

- oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
6. Michiels B. Kan oseltamivir de verspreiding van griep voorkomen binnen een huisgezin? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:381-3.
7. National Institute of Clinical Excellence: Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. <http://www.nice.org.uk/>
8. Hansen L. Influenza. *Clin Evid* 2004;11:995-1001.

#### Noms de marque

Amantadine: Amantan®

Oseltamivir: Tamiflu®

Zanamivir: Relenza®

## La phytothérapie peut-elle protéger les jeunes enfants des infections des voies respiratoires?

Cohen HA, Varsano I, Kahan E et al. Effectiveness of an herbal preparation containing Echinacea, Propolis and Vitamin C in preventing respiratory tract infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:217-21.

Analyse: G. Laekeman



### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité d'une préparation associant de l'échinacea, de la propolis et de la vitamine C par rapport à un placebo dans la prévention des infections des voies respiratoires chez les enfants âgés d'un à cinq ans?

#### Contexte

L'échinacea, la propolis et la vitamine C sont considérées comme pouvant influencer différents facteurs immunologiques. Malgré une utilisation répandue, leur efficacité clinique reste cependant controversée. Les études concernant l'échinacea, entre autres, montrent des limites au niveau méthodologique<sup>1</sup>.

#### Population étudiée

Durant une période hivernale (novembre à mars), 500 patients âgés d'un à cinq ans ont été recrutés dans dix polycliniques pédiatriques, en Israël. Ont été exclus, les enfants ayant présenté une infection (respiratoire ou non) dans la semaine avant l'inclusion, présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis, une malformation anatomique des voies respiratoires, une mucoviscidose ou les enfants ayant pris un médicament immunomodulateur dans les quatre semaines précédant le début de l'étude. Finalement, 430 enfants âgés en moyenne de 38,3 (ET 18,6) à 38,9 (ET 20,6) mois ont été inclus dans l'étude.

#### Protocole d'étude

Cette étude est multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo. Durant douze semaines, 215 enfants ont reçu un mélange d'*Echinacea purpurea* (parties aériennes) et d'*Echinacea angustifolia* (racines) 50 mg/ml, de Propolis 50 mg/ml et de vitamine C 10 mg/ml administré à une dose de 5 ml (1-3 ans) ou 7,5 ml (4-5 ans) deux fois par jour. La dose est doublée

en cas d'infection aiguë. Le groupe placebo reçoit une préparation de mêmes couleur et goût. La randomisation entre les deux groupes est effectuée par blocs de quatre établis par ordinateur.

#### Mesure des résultats

Les auteurs ont choisi comme critères de jugement primaires: le nombre total d'infections des voies respiratoires, le nombre total de jours de maladie, le nombre (%) d'enfants présentant plus d'une infection respiratoire, le nombre d'infections respiratoires par enfant et la durée de ces infections respiratoires. Chaque infection des voies respiratoires est certifiée par un des médecins participant à l'étude et classée dans une des rubriques suivantes: infection des voies respiratoires supérieures, otite, pneumonie et pharyngo-amygdalite. Les critères secondaires sont évalués au moyen d'un journalier tenu par les parents, reprenant symptômes (fièvre, rhinorrhée, toux), recours à des antipyrétiques et antibiotiques, absence de la garderie et visites médicales. L'analyse est faite par protocole.

#### Résultats

Dans le groupe intervention, 55 enfants quittent l'étude prématurément pour 44 dans le groupe placebo, dans environ la moitié des cas en raison du mauvais goût de la préparation. Pour les critères primaires, une différence significative à l'avantage du groupe intervention est montrée (voir tableau 1). Ces différences restent significatives quand les infections sont réparties en catégories (voir tableau 2). Pour les critères secondaires, les chiffres sont significativement inférieurs dans le groupe intervention ( $p < 0,001$ ). Les nombres de jours avec rhinite et toux ne sont pas significativement différents. Dans le groupe intervention et dans le groupe placebo, respectivement 9 et 7 ( $p = 0,54$ ) effets gastro-intestinaux indésirables légers ont été enregistrés.

Tableau 1: Différences pour les critères de jugement primaires entre le groupe intervention et le groupe placebo.

Paramètres	Intervention (n=160)	Placebo (n=168)	Réduction	Valeur p
Nombre d'infections des voies respiratoires	138	308	55%	Nd
Nombre de jours de maladie	423	1040	59%	Nd
Nombre d'enfants avec $\geq 1$ infection des VR	85 (53,1%)	150 (89,3%)	43%	0,001
Nombre d'infections des VR par enfant	0,9 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 1,3	50%	0,001*
Nombre de jours de maladie par enfant	2,6 $\pm$ 4,2	6,2 $\pm$ 5,0	58%	0,001*
Durée moyenne de l'infection des VR	1,6 $\pm$ 1,9	2,9 $\pm$ 1,6	45%	0,001*

Nd: non disponible / \*Test-t

Tableau 2: Incidence des infections respiratoires dans le groupe intervention et dans le groupe placebo suivant les catégories de ces infections.

Diagnostic	Intervention (n=160)	Placebo (n=168)	Réduction	Valeur p
Voies respiratoires supérieures	79 (47,4%)	158 (94,0%)	50%	<0,001
Otite moyenne aiguë	31 (19,4%)	73 (43,5%)	68%	<0,001
Pneumonie	13 (8,1%)	38 (22,6%)	66%	<0,001
Pharyngo-amygdalite	10 (6,3%)	25 (14,9%)	60%	0,01

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'administration d'une préparation associant de l'échinacea, de la propolis et de la vitamine C réduit l'incidence des infections des voies respiratoires chez de jeunes enfants.

### Financement

Non mentionné.

### Conflits d'intérêt

La firme Hadas Corp Ltd qui commercialise, en Israël, la préparation étudiée, n'a pas été impliquée dans le protocole d'étude, dans sa réalisation, ni dans l'analyse et la publication des résultats.

## DISCUSSION

### Quelle est la médication évaluée?

On n'utilise pas ce que l'on ne connaît pas. Cet adage est valable pour de nombreux produits naturels. En outre, les études solides sur l'automédication sont rhinocéros blanc parmi les mastodontes gris que sont les études avec des médicaments ruineux. Que nous apprend un regard critique sur cette étude effectuée en première ligne?

La description précise de la préparation végétale est aussi importante que la randomisation des patients. Nous restons partiellement dans l'obscurité en ce qui concerne la composition des extraits d'échinacea. Une activité immunomodulatrice possible a été attribuée aux polysaccharides, acide caféique et alkylamines contenues dans cette plante. Les auteurs ne font aucune mention du contenu pour ces métabolites primaires et secondaires. Ils nous laissent ensuite deviner le facteur de concentration de l'extrait (c'est-à-dire la quantité d'unités de plante nécessaires pour une unité d'extrait). Le Chizukit, préparation utilisée dans cette étude, se compose aussi bien d'*Echinacea purpurea* (parties aériennes) que d'*Echinacea angustifolia* (racines). Les raisons de ce mélange demeurent imprécises. Il aurait également été fort intéressant de connaître la constance de la composition de la propolis utilisée pour pouvoir extrapoler les résultats. La propolis est une substance fabriquée par les abeilles pour protéger leurs larves contre les champignons, bactéries et virus. Elle se compose généralement de: résine (50%), cire (30%), huiles volatiles (10%), pollen (5%) et autres substances telles que des minéraux (5%). Son activité antibactérienne

serait due aux flavonoïdes qu'elle contient. Les résultats de cette étude ne nous permettent pas de déterminer l'apport respectif des différents composants ou de préciser si une synergie ou complémentarité est présente. Une étude comportant cinq bras est cependant hors de prix. La question de l'importance relative des composants dans la préparation reste posée. L'échinacea species est le produit le mieux étudié à l'heure actuelle<sup>2</sup>. La discussion porte également sur le type de préparation à utiliser et la durée de son emploi. Le suc de la plante echinacea stimule la phagocytose selon certains auteurs<sup>3</sup>, mais d'autres contestent ce point de vue<sup>4</sup>. D'autres encore rapportent une diminution de l'activité immunostimulante quand les préparations d'échinacea sont utilisées après cinq jours consécutifs<sup>5</sup>. Une activité antivirale de la propolis n'est prouvée que de manière expérimentale, tout comme pour la vitamine C.

### Quelle activité thérapeutique?

Les auteurs s'appuient sur des critères bien définis pour calculer le nombre de patients. La randomisation et la définition des critères cliniques de jugement primaires et secondaires témoignent d'un protocole correct. Certaines remarques sont cependant à faire.

Une allergie ou atonie n'est pas un critère d'exclusion. Selon certaines sources, 5 à 20% des patients atopiques présentent une réaction allergique (pouvant aller jusqu'à l'asthme ou à une anaphylaxie) aux préparations d'échinacea<sup>6,7</sup>. Les critères de sélection des patients sont également à examiner.

Les enfants ayant présenté une infection dans les sept jours précédant l'étude sont exclus. Cette condition a probablement exclu un certain nombre d'enfants particulièrement sujets aux infections. D'autre part, plus d'un enfant sur deux dans le groupe traité et pratiquement tous les enfants dans le groupe placebo font une infection. Les chiffres sont particulièrement élevés dans le groupe placebo: 43% d'otite moyenne et 23% de pneumonie. La possibilité d'extrapoler les résultats de cette étude est donc posée. L'analyse des résultats ne s'est pas faite en intention de traiter mais par protocole. Les auteurs justifient ce choix par une similitude entre les groupes et par le fait que tous les sujets qui quittent prématurément l'étude le font durant la première semaine. L'analyse en intention de traiter reste cependant le choix de référence. Pour les sorties

d'étude, les auteurs utilisent le terme de non compliance sans définition précise. Un emploi ou une prise non correcte de médicaments est inhérent à une étude en ambulatoire. La définition préalable d'un seuil de tolérance (par exemple 80%) est conseillée.

Les parents sont chargés, dans cette étude, de l'interprétation et de la mention des symptômes. Une variation dans l'exécution de cette tâche est également à prendre en compte. Les auteurs observent significativement moins d'épisodes de maladie et de jours de maladie dans le groupe intervention, mais ne donnent pas de valeur p pour ces différences. Celles-ci atteignent dans les deux cas plus de 50%. Pour ce qui est de la toux, nous devons relativiser les résultats, la mention «plus que d'habitude» nous laissant dans le vague.

## CONCLUSION



Cette étude conclut qu'une préparation associant de l'échinacea, de la propolis et de la vitamine C protège des enfants âgés de un à cinq ans contre les infections des voies respiratoires. Comme cette étude concerne un groupe très spécifique d'enfants et étant donné que cette préparation n'existe pas en Belgique, les résultats ne peuvent être extrapolés chez nous. Une étude semblable avec une préparation d'échinacea sans autre composant et chez des enfants soignés en première ligne pourrait nous renseigner davantage.

## Références

1. De Sutter A. L'échinacea en cas de refroidissement. *Minerva* 2003;2:166-7.
2. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for prevention and treating of the common cold (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
3. Bauer R, Wagner H. Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. In: Wagner H, editors. *Economic and Medicinal Plants Research*. London: Academic Press Inc, 1991:253-321.
4. Schwarz E, Metzler J, Diedrich JP et al. Oral administration of freshly expressed juice of Echinacea purpurea herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 2002;25:413-20.
5. Wagner H, Jurcic K, Doenicke A et al. Die Beeinflussung der Phagozytosefähigkeit von Granulozyten durch homöopathische Arzneipreparate. *Drug Res* 1986;36:1421-5.
6. Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1988;168:170-1.
7. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with Echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.

## Housse de matelas imperméable aux allergènes des acariens

Woodcock A, Forster L, Matthews E et al. Control of exposure to mite allergen and allergen - impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225-36.

Analyse: F. De Baets



## RÉSUMÉ

### Question clinique

L'emploi d'une housse de matelas imperméable aux allergènes des acariens des poussières de maison permet-il un meilleur contrôle de leur asthme chez des patients adultes?

### Contexte

Les données concernant l'efficacité clinique des mesures d'éviction des acariens des poussières de maison pour les

patients asthmatiques sont contradictoires. La possibilité d'obtenir une diminution de l'exposition individuelle aux allergènes des acariens reste également imprécise.

### Population étudiée

Issus de 154 pratiques de médecine générale, 21 045 patients asthmatiques âgés de 18 à 50 ans, utilisant régulièrement des corticostéroïdes inhalés, ont été invités à participer à l'étude: 4 654 personnes se sont portées candidates.