ACTUALITES SUR LES SOLUTIONS DE SELS DE REHYDRATATION PAR VOIE ORALE DANS LE TRAITEMENT DES DIARRHEES DE L'ENFANT

O. FONTAINE

Med Trop 2003 ; **63** : 486-490

RESUME • Après 20 ans de recherche pour améliorer la composition des Sels de Réhydratation par voie Orale (SRO), une nouvelle formule a été adoptée et est maintenant recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Fonds des Nations Unis pour l'Enfance (UNICEF). Cette formule qui contient un peu moins de chlorure de sodium et de glucose, que la formule antérieure permet non seulement de réduire le volume des selles et des vomissements chez les enfants atteints de diarrhée aiguë non-cholérique, mais elle permet aussi et surtout de réduire très significativement le recours aux perfusions intraveineuses. Cette nouvelle formule de SRO dite à osmolarité réduite est maintenant incluse dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

MOTS-CLES • Sels de réhydratation orale - SRO - SRO à osmolarité réduite - SRO à base d'acides aminés - SRO à base de riz - Diarrhée aiguë - Choléra.

UPDATE ON ORAL REHYDRATION SALT SOLUTIONS USED FOR TREATMENT OF DIARRHEA IN CHILDREN

ABSTRACT • After 20 years of research to improve oral rehydration salts (ORS), a new formula has been developed and is now recommended by the World Health Organization (WHO) and the United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). The new formula that contains slightly less sodium and glucose than previously not only decreases the volume of diarrhea and vomiting in children presenting acute non-cholera-related diarrhea but also, and above all, significantly reduces the need for intravenous fluid treatment. This new so-called reduced osmolarity formulation has been included in the WHO's list of essential drugs.

KEY WORDS • Oral rehydration salts - ORS – Reduced-osmolarity ORS –Acid-based ORS – Rice-based ORS – ACUTE diarrhea - Cholera.

La stratégie de lutte contre les maladies diarrhéiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mise en place au cours des 20 dernières années inclut un certain nombre d'éléments centrés sur la thérapie par réhydratation par voie orale qui en est l'élément majeur. Mais d'autres interventions importantes ont joué et jouent toujours un rôle majeur dans cette stratégie de lutte, notamment : l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois, l'alimentation continue au cours de la diarrhée et l'administration de liquides à la maison dès le début de la diarrhée (1). En ce qui concerne la thérapie par voie orale, depuis plus de 25 ans, l'OMS et le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) ont recommandé l'utilisation d'une formule unique de solution de Sels de Réhydratation par voie Orale (SRO) à base de glucose pour traiter ou prévenir la déshydratation due à la diarrhée, quelle qu'en soit l'étiologie (y compris le choléra), et pour tous les malades quelque soit leur âge (2). Ce produit (Tableau I) a été utilisé partout dans le monde et a contribué largement à la réduction importante pendant cette période de la mortalité due aux maladies diarrhéiques, qui a été réduite de 4,6 millions par an en 1980 à 1,5 million par an en 1999 (2, 3). Toutefois, cette solution de SRO ne réduit pas le volume des selles ou la durée de la diarrhée (4). Ceci a fait craindre que l'acceptabilité de cette solution par les mères et par les agents de santé, qui demandent un traitement qui stoppe la diarrhée, soit mauvaise ou limitée.

Tableau I - Composition de la solution de SRO standard recommandée par l'OMS et l'UNICEF depuis 1985[1] et de la solution de SRO à osmolarité réduite maintenant recommandée par l'OMS et l'UNICEF.

	SRO standard g/L	SRO à osmolarité réduite g/L		SRO standard mmo/L	SRO à osmolarité réduite mmol/L
Chlorure de sodium	3,5	2,6	Sodium	90	75
			Chlorure	80	65
Glucose anhydre	20,0	13,5	Glucose anhydre	111	75
Chlorure de potassium	1,5	1,5	Potassium	20	20
Citrate trisodique	2,9	2,9	Citrate	10	10
Total	27,9	20,5	Osmolarité totale	311	245

[1] Avant 1985, l'OMS et l'UNICEF recommandaient une formule de SRO contenant 30 mmol/L de bicarbonate au lieu de 10 mmol/L de citrate. L'inclusion du citrate à la place du bicarbonate a permis d'améliorer la stabilité de la solution et d'en prolonger la conservation.

• *Travail du Département de la Santé et du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent (O. F., Docteur en Médecine, Coordinateur du Groupe de travail sur la recherche), Organisation Mondiale de la Santé*

• *Correspondance : O. FONTAINE, WHO/CAH, Via Appia, 1211 Geneva 27, Suisse • Fax : +41 22 791 48 53 • E-mail : fontaineo@who.int •*

Figure 1- Docteur A. Peterson, Madame C. Bellamy, Docteur GH Brundtland et Monsieur le Ministre des Ressources Humaines de l'Inde lors de la cérémonie officielle de lancement de la SRO à osmolarité réduite (Nations Unies, New York, 8 Mai 2002).

Au cours des 20 dernières années, de nombreuses études ont donc été entreprises pour développer une formule de SRO améliorée qui soit efficace et sûre pour traiter ou prévenir la déshydratation dans tous les types de diarrhées quelle qu'en soit l'étiologie, et en même temps permettre de réduire le volume des selles et la durée de la diarrhée par rapport à la formule standard de SRO. Une des approches utilisées a consisté à réduire l'osmolarité de la solution de SRO pour éviter les effets négatifs de l'hypertonicité de cette solution sur l'absorption de liquides. Les études qui ont évalué cette approche ont été revues lors d'une réunion d'experts qui s'est tenue à New York en juillet 2001. Cet article présente un résumé des résultats de cette réunion d'experts, ainsi que les recommandations faites par ces experts et publiées en anglais dans un document joint de l'OMS et de l'UNICEF (5). Ces recommandations ont abouti en mai 2002, au cours de la Session Spéciale sur les Enfants lors de l'Assemblée Générale des Nations Unies à New York, au lancement officiel par le docteur GH Brundtland, directeur général de l'OMS, Madame C. Bellamy, directeur exécutif de l'UNICEF, le docteur A. Peterson, administrateur assistant de l'USAID et Monsieur le Ministre des Ressources Humaines de l'Inde, de cette nouvelle formule de SRO (Tableau I), en remplacement de la formule dite standard recommandée par l'OMS et l'UNICEF depuis 1978 (Fig. 1).

LA SRO A OSMOLARITE REDUITE DANS LE TRAITEMENT DU CHOLERA CHEZ LES ADULTES

Trois études ont comparé l'efficacité et la sécurité de la SRO à osmolarité réduite à celle de la SRO standard chez des adultes atteints de choléra (6-8). Une analyse groupée de ces trois études montre une réduction moyenne du volume des selles relativement limitée et statistiquement non significative (0,5 mL/kg ; Intervalle de Confiance (IC) à 95 % : -14,6 - +15,6) au cours des premières 24 heures de traitement chez les sujets traités avec la SRO à osmolarité réduite comparés à ceux traités avec la SRO standard. Une légère réduction de la natrémie, statistiquement significative, de 1,3 mEq/L (IC 95 % : 0,3 - 2,3), a été observée après 24 heures de traitement chez les sujets recevant la SRO à osmolarité réduite comparés à ceux recevant la SRO standard (Tableau II). Au cours de ces trois études, ayant inclu 497 patients, aucun des patients dont la natrémie était inférieure à 130 mEq/L (hyponatrémie) n'a développé de signes cliniques d'hyponatrémie.

En conclusion, chez les adultes atteints de choléra, la SRO à osmolarité réduite, contenant 75 mmol/L de sodium et 75 mmol/L de glucose, est aussi efficace que la solution standard de SRO. Toutefois, il existe un risque limité d'hyponatrémie clinique avec cette solution. Ce risque n'est pas considéré comme suffisamment important pour empêcher l'utilisation de cette solution dans le traitement du choléra chez les adultes.

Tableau II - Comparaison des natrémies, 24 heures après l'initiation du traitement chez des adultes avec le choléra recevant une solution de SRO à osmolarité réduite (SRO RED) ou une solution de SRO standard (SRO OMS).

Auteur	Nombre d'adultes analysés : SRO OMS/ SRO RED	Osmolarité des SRO RED (mOsm/L)	Natrémie à 24 heures: Natrémie moyenne avec SRO OMS* mEq/L (ds)	Natrémie à 24 heures: Réduction de la natrémie avec SRO RED mEq/L (se^2)	Poids de l'étude (10)
Faruque *et Coll* (8)	29/34	249	137 (4.4)	2.4 (1.8)	0.128
Pulungsih *et Coll* (9)	67/64	245	141 (9.9)	0.7 (2.2)	0.105
Alam *et Coll* (7)	153/147	245	135 (4.3)	1.2 (0.3)	0.767

ds = déviation standard
se^2 = variance
* moyenne géométriques
Analyse groupée :
• Natrémie moyenne à 24 heures pour les sujets traités avec SRO OMS : 136 mEq/L
• Réduction de la natrémie chez les sujets traités avec SRO RED: 1,3 mEq/L; IC 95% : 0,3-2,3

LA SRO A OSMOLARITE REDUITE CHEZ LES ENFANTS

Diarrhée aiguë non cholérique

Une méta-analyse de tous les essais cliniques évaluant l'efficacité des solutions de réhydratation par voie orale à osmolarité réduite a été publiée en 2001 (10). Le tableau III montre les résultats de cette méta-analyse :

- l'utilisation de SRO à osmolarité réduite entraîne une réduction significative (35 %) des besoins en réhydratation par voie intraveineuse, déterminés de façon clinique, après que la réhydratation par voie orale ait été débutée. Cette variable est basée sur un jugement clinique, montrant que la réhydratation par voie orale a échoué soit pour corriger la déshydratation soit pour maintenir l'état d'hydratation correct après la phase de réhydratation. Dans beaucoup de centres de traitement périphériques, le traitement de réhydratation par voie intraveineuse n'est pas disponible. Dans ces centres, l'utilisation d'une solution qui réduit significativement le besoin en perfusion intraveineuse, peut réduire très significativement le risque de décès dû à la diarrhée ;
- dans dix des onze études inclues dans la méta-analyse (11-21), la tendance est à la réduction du volume des selles chez les enfants traités avec la solution de réhydratation à osmolarité réduite. Quand toutes ces études sont analysées de façon groupée, la réduction du volume des selles (20 %) devient statistiquement significative ;
- l'incidence des vomissements est réduite de façon significative (30 %) chez les enfants traités avec la solution de SRO à osmolarité réduite ;
- l'incidence de l'hyponatrémie (concentration sérique du sodium <130 mEq/L) à 24 heures est plus grande chez les enfants ayant reçu la solution de SRO à osmolarité réduite que chez ceux traités avec la solution standard. Cette différence qui n'est pas statistiquement significative (51 enfants traités avec la solution de SRO à osmolarité réduite ont développé une hyponatrémie contre seulement 36 des enfants traités avec la solution standard ; OR=1,45, IC 95 % : 0,93-2,26), n'exclut pas toutefois la possibilité que le risque d'hyponatrémie associé au traitement avec les SRO à osmolarité réduite soit double de celui associé aux SRO standard.

Tableau III - Résumé des résultats de la méta-analyse de tous les essais cliniques randomisés comparant les solutions de SRO à osmolarité réduite (SRO RED) à la solution de SRO standard (SRO OMS) (10).

	Différence moyenne combinée (log) chez les enfants recevant SRO RED comparés à ceux recevant SRO OMS (IC 95%)	Odds ratio pour les enfants recevant SRO RED comparés à ceux recevant SRO OMS (IC 95%)
Traitement IV	-	0,61 (0,47 - 0,81)*
Volume de selles	-0,214 (-0,305 à 0,123)*	-
Vomissement		0,71 (0,55 - 0,92)*
Hyponatrémie	-	1,45 (0,93 - 2,26)

IC : Intervalle de Confiance
* p<0,05

Choléra

Trois études évaluant l'efficacité des SRO à osmolarité réduite ont inclus des enfants atteints de choléra(11, 22, 23) (Tableau IV). L'analyse groupée des données recueillies chez ces sujets montre qu'il y a une légère réduction, statistiquement significative, de la natrémie à 24 heures chez les enfants traités avec la solution de SRO à osmolarité réduite par rapport à ceux ayant reçu la solution standard (différence moyenne 0,8 mEq/L, IC 95 % : 0,6 à 1,0). Bien que le risque relatif d'avoir une concentration sérique de sodium en dessous de 130 mEq/L après 24 heures de traitement ne soit pas augmenté chez les enfants traités avec les SRO à osmolarité réduite (RR=1,8, IC 95 % : 0,9 à 3,2), l'intervalle de confiance de ce risque relatif n'exclut pas la possibilité que ce risque soit double chez les enfants traités avec les SRO à osmolarité réduite par rapport à ceux traités avec la solution standard, comme cela a été observé chez les adultes. Cependant aucun des enfants dont la natrémie est descendue en dessous de 130 mEq/L n'a présenté de signes cliniques d'hyponatrémie. Dans une des études, le volume de selles à 24 heures n'était pas différent entre les deux groupes de traitement (11). Toutefois, dans les deux autres études (22, 23), une réduction du volume des selles de 30 % a été observée chez les enfants traités avec la SRO à osmolarité réduite par rapport à ceux ayant reçu la solution standard.

En conclusion, en cas de diarrhée aiguë non cholérique chez les enfants, les solutions de SRO à osmolarité réduite, avec 75 mEq/L ou moins de sodium et de 75 à 90 mmol/L de glucose sont sans danger. En comparaison avec la solution standard, ces solutions sont associées à une réduction du volume des selles, une réduction des vomissements, et surtout une réduction du besoin en perfusion intraveineuse. Pour les enfants présentant une diarrhée due au choléra, les solutions de SRO à osmolarité réduite, contenant de 70 à 75 mEq/L de sodium et de 75 à 90 mmol/L de glucose sont au moins aussi efficaces que la solution standard, et bien que des données supplémentaires recueillies en utilisation de routine soient nécessaires, ces solutions semblent aussi sûres.

Recommandations sur les SRO à osmolarité réduite

A la lumière de ces conclusions et reconnaissant :

- les avantages programmatiques et logistiques de n'utiliser qu'une seule formule de SRO partout dans le monde et pour toutes les diarrhées, quelle qu'en soit la cause ;
- que les solutions de réhydratation à osmolarité réduite contenant 60 mEq/L de sodium ne semblent pas être significativement meilleures que les solutions contenant 75 mEq/L de sodium ;
- que la solution de SRO contenant 75 mEq/L de sodium et 75 mmol/L de glucose est efficace chez les adultes comme chez les enfants atteints de choléra ;
- que les données sur la sécurité de cette solution chez les sujets atteints de choléra, bien que limitées, sont rassurantes.

Le groupe d'experts a recommandé que la politique de la formule unique soit maintenue, et que cette formule unique de SRO contienne dorénavant 75 mEq/L de sodium

Tableau IV - Comparaison des natrémies à 24 heures chez les enfants avec choléra traités avec la solution de SRO à osmolarité réduite (SRO RED) ou avec la solution de SRO standard (SRO OMS).

Auteur	Nombre d'enfants analysés : SRO OMS/ SRO RED	Osmolarité des SRO RED (mOsm/L)	Natrémie à 24 heures		Poids de l'étude (10)
			Natrémie avec SRO OMS* mEq/L (ds)	Réduction de la natrémie avec SRO RED mEq/L (se^2)	
Dutta *et Coll* (17)	20/19	260	133 (4)	0 (2.09)	0.051
Choice (16)	32/26	245	132 (5)	-2 (1.74)	0.061
Alam *et Coll* (18)	16/19	245	136 (1)	1 (0.12)	0.888

ds = déviation standard
se^2 = variance
* moyenne géométrique
Analyse groupée :
• Estimation de la natrémie moyenne à 24 heures chez les sujets traités avec SRO OMS: 136 mEq/L
• Réduction moyenne de la natrémie chez les sujets recevant SRO RED: 0,8 mEq/L ; IC 95% : 0,2-1,4

et 75 mmol/L de glucose pour une osmolarité totale de 245 mOsm/L.

Ces recommandations ont été acceptées par l'OMS et l'UNICEF, et la nouvelle formule de SRO recommandée par l'OMS et l'UNICEF est, depuis le 8 mai 2002, la formule de SRO à osmolarité réduite (tableau 1). Cette formule remplace maintenant l'ancienne formule dans la liste officielle des Médicaments Essentiels de l'OMS.

Chez les enfants sévèrement malnutris, les recommandations pour le traitement de la diarrhée ne sont pas modifiées. La meilleure solution de SRO reste le ReSoMal, et si cette solution n'est pas disponible, il faut toujours diluer la solution de SRO standard ou à osmolarité réduite dans un volume double d'eau, en rajoutant du glucose, du potassium et des minéraux.

LES AUTRES FORMULES DE SRO

Pour être complet sur les solutions de SRO « améliorées », il nous faut en mentionner deux types qui ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours des 20 dernières années.

Les SRO à base d'acides aminés et/ou de dextrine-maltoses

Parmi les approches qui ont été testées pour le développement de formules de SRO améliorées, l'une a consisté à remplacer une partie ou la totalité du glucose par différents acides aminés (glycine, alanine, glutamine, etc ...) (24). Des dextrine-maltoses dérivées du maïs ont été aussi essayées en remplacement du glucose afin de réduire l'osmolarité de la solution (12). Malheureusement, aucune de ces différentes formules de SRO n'a montré de supériorité par rapport à la formule de SRO standard au cours d'essais cliniques réalisés chez des enfants atteints de diarrhée non cholérique. De plus, certaines de ces formules se sont révélées instables au cours du stockage, et certains des produits testés très difficiles à manipuler au cours des processus de fabrication.

Les SRO à base de riz et d'autres céréales

Des études pour évaluer l'efficacité du riz en remplacement du glucose dans la formule de SRO ont commencé dès 1980. Initialement, les solutions étaient préparées en cuisant le riz (50 à 80 g/L) pendant au moins 10 minutes, puis en y ajoutant les sels en concentrations identiques à celles de la formule de SRO recommandée par l'OMS. Une solution instantanée, à base de riz précuit, a été utilisée dans des études plus récentes. Cette solution à base de riz précuit a été développée par l'OMS en collaboration étroite avec une compagnie privée Suisse.

D'autres céréales que le riz ont aussi été étudiées en remplacement du glucose : blé, maïs, sorgho et millet. Bien que moins d'études aient été réalisées avec ces céréales, les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus avec les formules à base de riz et donc les conclusions pour les SRO à base de riz s'appliquent aussi aux SRO à base d'autres céréales.

Au total, 22 essais cliniques randomisés ont comparé l'efficacité des SRO à base de riz à celle de la SRO standard, aussi bien chez des adultes et des enfants atteints de choléra (7 essais cliniques) que chez des enfants atteints de diarrhée aiguë non cholérique (15 essais cliniques). Les résultats de ces études ont été analysés dans une série de méta-analyses (25-27) qui ont permis de conclure que :

- la SRO à base de riz est supérieure à la SRO standard chez les adultes et les enfants atteints de choléra, et elle peut être utilisée pour traiter de tels patients partout où sa préparation est possible ;

- la SRO à base de riz n'est pas supérieure à la SRO standard dans le traitement des enfants atteints de diarrhée aiguë non cholérique, tout spécialement quand l'enfant est renourri très rapidement après la réhydratation, comme cela est recommandé par l'OMS.

En conclusion, pour toutes les raisons mentionnées ci-dessus, l'OMS ne recommande pas l'utilisation de ces solutions de SRO à base d'acides aminés, de dextrine-maltoses ou de riz qui n'offrent en fait aucun avantage par rapport à la solution standard de SRO.

REFERENCES

1 - VICTORA CG, BRYCE J, FONTAINE O, MONASCH R - Maladies diarrhéiques : réduire la mortalité grâce à la thérapie par réhydratation orale. *Bull World Health Organ* 2001 ; **4** : 122-131.

2 - AVERY ME, SNYDER JD - Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *N Engl J Med* 1990 ; **323** : 891-894.

3 - KOSEK M, BERN C, GUERRANT RL - The global burden of diarrhoeal disease as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003 ; **81** : 197-204.

4 - MAHALANABIS D, SACK RB, JACOBS B, MONDAL A *et Coll* - Use of an oral glucose electrolyte solution in the treatment of paediatric cholera : a controlled study. *J Trop Pediatr Environ Child Health* 1974 ; **20** : 82-87.

5 - Reduced osmolarity oral rehydration salt (ORS) formulation. A report from a meeting of experts jointly organised by UNICEF and WHO. UNICEF House, New York, USA, 18 July 2001. WHO/FCH/CAH/01.22

6 - ALAM NH, MAJUMDER RN, FUCHS GJ, CHOICE Study Group - Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera : a randomized double-blind clinical trial. *Lancet* 1999 ; **354** : 296-99.

7 - FARUQUE AS, MAHALANABIS D, HAMADANI JD, ZETTERSTROM R - Reduced osmolarity oral rehydration salt in cholera. *Scand J Infect Dis* 1996 ; **28** : 87-90.

8 - PULUNGSIH SP, SUTOTO, RAFLI K, PUMJABI NETAL - Low osmolarity oral rehydration solution for the maintenance therapy of adult cholera patients. Unpublished report, 1995, OMS, Genève.

9 - FAYAD I, HIRSCHHORN N, ABU-ZIKRY M, KAMEL M - Hypernatraemia surveillance during a national diarrhoeal diseases control project in Egypt. *Lancet* 1992 ; **339** : 389-393.

10 - HAHN S, KIM Y, GARNER P - Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ* 2001 ; **323** : 81-85.

11 - CHOICE Study Group - Multicentre, randomized, double blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhoea. *Pediatrics* 2001 ; **107** : 613-618.

12 - EL-MOUGI M, HENDAWI A, KOURA H *et Coll* - Efficacy of standard glucose based and reduced osmolarity maltodextrin-based oral rehydration solution: effect of sugar malabsorption. *Bull World Health Organ* 1996 ; **74** : 471-477.

13 - SANTOSHAM M, DAUM RS, DILLMAN L *et Coll* - Oral rehydration therapy of infantile diarrhea a controlled study of well-nourished children hospitalized in the United States and Panama. *N Engl J Med* 1982 ; **306** : 1070-1076.

14 - SARKER SA, MAJID N, MAHALANABIS D - Alanine- and glucose-based hypo-osmolar oral rehydration solution in infants with persistent diarrhoea : a controlled trial. *Acta Paediatr* 1995 ; **84** : 775-780.

15 - MAHALANABIS D, FARUQUE AS, HOQUE SS - Hypotonic oral rehydration solution in acute diarrhoea : a controlled clinical trial. *Acta Paediatr* 1995 ; **84** : 289-293.

16 - FARUQUE AS, MAHALANABIS D, HAMADANI J, HOQUE SS - Hypo-osmolar sucrose oral rehydration solution in acute diarrhoea : a pilot study. *Acta Paediatr* 1996 ; **85** : 1247-1248.

17 - BHARGAVA SK, SACHDEV HP, DAS GUPTA B *et Coll* - Oral rehydration of neonates and young infants with dehydrating diarrhoea: comparison of low and standard sodium content in oral rehydration solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984 ; **3** : 500-505.

18 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. International study group on reduced-osmolarity ORS solutions. *Lancet* 1995 ; **345** : 282-285.

19 - VELASQUEZ-JONES L, BECERRA FC, FAURE A *et Coll* - Clinical experience in Mexico with a new oral rehydration solution with lower osmolality. *Clin Ther* 1990 ; **12 Suppl A** : 95-103.

20 - BERNAL C, VELASQUEZ C, GARCIA G *et Coll* - Oral hydration with a low osmolarity solution in children dehydrated by diarrheic diseases. A controlled clinical study. *Saludarte* 2000 ; **1** : 6-23.

21 - SANTOSHAM M, FAYAD I, ABU ZIKRI M *et Coll* - A double-blind clinical trial comparing World Health Organization oral rehydration solution with a reduced osmolarity solution containing equal amounts of sodium and glucose. *J Pediatr* 1996 ; **128** : 45-51.

22 - DUTTA D, BHATTACHARYA MK, DEB AK *et Coll* - Evaluation of oral hypo-osmolar glucose-based and rice-based oral rehydration solutions in the treatment of cholera in children. *Acta Paediatr* 2000 ; **89** : 787-790.

23 - ALAM S, AFZAL K, MAHESHWARI M, SHUKLA I - Controlled trial of hypo-osmolar versus World Health Organization oral rehydration solution. *Indian Pediatr* 2000 ; **37** : 952-960.

24 - BHAN MK, MAHALANABIS D, FONTAINE O, PIERCE NF - Clinical trials of improved oral rehydration salt formulation : a review. *Bull World Health Organ* 1994 ; **72** : 945-955.

25 - GORE SM, FONTAINE O, PIERCE NF - Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* 1992 ; **304** : 287-291.

26 - GORE SM, FONTAINE O, PIERCE NF - Efficacy of rice based oral rehydration. *Lancet* 1996 ; **348** : 193-194.

27 - FONTAINE O, GORE SM, PIERCE NF - Rice based oral rehydration solution for treating diarrhoea (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000 Oxford : Update Software.