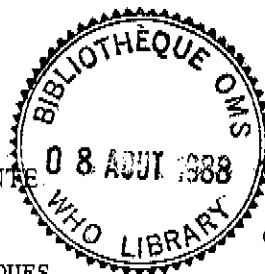




WORLD HEALTH ORGANIZATION

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



DISTR.: GENERAL(E)

WHO/CDD/CMT/86.1 Rev.1 (1988) ✓

ORIGINAL: ANGLAIS

PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHEIQUES

MÉDICAMENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE AIGUE DU NOURRISSON ET DU JEUNE ENFANT

Cet article, plutôt que de donner une analyse discursive de la littérature, présente une vue d'ensemble du traitement actuellement pratiqué tel qu'il est recommandé par le Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques de l'OMS.

Ces recommandations s'appliquent uniquement à la maladie diarrhéique aiguë du nourrisson et de l'enfant. Elles ne doivent pas être extrapolées au traitement de la diarrhée du voyageur.

La diarrhée est une cause majeure de décès et de malnutrition pour les enfants des pays en développement. Chaque enfant connaît en moyenne trois épisodes de diarrhée par an au cours des deux premières années de la vie (dans certaines régions l'incidence est beaucoup plus élevée), et l'on estime à 4 à 5 millions le nombre de décès associés à la diarrhée par an dans le monde.¹ Il y a trois importantes formes de diarrhée: la diarrhée aiguë aqueuse (les selles sont molles ou liquides, mais sans présence de sang), la dysenterie (les selles contiennent sang et mucus), et la diarrhée persistante (diarrhée qui commence sous une forme aiguë mais se prolonge au-delà de 14 jours). Les complications les plus importantes de la diarrhée sont la déshydratation et le catabolisme des tissus; ce dernier contribue à la malnutrition, qui est encore aggravée lorsque la suppression des aliments fait partie du traitement.

Ce texte présente l'état actuel des connaissances sur l'utilisation des médicaments pour traiter la diarrhée aiguë aqueuse et la dysenterie du nourrisson et du jeune enfant. Les premiers objectifs du traitement sont de prévenir ou de corriger la déshydratation, d'entretenir un état nutritionnel satisfaisant et de traiter la dysenterie. La diarrhée aqueuse, avec les vomissements et la fièvre qui l'accompagnent, entraîne des pertes d'eau et d'électrolytes du corps qui peuvent conduire à une déshydratation cliniquement évidente. Une faible proportion des épisodes de diarrhée (de 2 à 5 % environ) évoluent vers une déshydratation détectable (généralement modérée), alors que moins de 1 % d'entre eux conduisent à une déshydratation grave, qui peut être mortelle si elle n'est pas traitée énergiquement. Au moins 90 % de tous les épisodes de diarrhée aqueuse qui sont suffisamment graves pour nécessiter un traitement dans un centre de santé peuvent être soignés uniquement par un traitement de réhydratation par voie orale. De tous les cas qui se produisent à la maison, une proportion encore plus élevée peut être traitée avec efficacité à la maison par cette méthode. Seuls les malades qui ont une déshydratation grave, comme celle que peut causer le choléra, nécessitent une réhydratation vigoureuse par voie intraveineuse. Dans tous les cas, l'alimentation, y compris la prise de lait maternel, doit être poursuivie sans interruption.

Les antibiotiques sont utiles essentiellement dans le choléra et la dysenterie. Les agents antiparasitaires sont utilisés pour les infections symptomatiques avec G. lamblia et E. histolytica. Beaucoup d'autres traitements existent, dont la plupart visent à diminuer le volume des selles et à raccourcir la durée de la maladie, mais aucun d'entre eux ne s'est montré à la fois sans danger et assez efficace pour être utilisé en routine chez le nourrisson et le jeune enfant.

Les différentes approches du traitement sont étudiées plus en détail ci-après.

R 886 - 687 - 987 - 1287

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced or translated, in part or in whole, but not for sale or use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Réhydratation par voie orale

La thérapie de réhydratation par voie orale (TRO) est la pierre angulaire de tous les programmes nationaux de lutte contre les maladies diarrhéiques car elle est simple, extrêmement efficace, bon marché et techniquement appropriée. Une solution préparée à partir de sels de réhydratation par voie orale (SRO) est utilisée aussi bien pour traiter une déshydratation cliniquement évidente (c'est-à-dire pour compenser les déficits en liquide et en électrolytes) et pour empêcher la déshydratation en compensant les pertes très tôt au début de la diarrhée, ou quand la diarrhée continue après la réhydratation.² La SRO recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé et l'UNICEF (FISE) contient en g/l : NaCl 3,5; KCl 1,5; citrate trisodique 2,9 (ou NaHCO₃ 2,5); glucose 20. Il est efficace car une partie de l'absorption active du glucose par l'intestin grêle se poursuit au cours de l'infection intestinale, permettant le transport du sodium et l'absorption de l'eau couplée au glucose; ce mécanisme fournit ainsi un moyen de remplacer l'eau et les électrolytes perdus dans les selles. Ce traitement appliqué à la maison au début de la diarrhée peut également être utilisé pour empêcher la déshydratation. Les liquides appropriés peuvent être préparés à partir d'ingrédients que l'on trouve habituellement à la maison tels que des mélanges de sucre et sel, des soupes légèrement salées ou des bouillies diluées.^{2,3}

Bien que la TRO soit extrêmement efficace pour combattre la diarrhée et ses conséquences graves, elle ne diminue pas la quantité des selles ni la durée de la diarrhée. On reconnaît généralement qu'un médicament qui pourrait réduire la diarrhée compléterait utilement la TRO. Pour avoir une valeur pratique, ce médicament devrait également être bon marché et sans danger, particulièrement sur les enfants jeunes. Les catégories de médicaments complémentaires dont on dispose actuellement comprennent des agents antimotilité, des agents antisécrétoires, une flore bactérienne destinée à inhiber le développement des pathogènes et des adsorbants.

Médicaments antimotricité

Les opiacés et leurs dérivés sont des médicaments antidiarrhéiques extrêmement utilisés, agissant essentiellement par leurs propriétés d'antimotricité. Ils comprennent la codéine, l'élixir parégorique, la teinture d'opium désodorisée (qui sont tous des alcaloïdes), et le diphénoxylate et le lopéramide (qui sont l'un est l'autre des dérivés synthétiques opiacés). Aucun d'entre eux n'est recommandé pour une utilisation de routine sur le nourrisson et l'enfant car les avantages procurés sont modestes et ils peuvent causer des effets secondaires graves. Tous peuvent provoquer des nausées, des vomissements, de la somnolence, un ileus paralytique et même un arrêt cardiopulmonaire. Ils peuvent également aggraver l'évolution clinique des diarrhées infectieuses. Par exemple, un traitement avec du diphénoxylate a provoqué la prolongation aussi bien de la fièvre que de l'excrétion des agents pathogènes chez des volontaires infectés par *Shigella*;⁴ et les agents antimotricité peuvent provoquer une accumulation de liquide dans l'intestin dans la diarrhée grave, comme dans celle causée par *V. cholerae* ou *E. coli* entérotoxigène, si bien que les pertes liquidiennes sont à la fois sous-estimées et insuffisamment compensées.

L'intérêt clinique de ces agents est tout au plus modeste. Dans des essais contrôlés, le diphénoxylate n'a pas réduit de façon significative le nombre ou le volume des selles de diarrhée ni les besoins d'apport hydrique par voie intraveineuse chez des nourrissons atteints de diarrhée aiguë.^{5,6} Des essais similaires avec du lopéramide (0,24 mg/kg par jour) n'ont pu mettre à jour aucun effet cliniquement significatif sur le volume quotidien de la diarrhée ou les besoins en liquide de réhydratation, bien que la durée de la diarrhée ait été modérément réduite.^{7,8} Une dose quotidienne plus importante (0,48 mg/kg) a également produit une réduction modeste, mais statistiquement significative, de la durée de la diarrhée; cependant, avant la fin de la diarrhée, le volume des selles n'a pas été affecté,^{9,10} ce qui indique que ce médicament n'a pas de propriétés antisécrétoires qui présentent un bénéfice clinique dans la diarrhée aiguë.

Médicaments antisécrétoires

Alors que plusieurs médicaments ont montré un effet antisécrétoire dans des études expérimentales, un très petit nombre d'entre eux seulement ont été correctement étudiés dans des essais cliniques et ils ont pratiquement tous eu des effets secondaires importants, un index

thérapeutique faible et/ou une efficacité seulement modeste. En conséquence, aucun d'entre eux ne peut actuellement être recommandé pour le traitement de la diarrhée aiguë infectieuse chez le nourrisson et l'enfant. La chlorpromazine, un tranquillisant qui a des effets antisécrétoires, a été soigneusement étudiée dans le choléra.^{11,12} Bien qu'elle ait produit une réduction du volume des selles statistiquement significative, la dose requise a également causé une somnolence empêchant le malade de pouvoir ingérer la solution de SRO.

Le sous-salicylate de bismuth sous forme liquide a réduit significativement le nombre de selles non moulées et les symptômes subjectifs chez des jeunes adultes présentant une diarrhée du voyageur,¹³ mais il n'a produit aucun effet sur la quantité d'eau dans les selles ni sur le poids total des selles, ce qui implique qu'il n'a pas produit d'effet antisécrétoire. Bien plus, la quantité du volume à administrer (de 240 à 480 ml en moins de 4 heures) et la dose totale du salicylate étaient trop importantes pour une utilisation pratique et sans danger sur l'enfant.^{13,14} Un essai en double aveugle contre placebo pour étudier l'effet d'une tablette de sous-salicylate de bismuth sur des volontaires atteints d'une diarrhée causée par E. coli entérotoxigène a également montré qu'il ne produisait aucun effet sur la fréquence ou le poids des selles.¹⁵

L'aspirine (25 mg/kg par jour) a été étudiée comme agent antisécrétoire dans un essai en double aveugle contre placebo sur des enfants dénutris atteints de diarrhée aiguë, après une réhydratation initiale par voie intraveineuse. La réduction du volume quotidien des selles était statistiquement significative, mais le changement moyen n'a été que de 100 ml par enfant, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement important.¹⁶ Il a été montré dans des études sur l'animal que la berbérine, un alcaloïde utilisé dans certains remèdes traditionnels contre la diarrhée, produisait un effet antisécrétoire. Cependant, dans deux essais cliniques contrôlés sur des adultes présentant un choléra ou une diarrhée cholériforme, elle n'a produit aucun effet sur le volume des selles, ou elle a réduit ce volume d'une manière qui n'a pas été considérée comme cliniquement importante.^{17,18}

Bactéries aciduriques

Depuis des dizaines d'années, on a mis en évidence que les bactéries aciduriques normales dans l'intestin de l'homme inhibent le développement de certains pathogènes bactériens, tels que Salmonella et Shigella. Il a donc été suggéré que les infections intestinales pouvaient être traitées ou prévenues par l'ingestion de flore normale; Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium et Streptococcus faecium étant les espèces les plus fréquemment mentionnées. Des essais en double aveugle de Streptococcus faecium sur des adultes et des enfants atteints de diarrhée aiguë ont montré une réduction de la durée de la maladie et de l'excrétion du germe.^{19,20} Toutefois, lors d'une étude en double aveugle contre placebo récemment achevée au Bangladesh, on n'a démontré aucun effet de Streptococcus faecium sur le volume des selles ni sur la durée de la diarrhée chez des adultes et des enfants atteints de diarrhée aqueuse aiguë. Par ailleurs, des essais contrôlés de l'intérêt thérapeutique ou prophylactique de Lactobacillus n'ont mis en évidence aucun bénéfice.^{21,22,23}

Adsorbants

Le kaolin, le charbon et autres adsorbants ont été proposés comme agents antidiarrhéiques en raison de la possibilité qu'ils ont de fixer les bactéries toxiques et de les neutraliser, mais les résultats des études cliniques ont été décevants. Le kaolin n'a montré aucune efficacité dans le choléra;²⁴ dans la diarrhée de l'enfant sans choléra, il a produit une augmentation de la consistance des selles, mais le poids des selles et leur teneur en eau n'ont pas été affectés.⁵ Le charbon s'est révélé tout aussi inefficace dans le choléra;²⁵ de plus, il a également empêché l'action bénéfique de la tétracycline.²⁶ Une préparation expérimentale de charbon et ganglioside GM1 (qui fixe la toxine cholérique et la toxine thermolabile d'E. coli) a produit une réduction modeste du volume des selles chez des malades atteints de choléra, mais seulement pendant un temps court au début de la maladie.²⁵ Cependant, en dehors du choléra et de certaines infections diarrhéiques par E. coli entérotoxigène, ce traitement aurait peu d'utilité.

La cholestyramine est une résine échangeuse quaternaire non absorbable qui fixe avec une forte avidité les acides biliaires et l'endotoxine bactérienne. Plusieurs études cliniques non contrôlées suggèrent qu'elle pourrait être utile pour traiter la diarrhée persistante chez certains

enfants. Bien qu'un essai contrôlé par placebo et effectué en double aveugle du produit utilisé pour le traitement de la diarrhée de l'adulte (diarrhée essentiellement persistante) n'ait montré aucun effet bénéfique,²⁷ deux autres études ont montré que la cholestyramine réduisait de façon substantielle la durée de la maladie (et de l'hospitalisation) chez des nourrissons atteints de diarrhée aiguë.^{28,29} Dans les dosages les plus élevés qui ont été étudiés, la cholestyramine a produit également une acidose prolongée quand le déficit de base n'était pas totalement corrigé. Des études sont en cours pour évaluer les propriétés antidiarrhéiques de la cholestyramine.

Solutions de SRO améliorées

Il est possible que le médicament "antidiarrhéique" le plus efficace et le plus sûr soit une solution de SRO améliorée contenant, en plus du glucose ou en remplacement de celui-ci, des molécules organiques transporteuses, par exemple certains acides aminés ou des poudres de céréales.^{3,30,31} Il se peut que ces constituants organiques favorisent plus efficacement que le glucose l'absorption de sodium et d'eau et réduisent de cette façon le volume des selles émises; ce type d'effet a déjà été démontré avec une solution de SRO contenant de la poudre de riz cuit.³¹ Bien que les résultats d'une étude semblent indiquer que l'addition de glycine (glycocolle) aux SRO avec glucose améliore l'absorption de liquide et réduise le volume des selles lors d'un épisode de diarrhée aiguë,³⁰ d'autres études plus récentes montrent que l'addition de glycine (et dans certains cas de glycyglycine) aux SRO avec glucose n'a aucun effet bénéfique constant sur le volume des selles, la consommation de SRO ou la durée de la diarrhée chez l'enfant de moins de 3 ans. Des études sont en cours sur d'autres "solutions améliorées de réhydratation par voie orale", comprenant des solutions à base de céréales et des solutions contenant d'autres acides aminés, ou des maltodextrines à la place du glucose, dans le but de définir une composition qui réduira au maximum (et sans danger) la gravité et la durée de la diarrhée, tout en apportant l'eau et les électrolytes nécessaires.

Antibiotiques et médicaments antiparasitaires

Pour un petit nombre de diarrhées infectieuses, les antibiotiques peuvent réduire de façon significative la gravité et la durée de la diarrhée et raccourcir la durée de l'excrétion de l'agent pathogène.³² Dans le choléra reconnu ou suspecté, la tétracycline doit être donnée car elle réduit d'environ 50 % le volume total des selles et les besoins d'apport hydrique par voie orale et intraveineuse. Bien que la tétracycline ne soit généralement pas donnée aux enfants de moins de 12 ans pour éviter une éventuelle coloration des dents, la durée de deux jours requise pour traiter le choléra ne comporte pas ce risque.³³ Dans les cas relativement exceptionnels où les souches de *V. cholerae* 01 sont résistantes à la tétracycline, on peut utiliser le triméthoprime-sulfaméthoxazole, le chloramphénicol, ou l'érythromycine. La durée de la diarrhée causée par *Campylobacter jejuni* peut être réduite par un traitement avec érythromycine, mais seulement lorsqu'il commence au premier jour de la maladie;³⁴ un traitement par antibiotiques n'est recommandé que s'il existe une méthode simple pour diagnostiquer cette infection.

Une dysenterie modérée à grave (caractérisée par de la fièvre et la présence de sang dans les selles) est souvent causée par *Shigella*, et ces malades doivent recevoir des antibiotiques, qu'il soit ou non possible d'effectuer des coprocultures pour identifier la cause. On utilise beaucoup l'ampicilline et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, mais *Shigella* peut y être résistant. Si cela est possible, la sélection de l'antibiotique doit être basée sur ce que l'on connaît de la sensibilité aux antibiotiques du *Shigella* récemment isolé dans la même région. Chez les jeunes nourrissons, en particulier de moins de 1 à 2 mois, la diarrhée peut s'accompagner de bactériémie; quand des signes d'infection systémique sont présents et persistent après la réhydratation, il faut considérer sérieusement une antibiothérapie à large spectre par voie parentérale.

La dysenterie amibienne, diagnostiquée par l'identification des trophozoïtes d'*E. histolytica* dans les selles, doit être traitée avec du métronidazole, souvent combiné avec du furoate de diloxanide. Le diagnostic de la diarrhée causée par *Giardia lamblia* requiert l'identification des trophozoïtes ou de l'antigène de *Giardia* dans les selles ou dans le liquide intestinal; le traitement peut se faire avec métronidazole, tinidazole, quinacrine ou furazolidone.

Aucun agent antibiotique ou chimiothérapeutique (y compris la sulfaguanidine, d'autres sulfamides mal absorbés, la néomycine et les oxyquinoléines halogénées) n'a fait ses preuves dans le traitement de routine de la diarrhée aiguë; leur utilisation est inappropriée et peut être dangereuse.

Conclusion

En résumé, environ 90 % des enfants présentant une diarrhée aqueuse qui vont dans un centre de soins peuvent être soignés avec succès et de façon optimale avec uniquement le traitement de réhydratation par voie orale et la poursuite de l'alimentation. Les traitements par antibiotiques ou antiparasitaires doivent être réservés aux malades qui ont une dysenterie, un choléra reconnu ou suspecté, ou une infection reconnue avec E. histolytica ou G. lamblia. Les agents complémentaires facilement disponibles, comme les agents antimotilitaires ou anti-sécrétoires, la flore acidurique exogène et les adsorbants n'ont aucun intérêt pratique et augmentent aussi bien le coût du traitement que le risque d'effets secondaires. Il faut déplorer la pratique rencontrée dans de nombreux pays, qui consiste à traiter en routine les épisodes de diarrhée avec de multiples agents complémentaires et antibiotiques, que l'on peut parfois trouver en association.³⁴ Le traitement de réhydratation par voie orale est la seule méthode éprouvée en matière de coût et d'efficacité pour traiter la diarrhée, et les économies réalisées par ce mode de traitement peuvent être considérables.³⁵

Références

1. Snyder, J. D. & Merson, M. H. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. Bulletin of the World Health Organization, 1982; 60, 605-613
2. The Management of Diarrhoea and Use of Oral Rehydration Therapy - A Joint WHO/UNICEF statement. 2nd ed. Geneva, WHO (1985)
3. Levine, M. M. & Pizarro, D. Advances in therapy of diarrhoeal dehydration: oral rehydration. Advances in Paediatrics, 1984; 31, 207-234
4. DuPont, H. L. & Hornick, R. B. Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis. Journal of the American Medical Association, 1973; 225, 1525-1528
5. Portnoy, B. L., DuPont, H. L., Pruitt, D., Abdo, J. A. & Rodriguez, J. T. Antidiarrhoeal agents in the treatment of acute diarrhoea in children. Journal of the American Medical Association, 1976; 236, 844-846
6. Harris, M. J. & Beveridge, J. Diphenoxylate in the treatment of acute gastroenteritis in children. Medical Journal of Australia, 1965; 22, 921-922
7. Owens, J. R., Broadhead, R., Hendrickse, R. G., Jaswal, O. P. & Gangal, R. N. Loperamide in the treatment of acute gastroenteritis in early childhood. Report of a two centre, double-blind, controlled clinical trial. Annals of Tropical Paediatrics, 1981; 1, 135-141
8. Kassem, A. S., Madkour, A. A.-S., Massoud, B. Z. & Mahanna, Z. M. Loperamide in acute childhood diarrhoea: a double-blind controlled trial. Journal of Diarrhoeal Disease Research, 1983; 1, 10-16
9. Diarrhoeal Diseases Study Group. Loperamide in acute diarrhoea in childhood: results of a double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. British Medical Journal, 1984; 289, 1263-1267
10. Kassem, A. S. (communication personnelle)
11. Rabbani, G. H., Greenough, W. B. III, Holmgren, J. & Lonroth, I. Chlorpromazine reduces fluid loss in cholera. Lancet, 1979; i, 410-412

12. Rabbani, G. H., Greenough, W. B. III, Holmgren, J. & Kirkwood, B. Controlled trial of chlorpromazine as antisecretory agent in patients with cholera hydrated intravenously. British Medical Journal, 1982; 284, 1361-1364
13. DuPont, H. L., Sullivan, P., Pickering, L. K., Haynes, G. & Ackerman, P. B. Symptomatic treatment of diarrhoea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university. Gastroenterology, 1979; 73, 715-718
14. Pickering, L. K., Feldman, S., Ericsson, C. D. & Cleary, T. G. Absorption of salicylate and bismuth from a bismuth subsalicylate-containing compound (Pepto-Bismol). Journal of Paediatrics, 1981; 99, 654-656
15. Graham, D. Y., Estes, M. K. & Gentry, L. O. Double-blind comparison of bismuth subsalicylate and placebo in the prevention and treatment of enterotoxigenic Escherichia coli-induced diarrhoea in volunteers. Gastroenterology, 1983; 85, 1017-1022
16. Burke, V. Gracey, M. & Suharyono, Sunoto. Reduction by aspirin of intestinal fluid-loss in acute childhood gastroenteritis. Lancet, 1980; i, 1329-1330
17. Butler, T., Rabbani, O., Knight, J., Sanyal, H. & Huq, M. Antisecretory activity of berberine sulfate in acute cholera. Clinical Research, 1984; 32, 511A
18. Khin-Maung, U. Myo-Khin, Nyunt-Nyunt Wai, Aye-Kyaw & Tin-U. Clinical trial of berberine in acute watery diarrhoea. British Medical Journal, 1985; 290, 1601-1605
19. Bellomo, G., Mangiagi, A., Nicastro, L. & Frigerio, G. A controlled double-blind study of SF68 strain as a new biological preparation for treatment of diarrhoea in paediatrics. Current Therapeutic Research, 1980; 28, 927-936
20. Lamarri, E., Beluisi, A., Guidone, G., Marini, G. & Frigerio, G. A double-blind comparison of two different treatments for acute enteritis in adults. Chemotherapy, 1981; 27, 466-470
21. Luckey, T. D. Perspectives in intestinal microecology. Microecology and therapy, 1984; 14, 243-249
22. Pozo-Olano, J. de D., Warran, J. H. Jr, Gomez, R. G. & Cavazos, M. G. Effect of a lactobacilli preparation on travellers' diarrhoea. A randomized, double-blind clinical trial. Gastroenterology, 1978; 74, 829-830
23. Clements, M. L., Levine, M. M., Black, R. E., Robins-Browne, R. M., Cisneros, L. A., Drusano, G. L., Lanata, C. R. & Saah, A. J. Lactobacillus prophylaxis for diarrhoea due to enterotoxigenic Escherichia coli. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1981; 20, 104-108
24. Nalin, D. R. & Cash, R. A. Kaolin and cholera. Journal of the Pakistan Medical Association, 1970; 20, 177-182
25. Stoll, B., Holmgren, J., Bardhan, P. K., Huq, I., Greenough, W. B. III, Fredman, P. & Svennerholm, L. Binding of intraluminal toxin in cholera: trial of GM₁ ganglioside charcoal. Lancet, 1980; ii, 888-891
26. Sack, R. B., Cassells, J., Mitra, R., Merritt, C., Butler, T., Thomas, J., Jacobs, B., Chaudhuri, A. & Mondal, A. The use of oral replacement solutions in the treatment of cholera and other severe diarrhoeal disorders. Bulletin of the World Health Organization, 1970; 43, 351-360
27. McCloy, R. M. & Hofmann, A. F. Tropical diarrhoea in Vietnam - a controlled study of cholestyramine therapy. New England Journal of Medicine, 1971; 284, 139-140

28. Isolauri, E. & Vesikari, T. Oral rehydration, rapid feeding, and cholestyramine for treatment of acute diarrhoea. Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, 1985; 4, 366-374
29. Vesikari, T. & Isolauri, E. A comparative trial of cholestyramine and loperamide for acute diarrhoea in infants treated as outpatients. Acta Paediatrica Scandinavica, 1985; 74, 650-654
30. Patra, F. C., Mahalanabis, D., Jalan, K. N., Sen, A. & Banerjee, P. In search of a super solution; controlled glycine-glucose oral rehydration solution in infantile diarrhoea. Acta Paediatrica Scandinavica, 1984; 73, 18-21
31. Patra, F. C. Is oral rice electrolyte solution superior to glucose electrolyte solution in infantile diarrhoea? Archives of Disease in Childhood, 1982; 57, 910-912
32. Levine, M. M. Antimicrobial therapy of infectious diarrhoea. Reviews of Infectious Diseases, 1986; 8, Supplément 2
33. Grossman, E. R., Walcher, A. & Friedman, H. Tetracyclines and permanent teeth: The relation between dose and tooth colour. Paediatrics, 1971; 47, 567-570
34. Nolan, C. M., Johnson, K. E., Coyle, M. B. & Faler, K. Campylobacter jejuni enteritis: efficacy of antimicrobial and antimotility drugs. American Journal of Gastroenterology, 1983; 78, 621-626
35. Lerman, S. J., Shepard, D. S. & Cash, R. A. Treatment of diarrhoea in Indonesian children: what it costs and who pays for it? Lancet, 1985; ii, 651-655

= ■ =

