinolones procurent généralement 90% de protection (44, 45) mais celle-ci n'est généralement pas recommandée (voir recommandations 5). L'avantage minime que l'on peut attendre de l'utilisation des probiotiques est dès lors dérisoire comparé au coût d'une telle prophylaxie: en réalité, un certain nombre de voyageurs prennent des probiotiques au détriment d'autres médicaments utiles, avec le danger d'avoir un «faux» sentiment de protection, alors qu'ils devraient toujours emmener un médicament efficace pour le traitement aigu (voir les recommandations sur la prophylaxie (5)).

Les probiotiques ont aussi été proposés pour la prévention de la diarrhée induite par des antibiotiques. On dispose d'études avec *Lactobacillus acidophilus/ Lactobacillus bulgaricus* (résultats non significatifs) (46), *Lactobacillus* GG chez des enfants (entraînant une réduction non significative du

nombre d'enfants avec diarrhée, mais avec un retard dans l'amélioration de la consistance des selles) (47) et *Saccharomyces boulardii* (réduction significative de 14,6-22% à 4,5-9,5% à dose non-spécifiée (48) ou à doses fortes (49, 50), mais pas à doses normales (51)). Chez des patients souffrant de diarrhée récidivante due à *Clostridium difficile*, il a également été démontré que le traitement par de fortes doses de *Saccharomyces boulardii* en combinaison avec le métronidazole ou la vancomycine est efficace contre ce microorganisme (52).

D'une manière générale, les probiotiques sont bien tolérés. Du ballonnement abdominal, de la flatulence et des réactions cutanées ont été rapportés avec *Saccharomyces boulardii* (53), de même que des cas rares de septicémie avec certaines souches de *Lactobacillus* (21) et de fongémie systémique avec *Saccharomyces* (généralement chez des patients sous perfusion intraveineuse et/ou en immunodépression (53, 54)). Ainsi, le rapport risque/bénéfice chez le patient hospitalisé reste inconnu.

4. ABSORBANTS

L'efficacité des absorbants comme le charbon activé (Norit®, Carbobel®, Carbolactanose®, Charbon Euguanidine®), le kaolin (Kaopectate®) et l'argile activée (actapulgite (Actapulgite®) ou smectite (Barexal®)) a été attribuée à une action absorbante des toxines et des particules virales et au renforcement de la barrière de mucus (55-57). Ceci est démontrable *in vitro* mais *in vivo*, la preuve d'une telle action reste limitée. Par exemple, l'action de la smectite a été démontrée lorsque l'absorbant a été administré avant ou en même temps qu'une toxine ou un virus mais n'est pas documentée si la diarrhée a été induite préalablement (55, 57, 58). L'effet pharmacologique des absorbants n'est vraisemblablement pas assez sélectif (les antibiotiques sont aussi absorbés) et l'effet se limite principalement à la liaison de l'eau et par conséquent, à l'épaississement des selles. Dans l'ensemble, les absorbants induisent peu d'effets indésirables, sauf parfois une constipation. Devant le manque de preuve de leur efficacité dans des études contrôlées, ils ne sont plus recommandés chez les adultes. Chez les enfants, la smectite semble toutefois efficace (58), mais son utilisation dans ce groupe d'âge n'est plus recommandée en raison des interactions potentielles avec d'autres médicaments (voir «Recommandations pour le traitement de l'enfant» (5)).

5. LOPÉRAMIDE

Parmi tous les opiacés, seul le lopéramide (Imodium®, Loperamide®, Ercestop®, Lomiphar®) est recommandé dans le traitement de la diarrhée aiguë en raison de son action sélective périphérique. La codéine et la morphine ne sont plus employées pour la diarrhée aiguë, en vue du risque plus élevé d'effets secondaires (59). Le lopéramide agit rapidement, sans interaction avec le système nerveux central, du fait de ses taux plasmatiques très faibles (< 10 ng/ml après une prise de 4 capsules = 8 mg) et de son passage minime à travers la barrière hémato-encéphalique. Ces propriétés sont attribuées à son métabolisme particulier. Après absorption à partir de l'intestin, le lopéramide est entièrement extrait de la circulation mésentérique par le foie, partiellement métabolisé par déméthylation oxydative et puis retourné par la bile dans l'intestin: une fraction retourne dans le cycle entérohépatique, l'autre est excrétée par voie fécale. La posologie flexible (en fonction des selles molles ou liquides) joue par conséquent un rôle dans l'optimalisation de son effet thérapeutique et de sa tolérance.

Le lopéramide est un antidiarrhéique qui a de multiples actions. Généralement, son effet est attribué à l'inhibition du péristaltisme intestinal via une interaction avec les récepteurs opiacés μ (44, 45). Le lopéramide se lie cependant déjà à de très faibles doses aux récepteurs opiacés δ dans la muqueuse intestinale humaine (60). Son action antisécrétoire (61-64) implique aussi des mécanismes indépendants des récepteurs opiacés (p. ex. inhibition de la calmoduline et stimulation du co-transport sodium-chlorure (61, 62)). Chez le volontaire sain, une dose thérapeutique de 4 mg n'a quasi pas d'influence sur la motilité intestinale (65) et le transit intestinal (66), mais possède une action antisécrétoire (62-64): une prise de doses fortes ou répétées (sans nécessité thérapeutique) conduit à un ralentissement du transit (67), probablement par une occupation plus importante des récepteurs μ, et par augmentation de la concentration dans la circulation entérohépatique. Par contre, en cas de diarrhée aiguë ou chronique, le transit accéléré est «normalisé» (68-70).

Sur le plan clinique, le lopéramide diminue le nombre de selles, raccourcit la durée de la diarrhée (34, 71-73) et soulage les crampes associées à la diarrhée (73, 74).

Ses effets indésirables sont occasionnellement de la constipation et rarement des réactions cutanées par allergie, des nausées, de l'asthénie et de la distension abdominale. Certains symptômes font partie du tableau clinique de la diarrhée. En cas de surdosage, iléus et dépression centrale ont été rapportés, généralement chez le jeune enfant (75). Un surdosage relatif peut survenir en cas d'utilisation incorrecte de doses fixes, certainement en cas d'immaturité de la barrière hémato-encéphalique ou d'une insuffisance hépatique avérée. Des précautions d'emploi sont donc indiquées en cas d'insuffisance hépatique grave. Les enfants de moins de 2 ans représentent une contre-indication absolue. Un usage prudent reste conseillé jusqu'à l'âge de 6 ans (76). Sur base d'une étude rétrospective (77), le lopéramide est considéré comme relativement sûr chez la femme enceinte, en raison de son action périphérique, mais il ne sera employé que si strictement indiqué. D'autres contre-indications englobent la colite pseudo-membraneuse, la recto-colite ulcéro-hémorragique active (risque de mégacôlon toxique) et le syndrome dysentérique. Cependant, contrairement à l'étude de DuPont sur le diphenoxylate (78), le lopéramide ne semble pas induire de bactériémie ou de septicémie en cas de diarrhée rebelle (68) ou causer une évolution défavorable en cas de diarrhée du voyageur infectieuse non dysentérique (72, 79), même si cette dernière est provoquée par *E. coli* (79-84), *Shigella* (79-84), *Campylobacter* (72, 83) ou *Salmonella* (83, 84), que le lopéramide soit administré seul (72, 74, 79) ou en combinaison avec des antibiotiques (79-84). En monothérapie dans la dysenterie légère (71, 79), le lopéramide n'aggrave pas la maladie (71, 79), mais par contre, il n'ést pas plus efficace que le placebo (79). Les études récentes indiquent que la combinaison du lopéramide avec un antibiotique est plus efficace que l'antibiotique seul, et peut être utilisée en toute sécurité, même en cas de dysenterie modérée (79-84). Il n'y a pas d'études chez des patients avec une dysenterie sévère. L'utilisation du lopéramide reste donc contre-indiquée en cas de syndrome dysentérique (selles sanglantes et fièvre supérieure à 38.5° C), même en combinaison avec des antibiotiques.

6. ANTIBIOTIQUES/ ANTISEPTIQUES INTESTINAUX

Théoriquement, l'éradication du germe causal par un antibiotique ciblé semble une excellente approche du problème de la diar-

rhée. En pratique, cependant, on ne connaît pas le germe. On devrait donc recourir à un antibiotique à large spectre, dont l'efficacité sera toutefois limitée par le fait que des résistances bactériennes émergent (85-87) et que d'autres étiologies sont possibles. A ce jour, on ne dispose pas de données unanimes prouvant que les antibiotiques font baisser (ou augmenter) le risque de complications comme la déshydratation, la bactériémie, le portage dans le cas des salmonelles ou les troubles digestifs post-infectieux (88).

L'efficacité des antibiotiques dans la diarrhée «résidentielle» est généralement démontrée dans des études réalisées chez des patients souffrant d'une diarrhée infectieuse où le pathogène a été isolé (89-91). Dans le cas de la diarrhée du voyageur, où une origine bactérienne est très fréquente, leur efficacité a été confirmée par une évaluation récente de Cochrane englobant 20 études, dont 12 contrôlées contre placebo (92). Dans les dix études évaluant la durée des symptômes, le traitement par antibiotiques a raccourci significativement la diarrhée par rapport au placebo, le meilleur effet étant obtenu par l'association d'un antibiotique et d'un antidiarrhéique (voir aussi «lopéramide»). Les antibiotiques peuvent cependant avoir des effets secondaires tels que des réactions allergiques cutanées, de la photosensibilisation, des troubles abdominaux et de la diarrhée et exceptionnellement une colite et un mégacôlon toxique (44).

En raison de l'augmentation des résistances, les antibiotiques suivants ne sont plus conseillés: aminopénicillines, tétracyclines et triméthoprime/sulfamétoxazole. Ce sont les quinolones (Ciprofloxacine (Ciproxine®), Pefloxacine (Peflacine®), Ofloxacine (Tarivid®), Norfloxacine (Zoroxin®)) qui présentent actuellement le meilleur profil d'activité. Une émergence de résistances des *Campylobacter* aux quinolones est cependant préoccupante en Asie du Sud-Est. Chez les enfants, le triméthoprime/sulfamétoxazole est encore souvent utilisé, en raison d'une contre-indication des quinolones chez l'enfant, en raison de leur interaction potentielle avec la formation du cartilage (89). Toutefois, étant donné la durée courte du traitement (1 à 3 jours), les spécialistes considèrent de plus en plus, qu'en cas de symptômes graves, cette utilisation de courte durée chez les enfants ne pose pas de problème (93, 94). Aux Etats-Unis, il existe une tendance à ne plus recommander le trimétoprim/sulfamethoxazole pour la diarrhée chez l'enfant (manque d'efficacité).

L'azithromycine (Zitromax®) est moins active que les quinolones (convient pour *Campylobacter* et en règle générale pour *Salmonella* et *Shigellae*, mais ne convient pas pour *E. coli*) (95), mais peut être donnée à des enfants et des femmes enceintes.

Dans l'ensemble, les antiseptiques intestinaux comme le nifuroxazide (Bacifurane®, Ercefuryl®, Nifuroxazide EG®) ne sont plus recommandés en raison de leur manque d'efficacité (71) et de résistances, quoique celles-ci soient peu documentées (85). Le nifuroxazide en combinaison avec le lopéramide n'apporte aucun bénéfice en comparaison avec le lopéramide seul (71).

En ce qui concerne l'antibiothérapie dans le cas de la diarrhée «résidentielle», la gravité de la diarrhée et les risques de complications seront pris en compte. Les antibiotiques ne sont pas systématiquement recommandés, vu l'étiologie souvent virale et ils seront de préférence réservés à la dysenterie ou après identification du pathogène. Dans la diarrhée du voyageur, on ne recommande pas non plus les antibiotiques en routine si la diarrhée est légère. Toutefois, pour le confort du voyageur, et surtout vu les conditions pratiques difficiles, on peut proposer un traitement «minute» comprenant une prise de quinolone associée à un comprimé de lopéramide (une prise est souvent suffisante). Le

traitement (2 prises de quinolone par jour) sera continué pendant un à trois jours, tant que les symptômes persistent (96). En cas de diarrhée aqueuse très sévère ou de dysenterie, on recommande un traitement par quinolone administré selon l'évolution pendant 3 à 5 jours. En cas de selles sanglantes et de forte fièvre, ou en cas de symptômes persistants, on n'administrera pas de lopéramide; le patient consultera le médecin.

CONCLUSIONS

Plusieurs options thérapeutiques ont été évaluées. Les différences en efficacité et en possibilités d'utilisation chez l'enfant et l'adulte, et dans les différentes formes de diarrhée aiguë ont été considérées.

L'usage de SRO est essentielle chez l'enfant (groupe à risque de déshydratation), afin de garantir une hydratation adéquate. Chez l'adulte, des boissons riches en électrolytes comme des limonades, bouillons , potages, combinées avec des repas légers riches en hydrates de carbones, suffiront généralement.

La diète, le jeûne ou le fait de retarder la reprise des repas, ne sont plus recommandés. Au contraire, on observe une meilleure convalescence chez l'enfant en cas de reprise précoce de l'alimentation. De plus, l'éviction des lipides du repas peut être responsable d'une prolongation de la diarrhée. Un repas équilibré apporte les éléments nutritifs nécessaires à la réparation de la muqueuse intestinale et accroît l'absorption active et donc l'hydratation. Il est donc important non seulement de boire, mais aussi de reprendre le plus rapidement possible une alimentation normale en se laissant guider par son appétit.

Les probiotiques sont très controversés. De nombreux mécanismes d'action ont été suggérés sur base de données expérimentales, mais la plupart ne sont pas confirmés chez l'homme. Il n'y a pas de preuve d'efficacité des probiotiques à doses thérapeutiques dans les premières 24 à 48 heures de la diarrhée aiguë. De même, dans la diarrhée du voyageur, les résultats ne sont pas favorables pour le traitement aigu et sont peu convaincants dans la prophylaxie. Chez l'enfant, des essais cliniques se sont avérés positifs dans la diarrhée aiguë avec le *Saccharomyces boulardii*, et des préparations non-commercialisées en Belgique (*Lactobacillus casei GG* et de fortes doses de *Lactobacillus acidophilus*).

Dans la prophylaxie de la diarrhée due aux antibiotiques à large spectre, seules de fortes doses ont été employées dans les essais contrôlés montrant une action favorable.

Les adsorbants ne sont plus recommandés en raison du manque de preuves de leur efficacité. Chez l'enfant, la smectite semble avoir un effet épaississant sur les selles, mais les interactions possibles avec l'absorption d'autres médicaments la rendent peu attractive.

Le lopéramide est un traitement efficace et rapide de la diarrhée aiguë, y compris de la diarrhée du voyageur. A ce jour, il y a suffisamment de données permettant de recommander son usage en combinaison avec un antibiotique, afin d'accélérer le soulagement des symptômes: les études n'ont pas démontré de prolongation de l'infection, même en cas de dysenterie légère. Le lopéramide reste cependant contre-indiqué en cas de selles sanglantes et forte fièvre (supérieure à 38.5° C) (syndrome dysentérique). Par son métabolisme, le lopéramide nécessite une bonne fonction hépatique et une barrière hémato-encéphalique mature. Il est donc contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans et est à employer avec prudence entre 2 et 6 ans, et seulement en posologie flexible selon les selles liquides, en raison du risque d'iléus en cas de surdosage.

La cause de la diarrhée aiguë résidentielle (ici dans nos régions) est souvent virale. Les antibiotiques sont donc à réserver pour la diarrhée sévère, en fonction du pathogène et des facteurs de risque identifiés. En cas de diarrhée du voyageur, cependant, de courts traitements par quinolones (associées au lopéramide) peuvent être recommandés pour assurer le confort du patient en voyage. En cas de dysenterie, un traitement antibiotique est indiqué. L'émergence de résistances aux nitrofuranes ne permet plus de proposer le nifuroxazide dans le traitement de la diarrhée bactérienne. Les recommandations du groupe d'experts concernant l'usage des différents produits en fonction du patient et de ses symptômes sont publiés séparément (5).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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 I: Importance du problème (à compléter).
2. WHO Diarrhoeal Disease Control Programme. Drugs in the management of acute diarrhoea in infants and young children. Report WHO/CDD/CMT/86.1. 1986.
3. LIFSCHITZ C.H. – Treatment of acute diarrhoea in children. *Curr Opin Pediatr* **5:** 498-501, 1997.
4. ANONYMUS. – Water with sugar and salt. *Lancet* **2:** 300-301, 1978.
5. 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 III: Recommendations (à compléter).
6. PIERCE N.F., SACK R.B., MITRA R.C. et al. – Replacement of water and electrolytes in cholera by an oral glucose-electrolyte solution. *Ann Intern Med* **70:** 1173-1181, 1969.
7. RAMAGE J.K., MILLER A.R.O., CLARKE P.D. – Loperamide and oral rehydration in therapy acute diarrhoea in adults. *Gastroenterology* **90 (5):** (Part 2), P. 1797-1986.
8. GORE S.M., FONTAINE O., PIERCE N.F. – Impact of rice-based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* **304:** 287-291, 1992.
9. ISLAM A. et al. – Is rice based oral rehydration therapy effective in young infants? *Arch Dis Child* **71:** 19-23, 1994.
10. RAMAKRISHNA B.S., VANKTARAMAN S., SRINIVASAN P., DASH P., YOUNG G.P., BINDER H. – Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *NEJM* **342:** 308-313, 2000.
11. CAEIRO J.P., DUPONT H.L., ALBRECHT H., ERICSSON C.E. – Oral rehydration therapy plus loperamide alone in the treatment of traveller"s diarrhoea. *Clin Infect Dis* **28:** 1286-1289, 1999.
12. LIFSCHITZ C.H., SHULMAN R.J. – Nutritional therapy for infants with diarrhea. *Nutr Rev* **Sep 48:** 9329-9338, 1990.
13. CLEASON M, MERSON M. – Global progress in the control of diarrhoeal diseases. *Pediatr Inf Dis J* **9:** 345-355, 1990.
14. PROVISIONAL COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT, SUBCOMMITTEE ON ACUTE GASTROENTERITIS – Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* **97:** 424-433, 1996.
15. SZAJEWSKA H., HOEKSTRA J.H., SANDHU B. – Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **30:** 522-527, 2000.
16. FULLER R. – Probiotics in human medicine. *Gut* **32:** 439-442, 1991.
17. ISOLAURI E. – Probiotics and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* **15:** 534-537, 1999.
18. SARTOR R.B. – Probiotics and chronic pouchitis: restoring luminal microbial balance. *Gastroenterology* **119:** 548-556, 2000.
19. MACFARLANE G.T., CUMMINGS J.H. – Probiotics and prebiotics: can regulating activities of intestinal bacteria benefit health? *BMJ* **318:** 999-1003, 1999.
20. LEWIS S.J., FREEDMAN A.R. – Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastro-intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* **12:** 807-822, 1998.
21. VANDENPLAS Y. – Bacteria and yeast in the treatment of acute and chronic infections. Part I. *Clin Microbiol Inf* **5:** 299-307, 1999.
22. VANDENPLAS Y. – Bacteria and yeast in the treatment of acute and chronic infections. Part II. *Clin Microbiol Inf* **5:** 389-395, 1999.
23. BUTS J.-P. – Mechanisms of action of biotherapeutic agents. *In* Biotherapeutic agents and Infectious Diseases. ELMER G.W., MCFARLAND L., SURAWIC C. (eds). Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 27-46, 1997.
24. GIONCHETTI P., RIZELLO F., VENTURI A., BRIGIDI P., MATTEUZZI D., BAZZOCHI P., POGGLIOLO P., MIGLIOLO M., CAMPIERI M. – Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chrionic pouchitis: a double-blind, placebo- controlled trial. *Gastroenterology* **119:** 305-309, 2000.
25. BUTS J.P., BERNASCONI P., VAN CRAYNEST M.P., MALDAGUE P., DE MEYER R. – Response of human and rat intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res* **20:** 192-196, 1986.
26. ZOPPI G., DEGANELLO A., BENONI G., SACCOMANI F. – Oral bacteriotherapy in clinical practice. 1. The use of different preparations in infants treated with antibiotics. *Pediatrics* **139 (1):** 16-22, 1982.
27. BENNO Y, MITSUOKA T. – Impact of *Bifidobacterium longum* on human fecal microflora. *Microbiol Immunol* **36:** 683-694, 1992.
28. BOULLOCHE J., MOUTERDE O., MALLET E. – Traitement des diarrhées aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant. Etude contrôlée de l'actvité antidiarrrhéique de *L. acidophilus* tués (souche LB) contre un placebo et un médicament de référence (lopéramide). *Ann Pédiatr* **41 (7):** 457-463, 1994.
29. ZOPPI G., BALSAMO V., DEGANELLO A., IACONO G., SACCOMANI F., BENONI G. – Oral bacteriotherapy in

clinical practice. II. The use of different preparations in the treatment of acute diarrhea. *Pediatrics* **139 (1):** 22-24, 1982.

30. GUANDALINI S., PENSABENE L., ZIKRI M.A., DIAS J.A., CASALI L.G. et al. – Lactibacillus GG administered in oral rehydration solution to children in acute diarrhoea: a multicentre European trial. *J Paed Gasteroenterol Nutr* **30:** 54-60, 2000.
31. HÖCHTER W., CHASE D., HAGENHOFF G. – *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhoea. *Münch Med Wochenschr* **132:** 188-192, 1990.
32. BUYDENS P., DEBEUCKELAERE S. – Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhoea. A Placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* **31:** 887-891, 1996.
33. KOLLARITSCH H.H., KEMSNER P., WIEDERMANN G., SCHEINER O. – Prevention of traveller's diarrhoea. Comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Medicine International* 9-17, 1989.
34. STEFFEN R., HEUSSER R., TSCHOPP A., DUPONT H.L. – Efficacy and side-effects of six agents in the self-treatment of travellers' diarrhoea. *Travel Medicine International* 153-157, 1988.
35. RUIZ-PALACIOS G., TUZ F., ARTEAGA F., GUERRERO M.L., DOHNALEK M., HILTY M. – Tolerance and fecal colonization with *lactobacillus reterii* in children fed a beverage with a mixture of *Lactobacillus sp. Pediatr Res* **39 (4):** 104 (A1090), 1996.
36. SHORNIKOVA A.V., CASAS A.I., MYKKÄNEN H., SALO A., VESIKARI T. – Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infec Dis J* **16:** 1103-1107, 1997.
37. CHAPOY P. – Traitement des diarrhées aiguës infantiles: Essai contrôlé de *Saccharomyces boulardii. Ann Pediatr (Paris)* **32:** 561-563, 1985.
38. CETINA-SAURI G, SIERRA BASTO G. – Evaluation thérapeutique de *Saccharomyces boulardii* chez des enfants souffrant de diarrhée aiguë. *Ann Pediatr* **41:** 397-400, 1994.
39. SIMAKACHORN N., PICHAIPAT V., RITHIPORNPAISARN P. et al. – Clinical evaluation of theaddition of lyophilised, heat-kiled *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the tratment of acute diarrhoea in children. *J Paed. Gasteroenterol Nutr* **30:** 68-72, 2000.
40. POZO-OLANO J.D., WARRAM J.H., GOMEZ R.G., CAVAZOS M.G. – Effect of a *Lactobacilli* preparation on traveller's diarrhea. *Gastroenterology* **74:** 829-830, 1978.
41. KATELARIS P.H., SALAM I., FARTHING M.J.G. – *Lactobacilli* to prevent traveller's diarrhea? *N Engl J Med* **333:** 1360-1361, 1995.
42. OKSANEN P.J., SALMINEN S., SAXELIN M., HÄMÄLÄINEN P., IHANTOLA-VORMISTO A., MUURASIEMI-ISOVIITA L., NIKKARI S., OKSANEN T., PÖRSTI I., SALMINEN E., SIITONEN S., STUCKEY H., TOPPILA A., VAPAATALO H. – Prevention of traveller's diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* **22:** 53-56, 1990.
43. HILTON E, KOLAKOWSKI P, SINGER C, SMITH M. – Efficacy of Lactobacillus GG as a Diarrheal Preventive in Travelers. *J Travel Med* **4:** 41-43, 1997.
44. SCARPIGNATO C., RAMPAL – Prevention and treatment of travellers' diarrhoea: a clinical approach. *Chemotherapy* **41 (suppl 1):** 48-81, 1995.
45. DE LAS CASAS C., ADACHI J., DUPONT H. – Review article: travellers' diarrhoea. *Aliment Phamacol Ther* **13:** 1373-1378, 1999.
46. GOTZ V., ROMANKIEWICS J.A., MOSS J., MURRAY H.W. – Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhoea with lactobacillus preparations. *Am J Hosp Pharm* **36:** 754-757, 1979.
47. VANDERHOOF J.A., WHITNEY D.B., ANTONSON D.L., HANNER T.L., LUPO J.V., YOUNG R.J. – Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Paediatr* **35:** 564-568, 1999.
48. ADAM J., BARRET A., BARRET-BELLET C. et al. – Essais cliniques contrôlés en double insu de l'ultra-levure lyophilisée. Etude multicentrique par 25 médecins de 388 cas. *Gaz Med Fr* **84:** 2072-2078, 1977.
49. SURAWICZ C.M., ELMER G.W., SPEELMAN P., MCFARLAND L.V., CHINN J., VAN BELLE G. – Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: A prospective study. *Gastroenterology* **96:** 981-988, 1989.
50. MCFARLAND L., SURAWICZ C.M., GREENBERG R.N. et al. – Prevention of beta-lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* in comparison with placebo. *Am J Gastroenterol* **90 (3):** 438-439, 1995.
51. LEWIS S.J., POTTS L.F., BARRY R.E. – The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly *J Infect* **36:** 171-174, 1998.
52. MCFARLAND L.V., SURAWICZ C.M., GREENBERG R.N., FEKETEY R., ELMER G.W., MOYER K.A., MELCHER S.A., BOWEN K.E., COX J.L., NOORANI Z., HARRINGTON G., RUBIN M., GREENWALD D. – A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* **271:** 1913-1918, 1994.
53. Notice Perenterol® en Perenterol Forte®. Gebrauchs-information, Thieman (Duitsland).
54. PIARROUX R, MILLON L, BARDONNET K, VAGNER O, KOENIG H. – Are live saccharomyces yeasts harmful to patients? *Lancet* **353:** 1851-1852, 1999.
55. FIORAMONTI J., DROY-LEFAIX M.T., BUÉNO L. – Changes in gastro-intestinal motility induced by cholera toxin and expermental osmotic diarrhoea in dogs: effects of treatment with an argillaceous compound. *Digestion* **36:** 230-237, 1987.
56. RATEAU J.-G., MORGANT G., DROY-PRIOT M.T., PARIER J.-L. – A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit. *Curr Med Opin* **8:** 233-241, 1982.
57. MAHRAOUI L., HEYMAN M., PLIQUE O., DROY-LEFAIX, DESJEUX J.F. – Apical effect of diosmectite on damage to intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor-α. *Gut* **40:** 339-343, 1997.
58. MADKOUR A.A., MADINA E.M., EL-AZOUNI O.E., AMER M.A., EL-WALILI T.M., ABBASS T. – Smectite in acute diarrhoea in children: a double-blind placebo-controlled trial. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* **17:** 176-181, 1993.
59. SCHILLER LR. – Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther* **9:** 87-106, 1995.
60. DASHWOOD M.R., SYKES R.M., THOMSON C.S. – Autoradiographic demonstration of [^{3}H]loperamide binding to opioid receptors in rat and human small intestine. *International Narcotics Research Conference (INRC)* **89:** 165-169, 1990.
61. AWOUTERS F., MEGENS A., VERLINDEN M., SCHUURKES J., NIEMEGEERS C., JANSSEN P. – Loperamide. Survey of studies on mechanism of its anti-diarrhoeal activity. *Dig Dis Sci* **38:** 977-979, 1993.
62. BURLEIGH D.E. – Loperamide but not morphine has anti-secretory effects in human colon, in vitro. *Eur J Pharmacol* **202:** 277-280, 1991.
63. HUGHES S., HIGGS N.B., TURNBERG L.A. – Loperamide has antisecretory activity in the human jejunum in vivo. *Gut* **25:** 931-935, 1984.

64. PRESS AG, EWE K, SCHMIDT J, JUNGE H. – Effect of loperamide on jejeunal electrolyte and water transport, prostaglandin E2-induced secretion and intestinal transit time in man. *Eur J Clin Pharmacol* **41:** 239-243, 1991.
65. REES W.D.W., SHARPE G.R., CHRISTOFIDES N.D., BLOOM S.R., TURNBERG L.A. – The effects of an opiate agonist and antagonist on the human upper gastro-intetsinal tract. *Eur J Clin Invest* **13:** 221-225, 1983.
66. 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.
67. KIRBY M.G., DUKES G.E., HEIZER W.D., BRYSON J.C., POWEL J.R. – Effects of metoclopramide, betanechol, and loperamide on gastric residence time, gastric emptying and mouth-to-caecum transit time. *Pharmacotherapy* **9 (4):** 226-231, 1989.
68. LAMBERT-ZECHOVSKY N., CEZARD J.P., BINGEN E., MASHAKO L., MARINIER E., NAVARRO J. – Effect of loperamide on faecal flora in infants with severe protracted diarrhoea. *Acute Infectious Diarrhoea: Role of Drug Therapy, Edited by DuPont HL.* 1997. Proceedings of an International Symposium held at the IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases, Munich, July 21, 1986.
69. CORBETT C.L., THOMAS S., READ N.W., HOBSON N., BERGMAN I., HOLDSWORTH C.D. – Electrochemical detector for breath hydrogen determination: measurement of small bowel transit time in normal subjects and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* **22:** 836-840, 1981.
70. KEELING W.F., HARRIS A., MARTIN B.J. – Loperamide abolishes exercise-induced orocecal liquid transit acceleration. *Digest Dis Sci* **38 (10):** 1783-1787, 1993.
71. MEURIS B. – Observational study of travelers' diarrhea. *J Travel Med* **2 (1):** 11-13. A): 20S-23S, 1993.
72. 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.
73. KAPLAN M.A., PRIOR M.J., ASH R.R., MCKONLY K.I., HELZNER E.C., NELSON E.B. – Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone and placebo in the treatment of acute diarrhoea with gas-related abdominal discomfort. A randomised controlled trial. *Arch Fam Med* **8:** 243-248, 1999.
74. 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.
75. LITOVITS T., CLANCY C., KORBERLY B., TEMPLE A.R., MANN K.V. – Surveillance of loperamide ingestions: an analysis of 216 poison center reports. *Clin Toxicol* **35 (1):** 11-19, 1997.
76. Centre Belge d'Information Thérapeutique, Heymans Instituut, De Pintelaan 185, 9000 Gent.
77. EINARSON A., MASTROIACOVO P., ARBON J., ORNOY A., ADDIS A., HALM H., KOREN G. – Prospective controlled multi-centre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* **14:** 185-187, 2000.
78. DUPONT H.L., HORNICK A.B. – Adverse effect of Lomotil therapy in Shigellosis. *JAMA* **226:** 1525-1528, 1973.
79. ERICSSON C.D., DUPONT H.L., MATHEWSON J.J., WEST S. – Treatment of traveler's diarrhea with sulfa-methoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA* **263 (2):** 257-261, 1990.
80. 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.
81. 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.
82. 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 Internal Medecine* **118 (8):** 582-586, 1993.
83. 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.
84. 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.
85. CAVALLO J.D., NIEL L., RAMARIN A., DUBROUS P. – Antibiotic sensitivity to epidemic strains of Vibrio cholera and Shigella dysenteriae 1 in Rwandan refugee camps in Zaire. *Med Trop (Mars)* **55 (4):** 351-353, 1995.
86. SACK R.B., RAHMAN M., YUNUS M., KHAN E.H. – Antimicrobial resistance in organisms causing diarhoeal disease. *Clin Infect Dis* **24 (S1):** S102-S105, 1997.
87. SMITH K.E., BESSER J.M., HEDBERG C.W., LEANO F.T., BENDER J.B., WICKLUND J.H. et al. – Quinolone resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *NEMJ* **340:** 1525-1529, 1999.
88. BARBARA G., STANGHELLINI V., BERTI-CERONI C., DE GIORGIO R., SALVIOLOI B. et al. – Role of antibiotic therapy in long-term germ excretion in faeces and digestive symptoms after *Salmonalle* infection. *Alim Pharmacol Ther* **14:** 1127-1131, 2000.
89. MOSS P.J., READ R.C. – For debate. Empiric antibiotic therapy for acute infective diarrhoea in the developed world. *J Antimicrob Chemother* **35:** 903-913, 1995.
90. GOODMAN L.J., TRENHOLME G.M., KAPLAN R.L., SEGRETU J., HINES D., PETRAK R. et al. – Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med* **150:** 541-546, 1990.
91. WISTROM J.M., JERTBORN M., EKWALL E., NORLIN K., SODERQUIST B., STROMBERG A. et al. – Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. *Ann Intern Med* **117:** 202-208, 1992.
92. Cochrane review, De Bruyne et al. May 2000. www.update-software.com/abstracts/ab002242.htm
93. THOMSEN L.L, PAERREGAARD A. – Treatment with ciprofloxacin in children with typhoid fever. *Scand J Infect Dis* **30 (4):** 355-357, 1998.
94. PRADHAN K.M., ARORA N.K., JENA A., SUSHEELA A.K., BHAN M.K. – Safety of ciprofloxacin therapy in children: magnetic resonance images, body fluid levels of fluoride and linear growth. *Acta Paediatr* **84 (5):** 555-560, 1995.
95. KUSHCHNER R.A., TROFA A.F., THOMAS R.J., HOGE C.W., PITARANGSI C. et al. – Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand and areas where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Inf Dis* **21:** 536-541, 1995.
96. Recommendations Group d'Etude Belge pour Médecine de Voyage. www.itg.be.