

LES DIARRHÉES DU VOYAGEUR

O. BOUCHAUD

• Institut de Médecine et d'Epidémiologie Africaine, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France.

Med. Trop. 2001; **61** : 215-219

La diarrhée du voyageur (DV) ou *turista*, est volontiers labordée avec une certaine désinvolture compte tenu de sa grande fréquence et de son habituelle bénignité. Il ne faut néanmoins pas perdre de vue que, du fait notamment de l'évolution du profil des voyageurs, cet incident dans le ciel bleu d'un séjour tropical peut parfois tourner au cauchemar. Par ailleurs son coût pour la collectivité est loin d'être négligeable du fait du nombre de personnes concernées. Dans un travail récent étudiant des voyageurs anglais en Jamaïque, ce coût était évalué à 5 millions de francs pour 10 000 voyageurs (1). C'est dire tout l'intérêt d'une réflexion sur les modalités de prise en charge de ces troubles digestifs avec son volet pédagogie de la santé puisque le praticien aura la charge de conseiller les voyageurs sur l'attitude à avoir pendant leur séjour. Au plan thérapeutique, les quinolones du fait de leur bonne efficacité ont tendance à faire oublier que la pierre angulaire du traitement reste la réhydratation. Leur utilisation en prévention a certes des indications mais doit rester parcimonieuse. Les règles « universelles » d'hygiène alimentaire restent d'actualité même si leur efficacité est limitée. A terme, le développement d'une part d'anti-infectieux d'activité locale utilisables en prévention et d'autre part de vaccins actifs notamment sur *Escherichia coli* enterotoxinogène devrait réduire l'incidence de la DV en minimisant les risques iatrogènes.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

La définition d'une DV varie selon les auteurs. La plus couramment utilisée est la survenue de plus de 3 selles pendant 24 h, associées ou non à au moins 1 symptôme d'accompagnement (vomissements, douleurs abdominales, fièvre...) (2). C'est le problème de santé le plus fréquent pour les voyageurs se rendant d'une zone à niveau d'hygiène élevé vers un pays à niveau d'hygiène inférieur. Ainsi 20 millions de personnes sont exposées annuellement au risque, et tout particulièrement celles issues de pays industrialisés se rendant dans un pays en voie de développement, chez qui le taux d'attaque est d'environ 40 % (2). Cette population « à risque » représente environ 4 millions de personnes tous les ans en France. Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'un événement bénin et de courte durée (1 à 5 jours). Cependant dans

40 % des cas, ces troubles digestifs amènent le voyageur à modifier son emploi du temps et dans 20 à 30 % des cas, ils le conduisent à un alitement de quelques jours (avec hospitalisation dans moins de 1 % des cas). Dix pour cent des DV durent plus d'une semaine et 2 % évoluent vers des formes chroniques avec un retentissement fonctionnel plus important (2,3). Il faut, par ailleurs, prendre en compte d'éventuels effets délétères sur, par exemple, la pharmacocinétique de médicaments. On a ainsi montré que l'absorption du proguanil était diminuée du quart chez des voyageurs prenant une prophylaxie anti-palustre par chloroquine + proguanil et souffrant de diarrhée (bien qu'aucune conséquence sur l'incidence des accès palustres n'ait été observée dans cette étude) (4).

L'incubation de la DV est habituellement brève (de quelques heures à quelques jours), ce qui explique que le premier pic de fréquence ait lieu dès le 3^e-4^e jour du séjour. Un deuxième pic se situe vers le 10^e jour, bien que les troubles digestifs puissent évidemment survenir à n'importe quel moment (5).

EVALUATION DU RISQUE DE DV

L'évaluation du risque de DV est une notion importante car elle permet de mieux cibler les recommandations aux voyageurs en fonction des différentes situations. Elle doit se faire sur deux plans : celui de la diarrhée sensu stricto et celui de la survenue d'une forme compliquée.

Le risque de survenue d'une DV varie en fonction de plusieurs facteurs, témoins directs des relations germes-hôte (5) :

- l'âge : les sujets jeunes sont plus exposés (alors que le sexe ne semble pas avoir d'influence) ; les deux principales raisons avancées pour expliquer cette différence sont d'ordre immunitaire (une protection immunitaire locale et générale semble pouvoir s'acquérir au fil du temps) ou liées aux conditions de voyage (séjour en contact avec la population locale et dans des conditions d'hygiène plus précaires).

- Les conditions de voyage : bien que beaucoup de DV apparaissent dans la première semaine du séjour, le risque est proportionnel à la durée d'exposition ; de même, un voyage très au contact de la population, en zone rurale et itinérant,

sera plus exposé qu'un séjour sédentaire. En revanche, la qualité de l'hôtellerie ne semble pas être un élément protecteur.

- Un état morbide sous-jacent : outre des maladies chroniques, telles que diabète ou déficits immunitaires, toute atteinte de l'intégrité de la barrière renaturelle représentée par l'acidité gastrique, va entraîner un risque accru de diarrhée (gastrectomie, hypo ou achlorhydrie, traitements anti-ulcéreux).

- Les facteurs génétiques: il s'agit d'un aspect encore très mal connu des caractéristiques de l'hôte. Les sujets de groupe sanguin O sont plus sensibles aux shigelloses (*Shigella sonnei*) et au choléra(3). De même, il a été suggéré que la susceptibilité de l'hôte récepteur pour *Escherichia coli* entéro-toxinogène puisse être d'origine génétique.

Les facteurs de risque liés au comportement alimentaire sont difficiles à cerner car variables (voire opposés) d'une étude à l'autre. Ainsi, dans une étude prospective, longitudinale sur 2 ans réalisée au Guatemala (6), les facteurs de risque tels que boire de l'eau non contrôlée, manger chez des locaux ou dans des «petits» restaurants ressortaient alors qu'ils n'apparaissaient pas dans une autre étude du même type faite au Népal (7).

A côté de ces facteurs individuels, interviennent bien évidemment des facteurs d'environnement et d'écologie microbienne locaux, notamment au sein de la population autochtone. On peut ainsi schématiquement distinguer trois groupes de pays en fonction de leur niveau sanitaire. Le tableau I détaille ces groupes et donne une notion approximative du risque de diarrhée en fonction du pays d'origine et du pays où a lieu le voyage. On notera d'ailleurs que le seul fait de voyager dans un autre pays à niveau d'hygiène équivalent peut être source de diarrhée ce qui renforce l'idée que les facteurs microbiens ne sont pas les seuls en cause.

Le risque de faire une forme compliquée lors de la survenue d'une DV est très lié à l'âge. Ainsi les «sénior», de plus en plus enclins (et sollicités...) à séjourner en zone tropicale, sont très à risque d'une déshydratation lors de diarrhée aiguë surtout si elle est accompagnée de vomissements, ce qui est fréquent, ou lors de diarrhée persistante.

Les voyageurs souffrant d'un déficit immunitaire (néoplasie, sida, traitements immunosuppresseurs) ont non seulement un risque d'infection accru, mais sont également exposés à des formes plus sévères. Il en est de même pour les patients ayant une sécrétion acide diminuée en raison d'un inoculum important laissé intact du fait de l'achlorhydrie.

Tableau I - Evaluation du risque de diarrhée pour le voyageur en fonction du niveau d'hygiène de son pays d'origine et de celui du pays visité (Réf. 3).

Niveau d'hygiène du pays d'origine	Pourcentage de risque de diarrhées dans un pays visité à niveau d'hygiène :		
	Faible***	intermédiaire**	élevé*
Elevé*	40	10	2 à 4
Intermédiaire**	8 à 18		
Faible***	8 à 18	2 à 14	

* Amérique du Nord, Europe de l'ouest et du Nord, Australie, Nouvelle Zélande, Japon

** Pourtour Méditerranéen, Moyen Orient, Chine, ex-URSS, Europe de l'Est

*** Amérique Latine, Afrique, Asie du Sud-Est.

Enfin, une diarrhée peut décompenser une maladie sous-jacente (insuffisance respiratoire, cardiaque ou rénale, diabète...) par la déshydratation qu'elle entraîne ou par des troubles ioniques particulièrement délétères lors de la prise de certains médicaments (diurétiques, digitaliques, lithium).

ETIOLOGIES ET SOURCE DES GERMES

L'infection digestive provient de l'absorption d'aliments contaminés. L'origine commune de la contamination est les matières fécales de personnes infectées. Les ingests alimentaires représentent le vecteur essentiel des germes, le rôle du contact direct par les mains ou celui indirect des mouches (8), bien que certain, apparaissant secondaire. Les aliments solides sont plus souvent en cause que l'eau de boisson (3) et, parmi eux, les fruits de mer, poissons et viandes plus à risque que les légumes et surtout les fruits, ainsi que l'a montré une étude faite sur des marchés ruraux en Thaïlande (9). Dans cette étude, seulement 12 % des produits alimentaires testés étaient contaminés, ce qui s'explique probablement par des conditions sanitaires locales un peu particulières, puisque des études précédentes suggéraient des chiffres beaucoup plus élevés de l'ordre de 60 à 70 % (10).

Les étiologies sont en effet essentiellement infectieuses, même si des facteurs non infectieux peuvent avoir une action favorisante ou directe (diarrhée motrice). Ces facteurs non infectieux sont d'ordre psychogène, liés aux modifications du rythme de vie, au décalage horaire, aux changements d'alimentation (épices...) ou de climat.

Parmi les agents infectieux en cause (Tableau II), les bactéries sont à l'origine de près de 80 % des DV. Les 20 % restant se partagent essentiellement entre les étiologies virales et, à un moindre degré, parasitaires. La liste des germes en cause s'est allongée avec la découverte initialement au Népal, puis sur le continent américain, enfin dans l'ensemble du monde tropical d'un protozoaire *Cyclospora*, mis en évidence chez des voyageurs (11). De même, le rôle souvent sous-estimé d'*Aeromonas* doit être souligné tout en gardant à l'esprit qu'*Escherichia coli* entéro-toxinogène reste de loin l'étiologie la plus fréquente puisqu'elle est en cause dans 40 à 60 % des cas (12). Par contre, le vibron cholérique ne concerne que très rarement le voyageur occidental (risque évalué à moins de 0,001 % par mois d'exposition (3)) ce qui justifie que le vaccin anti-cholérique ne soit plus recommandé par l'OMS depuis 1973 et ne soit plus disponible en France.

PREVENTION DE LA DIARRHÉE DU VOYAGEUR

Elle va s'envisager sur deux niveaux : l'éducation du voyageur vis-à-vis de son comportement alimentaire et la chimioprophylaxie d'indication, en pratique, très limitée.

Conseils pour l'hygiène alimentaire.

Les précautions prises dans ce domaine sont d'une efficacité réelle difficile à cerner car très peu évaluées. En tout

Tableau II - Principales étiologies microbiennes de la diarrhée du voyageur.

Bactéries (80 %)
<i>Escherichia coli</i> entéro-toxinogène
Shigelles
<i>Campylobacter</i>
<i>Escherichia coli</i> entéro-invasif
Salmonelles
<i>Aeromonas</i>
Vibrions non cholériques
<i>Plesiomonas shigelloïdes</i>
<i>Escherichia coli</i> entéro-pathogène
Staphylocoques
Vibron cholérique
<i>Yersinia enterocolitica</i>
Virus (10 à 20 %)
Rotavirus
Virus Norwalk
Adénovirus
Astrovirus
Entérovirus
Calicivirus
Parasites (5 à 10 %)
<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Giardia lamblia</i>
<i>Cryptosporidium</i>
<i>Isospora belli</i>
<i>Cyclospora</i> sp

état de cause, cette efficacité est limitée (2) en raison notamment du fait que le voyageur, et ce d'autant plus qu'il est itinérant, ne prépare pas lui-même ses repas. L'étude déjà signalée plus haut faite au Népal (7) va même très à l'encontre des données «classiques» puisque les facteurs de risque associés à la DV étaient le fait d'aller au restaurant, de manger de la quiche ou des lasagnes, et non pas de boire de l'eau du robinet par exemple. La règle de base est que tout ce qui est cuit et consommé chaud est sans risque. Les aliments solides qui, contrairement aux idées reçues, sont une source plus importante d'infection que l'eau, peuvent être schématiquement classés en 2 groupes (3) (Tableau III). Ainsi les aliments à haut risque sont les fruits de mer, les poissons et les viandes, crus ou peu cuits, les plats froids (salades composées, plats préparés mangés froids), les crudités, les fruits. Le lait et les produits laitiers sont également à ranger dans cette catégorie, de même que les aliments comportant des traces de moisissure. Les aliments à faible (ou sans) risque sont les plats cuits et mangés chauds (température de cuisson supérieure à 65°C) (13), les produits secs (pain, biscuits) conservés dans de bonnes conditions ainsi qu'habituellement la confiture, le miel ou les fruits entourés d'une peau et épluchés par le voyageur lui-même.

Pour l'eau et les boissons, les précautions habituelles restent de rigueur : boissons encapsulées ou décontaminées par ébullition (1 minute), désinfection chimique (d'efficacité modeste), filtration mécanique ou sur résine penta-iodée.

Il n'est par ailleurs pas inutile de rappeler au voyageur que le lavage des mains au minimum avant les repas et après

le passage aux toilettes est une précaution élémentaire mais utile.

Prophylaxie médicamenteuse.

Ce domaine a donné lieu ces 10 dernières années, essentiellement aux Etats-Unis, à de nombreuses publications. Les médicaments testés ont tous fait la preuve d'une grande efficacité, de l'ordre de 90 % avec les quinolones. Les indications de ce type de traitement restent par contre, discutées mais doivent être raisonnablement très limitées et fondées sur l'évaluation du rapport coût et risques sur bénéfice.

Chez l'adulte, la classe thérapeutique de choix est les quinolones. Le cotrimoxazole, les macrolides ou les cyclines sont moins efficaces et moins bien tolérés mais peuvent représenter une alternative. Dans une étude contre placebo, le taux de protection (84 %) apporté par la ciprofloxacine (500 mg/j) se révélait très supérieur à celui (51 %) offert par le cotrimoxazole (160-800 mg/j) (14). La norfloxacine (400 mg/j), la ciprofloxacine (500 mg/j), l'ofloxacine (200 mg/j), la péfloxacine (400 mg/j) peuvent être utilisées (2). La prise est quotidienne pendant le séjour en zone à risque avec début la veille de l'arrivée et arrêt 24 à 48 heures après l'avoir quittée.

Les effets secondaires de l'antibioprophyllaxie, bien que peu courants et habituellement bénins (rash cutané favorisé par l'exposition solaire, mycose génitale, céphalées, vertiges, nausées...) doivent être pris en compte d'autant que, malgré leur rareté (risque évalué à 1/10 000 voyageurs), certains peuvent être sévères (réaction anaphylactique, atteinte des lignées sanguines, syndrome de Stevens-Johnson, colite post-antibiotique). L'impact sur la sélection de mutants résistants ne doit pas être négligé bien que le risque apparaisse faible (15).

Ainsi 4 indications théoriques peuvent être envisagées :

- voyageurs ne pouvant pas prendre le risque d'une indisposition, même transitoire : hommes d'affaire (négo-

Tableau III - Classification des aliments en fonction du risque de contamination.

Aliments à risque élevé

fruits de mer
poissons et viandes mal cuits
plats préparés consommés froids
glaces artisanales
crudités
fruits pré-épluchés
lait et produits laitiers
aliments avec trace de moisissures
eau du robinet
boissons non encapsulées

Aliments à faible (ou sans) risque

plats cuits consommés chauds
pain, biscuits et aliments secs
confiture, miel
fruits épluchés par le voyageur
eau et boissons encapsulées
eau décontaminée (résine penta-iodée, ébullition, filtrage, chloration, ion argent...)
boissons chaudes

ciation de contrats), sportifs en compétition, conférenciers, étudiants passant un examen ;

- voyageurs souffrant d'un déficit immunitaire: néoplasie, sida, traitements immunosuppresseurs ;

- voyageurs porteurs d'une pathologie sous-jacente avec risque de décompensation (voir plus haut) ;

- voyageurs dont la barrière de l'acidité gastrique est déficiente: gastrectomie, traitement par anti-H2 ou inhibiteur de la pompe à protons.

En pratique, la décision sera prise au terme d'un dialogue entre le médecin et le consultant en tenant compte des conditions du voyage (possibilités de contrôle alimentaire), et de sa durée. Les indications restent donc très restreintes et, en tout état de cause, limitées à des séjours brefs (moins de 15 jours à 3 semaines).

L'utilisation des probiotiques (type *Lactobacillus*) est séduisante par leur absence d'effets secondaires. Leur efficacité n'est actuellement pas établie (16).

CONDUITE A TENIR EN CAS DE DIARRHÉE AIGUE

La particularité de la DV est que, dans la grande majorité des cas, c'est le voyageur lui-même qui se traitera pendant son séjour. Le praticien, et tout particulièrement le généraliste, a donc un rôle pédagogique important à jouer par les conseils donnés avant le départ et la constitution de la pharmacie de voyage. Dans les autres cas où la diarrhée survient après le retour, le praticien n'est évidemment pas confronté à des problèmes diagnostiques, la distinction entre diarrhée entérotogène et diarrhée invasive étant cliniquement aléatoire et d'un intérêt pratique très limité. La démarche clinique la plus importante est de dépister les signes précurseurs de complications. Les difficultés sont en fait essentiellement liées au choix d'un juste équilibre entre une «médicalisation» excessive ou au contraire insuffisante. Ainsi, par exemple, la réalisation d'exams coprologiques a un intérêt limité du fait d'une part de la faible «rentabilité» des coprocultures et d'autre part de l'habituelle efficacité des quinolones.

La première règle à observer dans tous les cas est la compensation hydro-électrolytique. Le voyageur doit être sensibilisé à ce traitement de base nécessaire, très souvent suffisant et pourtant paradoxalement très méconnu. Son importance est d'autant plus grande que la diarrhée est abondante, qu'elle dure dans le temps, qu'elle est associée à des vomissements et qu'elle survient sur terrain fragilisé (personnes âgées, maladies sous-jacentes, traitements par diurétiques, digitaliques, lithium). Elle se fera, dans la grande majorité des cas, par voie orale, en prenant garde d'absorber une quantité suffisante de sel, l'utilisation de préparations spéciales (type soluté OMS) ne semblant pas apporter de bénéfice évident (17). Ainsi, du thé sucré ou des jus de fruit avec des gâteaux secs salés font parfaitement l'affaire. Il est conseillé d'éviter les produits lactés. Par contre, une alimentation riche en glucides est recommandée car elle favorise l'absorption hydrosodée. En cas de vomissements, plutôt que les anti-émétiques d'intérêt modéré, c'est la prise répétée de petites quantités de liquide qui permettent en règle générale de passer le cap dif-

ficile. Cependant, dans quelques cas, la réhydratation par voie intraveineuse sera nécessaire devant l'existence de vomissements incoercibles ou d'une diarrhée hydrique majeure.

Les ralentisseurs du transit, type loperamide, ont l'avantage d'agir très rapidement mais, outre leur caractère illogique sur le plan physio-pathologique (allongement du temps de contact germe/muqueuse), ils ont l'inconvénient d'entraîner parfois un inconfort digestif secondaire (douleurs abdominales, constipation) voire dans de rares cas des complications coliques graves. Ils sont donc contre-indiqués en cas de syndrome dysentérique. Le voyageur doit ainsi être averti qu'il ne doit pas utiliser ces produits en cas de fièvre et de diarrhée sanglante et qu'il doit les arrêter en cas d'inefficacité après 48 heures de traitement.

Les protecteurs de la muqueuse intestinale (adsorbants), tels que la diosmectite ou l'attapulgit, ont une efficacité de l'ordre de 50 % sur la durée d'évolution de la diarrhée (18). L'absence de passage systémique explique leur excellente tolérance.

Les antisécrotoires, essentiellement représentés par le racécadotril, ont une efficacité comparable à celle des adsorbants avec également un très bon profil de tolérance. Une étude a montré par ailleurs une efficacité comparable entre oxyde de loperamide et racécadotril (19).

Dans certains cas le voyageur peut être amené à utiliser des antibiotiques soit en auto-traitement soit après une consultation médicale. Cela n'est justifié qu'en présence d'une diarrhée de type entéro-invasif (syndrome dysentérique avec fièvre et présence de sang), d'un tableau sévère, lorsqu'un traitement symptomatique de plus de 48 heures est inefficace ou si la diarrhée survient sur un terrain fragilisé.

Les quinolones représentent le traitement de choix : norfloxacine (400 mg x 2/j), péfloxacin (400 mg x 2/j), ofloxacine (200mg x 2/j), ciprofloxacine (500 mg x 2/j) pendant 3 jours, sauf en cas de syndrome dysentérique où la durée recommandée est de 5 jours (20,21). Certains auteurs ont proposé des traitements en dose unique (2 comprimés) avec des résultats satisfaisants (22). Les quinolones étant contre-indiquées chez la femme enceinte, le cotrimoxazole seul ou associé à l'érythromycine peut représenter une alternative cependant plus aléatoire (2,23).

Des antibiotiques non absorbables (limitant donc le risque d'effet secondaire) tels que la rifaximine (24) ou la bicozamycine, et les probiotiques (levures type *Saccharomyces* ou *Lactobacillus*) pourraient être intéressants (16). Leur évaluation est en cours. Les antiseptiques intestinaux (nitrofurane, quinoléine) n'ont a priori par leur place, leur efficacité n'ayant jamais été démontrée.

DIARRHÉES PERSISTANTES OU CHRONIQUES

Dans 10 % des cas environ, les troubles digestifs persistent au-delà de 2 semaines et dans 2 % ils passent à la chronicité (de 1 mois à 6 mois, ou plus) avec, habituellement, 1 à 3 selles molles par jour, en alternance parfois avec des épisodes d'apparente normalisation, accompagnés parfois d'une anorexie et d'un état dyspeptique (2,5). Il est

alors licite de réaliser, dans un premier temps, des explorations microbiologiques avec examens parasitologiques des selles. La probabilité de mettre en évidence une parasitose (giardiase, amibiase, voire cyclospore ou helminthiase) est, en effet, plus importante que dans les diarrhées aiguës. En cas de négativité de l'examen coprologique, un traitement empirique par des dérivés imidazolés éventuellement associé à un traitement antibiotique doit être tenté avant de proposer des explorations plus complètes (5, 25). En effet, la révélation d'une pathologie intestinale (notamment une colite inflammatoire) à l'occasion d'une DV est loin d'être exceptionnelle.

CONCLUSION

Malgré son caractère banal et bénin, la DV pose en fait de vrais problèmes de santé publique dans la mesure où les stratégies de prise en charge tant préventives que curatives ne font pas l'objet d'un consensus. Il y a probablement d'un côté surconsommation d'antibiotiques dans les formes communes avec toutes les conséquences que l'on connaît et d'un autre côté méconnaissance des situations où une antibiothérapie notamment préventive permettrait d'apporter un réel bénéfice à l'individu et à la collectivité. Des études d'évaluation du bénéfice thérapeutique, notamment chez les personnes à risques que sont les voyageurs âgés ou porteurs de comorbidité seraient utiles.

REFERENCES

- 1 - STEFFEN R., COLLAND F., TORNIEPORTH N. et Coll. - Epidemiology, etiology and impact of travelers' diarrhea in Jamaica. *JAMA* 1999; **281** : 811-817.
- 2 - GORBACH S.L., AUTEURS ?? et Coll. - Travelers' diarrhea. In «DUPONT H.L., STEFFEN R. - Textbook of Travel Medicine and Health». Decker ed., Hamilton, 2001.
- 3 - DUPONT H., KHAN F.M. - Travelers' diarrhea: epidemiology, microbiology, prevention, and therapy. *J. Trav. Med.* 1994; **1** : 84-93.
- 4 - BEHRENS R.H., TAYLOR R.B., LOW A.S. et Coll. - Travelers' diarrhea: a controlled study of its effect on chloroquine and proguanil absorption. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **88** : 86-88.
- 5 - BOUCHAUD O., CABIE A., COULAUD J-P. - Epidémiologie, physiopathologie et traitement de la diarrhée du voyageur. *Ann. Med. Intern.* 1995; **146** : 431-437.
- 6 - HERWALDT B.L., DE ARROYAVE K.R., ROBERTS J.M., JURANEK D.D. - A multiyear prospective study of the risk factors for and incidence of diarrheal illness in a cohort of Peace Corps volunteers in Guatemala. *Ann. Intern. Med.* 2000; **132** : 982-988.
- 7 - SHLIM D.R. AUTEURS ?? et Coll. - Active surveillance of the incidence and etiology of diarrhea among foreign residents in Nepal: persistent high risk of diarrhea during first two years of residence. 5th International Conference on Travel Medicine, Geneva, 1997. (abstract 205).
- 8 - KAWATA K. - Water and other environmental interventions: the minimum investment concept. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978; **31** : 2114-2123.
- 9 - ECHEVERRIA P., PIYAPHONG S., BODHIDATTA L. et Coll. - Bacterial enteric pathogens in uncooked foods in Thai markets. *J. Trav. Med.* 1994; **1** : 63-67.
- 10 - MATHEWSON J. - Food contamination and disease in travelers: the connection? *J. Trav. Med.* 1994; **1** : 1-2.
- 11 - ORTEGA Y., STERLING C., GILMAN R. et Coll. - Cyclospora species, a new protozoan pathogen of humans. *N. Engl. J. Med.* 1993; **328** : 1308-1312.
- 12 - SACK R.B. - Travelers' diarrhea: microbiologic bases for prevention and treatment. *Rev. Infect. Dis.* 1990; **12 Suppl. 1** : 59-63
- 13 - BANDRES J., MATHEWSON J., DUPONT H. - Heat susceptibility of bacterial entero-pathogens implications for the prevention of travelers' diarrhea. *Arch. Intern. Med.* 1988; **148** : 2261-2263.
- 14 - HECK J.E., STANECK J.L., COHEN M.B. et Coll. - Prevention of travelers' diarrhea: ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole in adult volunteers working in Latin America and the Caribbean. *J. Travel. Med.* 1994; **1** : 136-142.
- 15 - JOHNSON P., ERICSSON C., MORGAN D. et Coll. - Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of travelers' diarrhea with norfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986; **30** : 671-674.
- 16 - DE ROOS N.M., KATAN M.B. - Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; **71** : 405-411.
- 17 - CAEIRO J.P., DUPONT H.L., ALBRECHT H., ERICSSON C.D. - Oral rehydration therapy plus loperamide versus loperamide alone in the treatment of traveler's diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1999; **28** : 1286-1289.
- 18 - DUPONT H., ERICSSON C., DUPONT M. et Coll. - A randomized, open-label comparison of non-prescription loperamide and atropine in the symptomatic treatment of acute diarrhea. *Am. J. Med.* 1990; **88 Suppl. 6** : 20S-23S.
- 19 - ANONYMOUS - Loperamide (oxyde). *Rev. Prescrire* 1997; **17** : 804-806.
- 20 - WISTROM J., JERTBORN M., HEDSTROM S. et Coll. - Short-term self-treatment of travelers' diarrhoea with norfloxacin: a placebo-controlled study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; **23** : 905-913.
- 21 - DUPONT H., ERICSSON C., MATHEWSON J., DUPONT M. - Five versus three days of ofloxacin therapy for travelers' diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; **36** : 87-91.
- 22 - Keystone J. S. - Single-dose antibiotic treatment for travelers' diarrhea. *Lancet* 1994; **344** : 1520.
- 23 - ADACHI J.A., OSTROSKY-ZEICHNER L., DUPONT H.L., ERICSON C.D. - Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 2000; **31** : 1079-1083.
- 24 - DUPONT H.L., ERICSSON C.D., MATHEWSON J.J. et Coll. - Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of traveler's diarrhea. *Digestion* 1998; **59** : 708-714.
- 25 - TAYLOR D.N., CONNOR B.A., SHLIM D.R. - Chronic diarrhea in the returned traveller. *Med. Clin. North Am.* 1999; **83** : 1033-1052.