

Effet du racécadotril sur le recours aux soins dans le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant

B. Cojocaru, N. Bocquet, S. Timsit, C. Wille, C. Boursiquot, F. Marcombes, D. Garel, N. Sannier, G. Chéron*

Département des urgences pédiatriques, AP-HP, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

(Reçu le 22 novembre 2001 ; accepté le 5 avril 2002)

Résumé

Position du problème. – Le traitement des diarrhées aiguës repose sur une (ré)hydratation adaptée et une reprise précoce de l'alimentation. Inhibiteur des enképhalinases, le racécadotril réduit le poids des selles au cours des 48 premières heures et la durée des troubles digestifs. Le travail avait pour objectif de mesurer l'effet sur le recours secondaire aux soins de l'administration du racécadotril au cours d'une diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant.

Méthode. – L'étude était randomisée, ouverte et comparait le nombre de visites médicales pour un même épisode de diarrhée chez des enfants âgés de trois mois à trois ans, au cours de la première semaine suivant le passage aux urgences. Le racécadotril était administré dès le début de la réhydratation qu'elle soit orale ou intraveineuse et l'alimentation était reprise à la sixième heure. Le nombre de selles des deux premiers jours et la durée de la diarrhée étaient des critères secondaires de jugement.

Résultats. – Cent soixante-six enfants ont été inclus. Les deux groupes ne différaient ni pour l'âge, ni pour le degré de déshydratation, ni pour la durée d'évolution avant la consultation. Le nombre de visites médicales ($p < 0,05$), le nombre de selles ($p < 0,001$) et la durée de la diarrhée ($p < 10^{-9}$) étaient moindres dans le groupe traité quel que soit le mode de réhydratation initialement nécessaire.

Conclusion. – Au cours des diarrhées aiguës, le racécadotril administré dès le début de la réhydratation orale ou intraveineuse réduit la durée des troubles et le nombre de visites médicales sollicitées par les parents au cours d'un même épisode diarrhéique. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

diarrhée aiguë / réhydratation / racécadotril / urgences pédiatriques

Summary – Benefit of racecadotril for acute diarrhoea treatment and emergency department visit.

Background. – The treatment of diarrhoea relies on the maintenance or restoration of hydration with maintenance of an adequate nutritional intake. Racecadotril has been shown to reduce the stools output during acute diarrhoea. The present work was aimed at measuring the number of emergency department visits for acute diarrhoea either the children received racecadotril or not.

Ce travail n'a bénéficié d'aucune aide de quelque nature que ce soit de la part de l'industrie pharmaceutique.

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : gerard.cheron@nck.ap-hop-paris.fr (G. Chéron).

Method. – Racecadotril and rehydration were compared with rehydration alone in children aged three months to three years who had acute diarrhoea and were evaluated in the emergency department (ED). The primary end point was the number of medical exams during the week after starting treatment. Secondary end points were the number of stools during the first 48 hours, the duration of the diarrhoea and the weight on day 7.

Results. – One hundred and sixty-six children were alternatively randomized to the treated and the control groups. There was no difference for age, degree of dehydration and length of illness before the first visit between the groups. Whatever type of rehydration (oral or IV), the treated group had a significant lower number of stools ($p < 0.001$) and a faster recovery ($p < 10^{-9}$). The children receiving racecadotril needed less additional ED visits for the same episode ($p < 0.05$). There was no difference for the weight-gain on day 7.

Conclusions. – This study demonstrates the efficacy of racecadotril as adjuvant therapy to oral and IV rehydration in the treatment of acute diarrhoea and a fewer emergency department second visit before recovery. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

gastroenteritis / rehydration / racecadotril / emergency service, hospital / child

La diarrhée reste une des premières causes de morbidité et de mortalité de l'enfant, et un motif fréquent de consultation aux urgences. Le plus souvent d'origine virale et d'évolution bénigne, sa gravité potentielle réside dans le risque de déshydratation. Le traitement est symptomatique. Il repose sur la compensation des pertes hydroélectrolytiques et la réalimentation. Les progrès potentiels à venir résulteront de la mise à disposition de vaccins dirigés contre les agents pathogènes les plus fréquents [1], de solution de réhydratation de moindre osmolarité [2] et peut-être de la mise au point de molécules régulatrices de la sécrétion intestinale. L'agent pharmacologique idéal serait un inhibiteur de la sécrétion intestinale ou stimulerait la réabsorption d'eau et d'électrolytes, sans avoir d'effet sur le temps de transit intestinal, ni d'effet neurologique central [3]. Le rôle des neurotransmetteurs le long du tube digestif est progressivement démembré. Les enképhalines puis leur inhibiteur, l'enképhalinase, ont été identifiés [4]. Le développement d'un inhibiteur de l'enképhalinase, le racécadotril, a ouvert de nouvelles possibilités thérapeutiques. Inhibant la dégradation des enképhalines, il prolonge leur effet antisécrétoire et diminue la durée de la diarrhée [5-8]. Il prévient la sécrétion hydroélectrolytique jéjunale induite par la toxine cholérique [9].

Nous avons souhaité évaluer les effets du racécadotril dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. Notre hypothèse était que la réduction des pertes hydriques et de la durée d'évolution de la diar-

rhée s'accompagnerait d'un moindre recours aux soins après une première consultation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude expérimentale randomisée, ouverte, avait pour but de comparer l'efficacité de l'association racécadotril + réhydratation contre une réhydratation simple au cours des diarrhées aiguës. Celles-ci étaient définies par la présence d'au moins trois selles liquides au cours des 12 dernières heures. Nous avons inclus des enfants âgés de trois mois à trois ans examinés aux urgences pédiatriques pour une diarrhée aiguë, qu'elle soit invasive ou non. Les critères d'exclusion étaient les diarrhées aiguës supposées d'origine nosocomiale (apparition dans un délai de cinq jours après une hospitalisation), un traitement antibiotique dans les huit jours précédents, les diarrhées prolongées ou chroniques (de durée supérieure à sept jours), la prise préalable de racécadotril ou d'un autre antidiarrhéique pour cet épisode de diarrhée, la présence simultanée d'une bronchiolite et les familles dont le suivi prospectif n'était pas possible (absence de téléphone). Pour des raisons pratiques, seuls les pédiatres seniors du service ont participé à l'inclusion des enfants qu'ils prenaient en charge. Le consentement écrit des familles pour participer à une étude comportant une molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché a été obtenu.

Après inclusion, les enfants étaient randomisés de manière alternative. Les enfants du groupe 1 rece-

vaient le racécadotril. Les trois premières prises étaient données à l'inclusion, une heure et 12 heures plus tard. Le racécadotril était poursuivi à raison de trois prises par jour jusqu'à la fin de la diarrhée (absence de selles pendant au moins 12 heures). Dans tous les cas le traitement était interrompu au bout de sept jours. Chaque prise était de 10 mg pour les enfants pesant moins de 9 kg et de 20 mg pour les enfants de plus de 9 kg.

Dans tous les cas, une hydratation ou une réhydratation orale ou intraveineuse étaient prescrites en fonction de l'état clinique lors de la consultation. Une réhydratation orale au domicile était prescrite aux enfants dont la perte de poids était inférieure à 5 %. Les enfants dont la perte de poids était supérieure à 5 % et inférieure à 10 % étaient réhydratés par voie orale dans le service. Si les critères de sortie (cf infra) étaient validés en moins de quatre heures ils n'étaient pas admis. Dans le cas contraire ils étaient hospitalisés et la réhydratation était poursuivie par voie orale si elle s'était avérée partiellement efficace (gain de poids). Ils étaient perfusés en cas d'échec de la réhydratation orale (absence de prise pondérale, vomissements, ballonnement abdominal, refus d'alimentation, plus d'une selle toutes les deux heures). Lorsque la perte de poids était supérieure à 10 %, les enfants étaient d'emblée perfusés et recevaient 10 à 15 mL/kg d'une solution de macromolécules en 30 minutes puis un soluté intraveineux (i.v.) de réhydratation dont la composition et le débit étaient établis en fonction de l'âge, de la perte de poids, du résultat de l'ionogramme sanguin. L'alimentation était recommencée à H6 selon les recommandations de l'ESPGAN [10]. La décision de retour à domicile était prise lorsque étaient réunies les conditions suivantes : un état d'hydratation normalisé (perte de poids inférieure à 5 %), la possibilité de s'alimenter sans vomir, un débit de selles acceptable, et la capacité de la famille à assurer la suite du traitement.

Les données recueillies étaient le poids aux urgences, le nombre de selles par 24 heures, la quantité de boissons prise pendant 24 heures, la présence de vomissements ou de fièvre. Pour les enfants qui n'étaient pas hospitalisés, une feuille de surveillance était remise aux parents pour noter ces items, les prises alimentaires et les quantités bues. Une réévaluation clinique systématique était faite à 48 heures aux urgences par l'investigateur principal. Les familles ont été contactées par téléphone sept jours après la

première consultation pour obtenir des informations sur la date de la guérison, le poids à j7, le recours supplémentaire aux soins entre j2 et j7 et le motif (inquiétude parentale, aggravation ou autre motif).

Le critère principal était le recours aux soins après le passage aux urgences. Les critères secondaires étaient la durée de la diarrhée, le poids au septième jour et le nombre de selles dans les 48 premières heures.

Les deux groupes ont été comparés par le test non paramétrique du χ^2 de Pearson pour les variables qualitatives. Les résultats quantitatifs ont été exprimés par la moyenne et l'écart type. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Du 16 janvier au 31 mars 2001, près de 1 500 consultations pour diarrhée aiguë ont été réalisées. Parmi celles-ci, 166 enfants ont été inclus ; deux ont été secondairement exclus (âge inférieur à trois mois, désir des parents). Des 164 enfants étudiés, 81 ont reçu du racécadotril (groupe 1). Quarante-quatre des 81 enfants du groupe 1 et 48 des 83 enfants du groupe 2 ont été réhydratés par voie orale. Les pourcentages d'enfants non perfusés dans les deux groupes ne différaient pas (54,3 contre 57,8 %).

Les caractéristiques cliniques des deux groupes sont résumées dans le [tableau I](#). Ils ne différaient pour aucune d'entre elles. Les sous-groupes d'enfants perfusés ne différaient pas non plus pour aucun de ces critères. Les hospitalisations initiales ont toutes été de 24 heures.

Le recours secondaire aux soins a été analysé pour 154 familles. Quarante-et-une d'entre elles avaient eu une nouvelle consultation chez le médecin traitant ou à l'hôpital dont 29 fois pour le même motif. Ces consultations étaient plus fréquentes dans le groupe 2 (14/76 contre 27/78, $\chi^2 = 4,88$, $p < 0,05$) notamment pour les enfants réhydratés par voie IV ([tableau II](#)). L'analyse en intention de traiter donnait des résultats similaires. Dix de ces 41 enfants ont été hospitalisés au terme de cette nouvelle consultation pour une réhydratation i.v. de 24 heures, dont huit du groupe 2.

Le nombre de selles pendant les 48 premières heures et la durée totale de la diarrhée ont pu être recueillis respectivement chez 75 et 73 enfants (recueil incomplet des données par les parents pour six et dix familles). Le nombre de selles des 48 pre-

Tableau I. Caractéristiques cliniques des 164 enfants inclus.

Population	Groupe 1 (racécadotril +)	Groupe 2 (racécadotril-)	p
Nombre total	81	83	
Age moyen (mois)	12 ± 6,1	12,1 ± 7,2	0,94
Médiane (min-max) (mois)	11 (3-30)	10 (3-34)	
Avant la venue aux urgences			
- Durée moyenne de la diarrhée (h)	41,5 ± 26,3	39,9 ± 28,3	0,71
- Médiane (min-max) (h)	36 (4-120)	30 (3-120)	
Nombre moyen de selles des 24 dernières heures	8,5	8,1	
Vomissements	68,7 %	70,0 %	
Fièvre (> 38 °C)	59	56	
Sang selles	4	2	
Poids moyen à l'arrivée (g)	9 021 ± 1 886	9 050 ± 2 016	0,92
Médiane (min-max) (g)	8 860 (5 130-13 150)	8 850 (5 260-14 500)	
Perte moyenne de poids (g)	438 ± 336	439 ± 314	0,99
Perte de poids (%)	5,0 ± 3,9	5,0 ± 3,5	
Sexe M/F	51/30	43/40	
Natrémie > 150 mmol/L	7	9	

Tableau II. Nouvelles consultations après le deuxième jour.

	Groupe 1 (racécadotril +)	Groupe 2 (racécadotril-)	p
Total	14/76	27/78	< 0,05
Hydratation initiale			
- Per os	10/41	15/41	NS
- Intraveineuse	4/35	12/37	< 0,05
Motif de la consultation			
- Même épisode de diarrhée	8/76	21/78	< 0,05
<i>Inquiétude</i>	6	8	
<i>Aggravation</i>	2	13	
<i>Hospitalisation secondaire</i>	2	8	
- Autre motif	6	6	
Journées d'hospitalisation pour perfusion	37	45	
(nombre d'enfants)	(37)	(43)	

mières heures ($6,8 \pm 3,8$ dans le groupe 1 contre $9,5 \pm 4,5$ dans le groupe 2 ; $p < 0,001$) et la durée totale d'évolution de la diarrhée ($97,2 \pm 35,6$ heures *versus* $137,7 \pm 42,4$ heures ; $p < 10^{-9}$) étaient moindres dans le groupe 1 que dans le groupe 2. Le nombre de selles des enfants du groupe 1 était moindre quel que soit le mode de réhydratation (orale $7,38 \pm 4,03$ contre $9,27 \pm 4,43$; $p < 0,04$; i.v. $6,16 \pm 3,53$ contre $9,82 \pm 4,79$; $p < 0,001$).

Au septième jour, dix familles n'ont pas répondu aux appels téléphoniques, dont trois du groupe 1. Ces dix enfants avaient été réhydratés par voie orale. Le gain moyen de poids des 79 enfants du groupe 1

(+ 4,4 %) et des 75 enfants du groupe 2 (+ 3,5 %) ne différait pas. Les seuls effets indésirables ont été des difficultés à prendre le racécadotril, difficultés décrites par les parents comme un problème de goût, dans six cas. Il n'y a pas eu confusion entre les sachets de racécadotril et ceux de solution de réhydratation.

DISCUSSION

Inhibiteur de l'enképhalinase, le racécadotril n'augmente pas le temps de transit gastro-intestinal et donc le risque de pullulation intestinale ou de création d'un

troisième secteur [5, 6, 11]. Plusieurs études menées chez l'homme adulte et chez l'animal ont montré son efficacité comme traitement adjuvant dans les diarrhées aiguës [12-14]. Deux études contre placebo [15, 16] et une troisième contre le lopéramide [17] ont été réalisées pour les diarrhées de l'enfant. Elles concluent à une diminution des pertes hydriques, du nombre de selles et de la durée de la diarrhée par rapport au groupe témoin.

Dans ce travail la demande de nouvelle consultation est moins fréquente chez les enfants recevant le racécadotril. Cette différence est due essentiellement à la moins longue durée d'évolution des troubles digestifs. Nous ne pouvons pas déduire de ces résultats le nombre de consultations spontanées par épisode de diarrhée dans la mesure où une consultation systématique au deuxième jour faisait partie du schéma d'études. Cette consultation et la pesée ont permis aux familles de poser des questions complémentaires et peut-être d'être rassurées. Si elle n'avait pas eu lieu, certaines d'entre elles se seraient peut-être adressées à leur médecin ou aux urgences. Cette visite n'a néanmoins pas évité, dans près de 10 % des cas, une troisième consultation motivée par l'inquiétude parentale et ce dans les deux groupes sans différence. Le petit nombre d'enfants inclus au regard du nombre de passages aux urgences pour diarrhée aiguë au cours de la période d'étude tient d'une part aux critères d'inclusion, d'autre part à l'organisation de l'équipe médicale. Les inclusions étaient réalisées sur la seule tranche horaire 8 h–19 h et proposées aux seules familles pouvant être revues par le même médecin de l'équipe. Notre étude ne comporte pas de placebo. Les témoins recevaient un traitement « de référence » [10] symptomatique associant un soluté de réhydratation et une réalimentation précoce selon les règles consensuelles établies pour le traitement des diarrhées aiguës et le protocole en vigueur dans le service depuis plusieurs années. L'absence de placebo pourrait être un facteur de consommation médicale de la part de familles à la recherche d'une thérapeutique permettant une normalisation plus rapide du transit. Nous avons pensé que la consultation au deuxième jour pouvait répondre à cette question alors même qu'aucune prescription médicamenteuse supplémentaire n'était faite mais nous ne pouvons prétendre avoir reproduit ce qui aurait résulté d'un éventuel effet placebo.

La diminution rapide du nombre de selles est l'élément clinique attendu par les parents pour évoquer la guérison. L'apport du racécadotril a été important à cet égard. C'était le seul élément mesurable lors de la prise en charge des enfants qui n'étaient pas hospitalisés. C'est aussi un bon indicateur de l'inconfort du patient. Nous ne pouvions pas dans les conditions de l'ambulatoire mesurer l'évolution du poids des selles, considérée par l'OMS comme le critère d'efficacité le plus pertinent. Notre objectif était de mesurer les conséquences de ce nouveau traitement sur la demande ultérieure de soins, la durée de la diarrhée et le poids à j7. Ces items peuvent être une approche médicalement pertinente de l'efficacité en termes de santé publique. L'évolution du poids des selles a été évaluée dans deux études contre placebo. À l'occasion de diarrhées aiguës chez des enfants âgés de trois mois à trois ans réhydratés à l'hôpital per os, Salazar-Lindo et al. ont noté dans le groupe « racécadotril » une réduction du poids des selles des 48 premières heures, des quantités de solution de réhydratation bues, et de la durée des troubles même dans le sous-groupe des enfants chez lesquels un rotavirus avait été retrouvé [15]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude multicentrique de Cézard et al. [16] chez des enfants âgés de trois mois à quatre ans. Dans ce travail, le racécadotril était débuté chez des enfants réhydratés per os ou au terme de la réhydratation intraveineuse lorsque celle-ci durait moins de 12 heures. Nous avons institué ce traitement dès le début de la réhydratation, quelles qu'en soient les modalités (per os ou i.v.), et obtenu dans le groupe perfusé traité une réduction du nombre de selles des 48 premières heures par rapport aux témoins. Le temps nécessaire à la réhydratation est fonction de l'importance de la perte de poids initiale et des perturbations ioniques notamment de la natrémie. Il ne différait pas entre les deux groupes. En raison des durées d'hospitalisation extrêmement courtes dans l'unité et du suivi ambulatoire mis en place, nous ne pouvions montrer une éventuelle différence de la durée d'hospitalisation. Dans d'autres contextes, il conviendrait de rechercher l'incidence potentielle de ce traitement sur la durée de séjour et les infections nosocomiales qui l'émaillent. Des enquêtes restent à mener pour mesurer une éventuelle réduction des coûts tant directs qu'indirects liée à ce type de thérapeutique au cours des épidémies de diarrhées dans la tranche d'âge pédiatrique [18, 19].

CONCLUSION

Si aucune substance « antidiarrhéique » n'a fait la preuve de son efficacité [20], l'apport du racécadotril dans la prise en charge des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant se traduit néanmoins par une réduction du nombre de selles au cours des 48 premières heures, une normalisation plus précoce du transit et par un moindre recours aux soins. La prise de poids au septième jour, par rapport au poids initial, n'est pas modifiée. Une réduction des coûts indirects de ces affections épidémiques pourrait en résulter.

RÉFÉRENCES

- Joensuu J, Koskeniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997 ; 350 : 1205-9.
- Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ, the CHOICE study group. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolality in adults with cholera : a randomised double-blind clinical trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 296-9.
- Edelman L. Prevention and treatment of infectious diarrhoea. Speculations on the next 10 years. *Am J Med* 1985 ; 78 : 99-106.
- Pollard H, Moreau J, Ronco P, Verroust P, Schwartz JC. Immunoradiographic localisation of enkephalinase (EC3.4.24.11) in rat gastrointestinal tract. *Neuropeptides* 1991 ; 19 : 169-78.
- Bergmann JF, Chaussade S, Coutourier D, Baumer P, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an antidiarrhoeal enkephalinase inhibitor on oro-caecal and colonic transit times in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1992 ; 6 : 305-13.
- Lecomte JM, Costentin J, Vlaiculescu A, Chaillet P, Marçais-Collado H, Llorens-Cortes C, et al. Pharmacological properties of acetorphan, a parenterally active 'enkephalinase' inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 237 : 937-44.
- Baumer P, Danquechin-Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut* 1992 ; 33 : 753-8.
- Primi MP, Bueno L, Baumer P, Bérard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 1 (Suppl 6) : 3-7.
- Hinterleitner TA, Petritsch W, Dimsity G, Berard H, Lecomte JM, Krejs GJ. Acetorphan prevents cholera-toxin-induced water and electrolyte secretion in the human jejunum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 9 : 887-91.
- Walker-Smith JA, Sandhu BK, Isolauri E, Banchini G, van Caillie-Bertrand M, Dias JA, et al. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. Medical position paper. Guidelines prepared by the ESPGAN working group on acute diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24 : 522-7.
- Duval-Ilah Y, Berard H, Baumer P, Guillaume P, Raibaud P, Joulin Y, et al. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 1 (Suppl 6) : 9-14.
- Vetel JM, Bérard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 1 (Suppl 6) : 21-6.
- Rogé J, Baumer P, Bérard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea : a double blind controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993 ; 28 : 352-4.
- Hamza H, Ben Khalifa H, Baumer P, Bérard H, Lecomte JM. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 1 (Suppl 6) : 15-9.
- Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in young boys. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 463-7.
- Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 799-805.
- Turk D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 27-32.
- Frühwirth M, Berger K, Ehlken B, Moll-Schüler I, Brösl S, Mutz I. Economic impact of community- and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 184-8.
- Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients : a European, multicenter prospective study. *European study group. Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 ; 21 : 260-3.
- Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a systematic review of published research. *Arch Dis Child* 1998 ; 79 : 279-84.