



Rapport de conférence

Utilisation de l'échinacée chez l'enfant

Hôpital universitaire de Zurich (USZ)

Zurich, Suisse

25 mai 2018

A.Vogel

Introduction

Les enfants contractent 6 à 8 infections des voies respiratoires (IVR) par an et une proportion importante de ces maladies (~30 %) évoluent vers des complications telles que la *sinusite*, l'*otite moyenne*, la *bronchite* ou la *pneumonie*^[1]. Ces maladies découlent souvent de surinfections bactériennes d'une maladie initialement virale. Les IVR constituent ainsi le premier motif de prescription d'antibiotiques, qui augmentent à leur tour la sensibilité aux infections – un cercle vicieux, illustré à la figure 1^[2-4].

De l'automne au printemps, quelques enfants passent continuellement d'une infection à une autre^[5]. Des parents désespérés demandent un avis médical pour s'entendre dire qu'il n'y a pas matière à s'inquiéter. Théoriquement, jusqu'à huit épisodes infectieux ne constituent pas un signe de dysfonctionnement immunitaire sous-jacent chez le jeune enfant^[6]. Ceci ne lève toutefois pas les inquiétudes des parents, qui se détournent alors de la médecine conventionnelle pour rechercher des stimulateurs de l'immunité sur l'internet, qui en propose pléthore...

Les parents se fient ainsi aux compléments, vitamines et thérapies alternatives pour respecter l'adage « *primum nil nocere* ». Leur utilisation reste souvent empirique et ne repose sur aucune donnée scientifique probante^[7,8]. Avant d'être recommandés, les produits doivent donner des résultats concluants lors des essais contrôlés sur le terrain, en conditions réelles. Ces innovations devront répondre aux besoins des parents, être rentables, sûres et, surtout, être appréciées des enfants pour garantir une bonne observance – ce qui constitue un véritable défi.

Le rudbeckia pourpre (*Echinacea purpurea*) s'est déjà montré efficace dans la prévention des infections virales chez l'adulte. Son efficacité la plus importante a été observée chez les personnes fortement susceptibles de contracter des infections. Nous avons donc axé nos toutes dernières recherches sur le segment le plus sensible de la population : les enfants^[9-11]. Une formulation adaptée aux enfants a été spécialement développée dans ce but (comprimés Echinaforce® Junior*) et a été soumise à des études scientifiques.

Cette conférence expose les données probantes récentes relatives à l'utilisation d'*Echinacea* chez l'enfant. Elle étudie si la nouvelle formulation pédiatrique pourrait juguler les infections des voies respiratoires en général et potentiellement limiter le besoin d'antibiotiques dans cette population. Un essai clinique portant sur la relation dose/réponse et un nouveau mode d'action doivent répondre aux questions concernant les concentrations efficaces et la pharmacologie d'extrait Echinaforce® chez l'enfant.

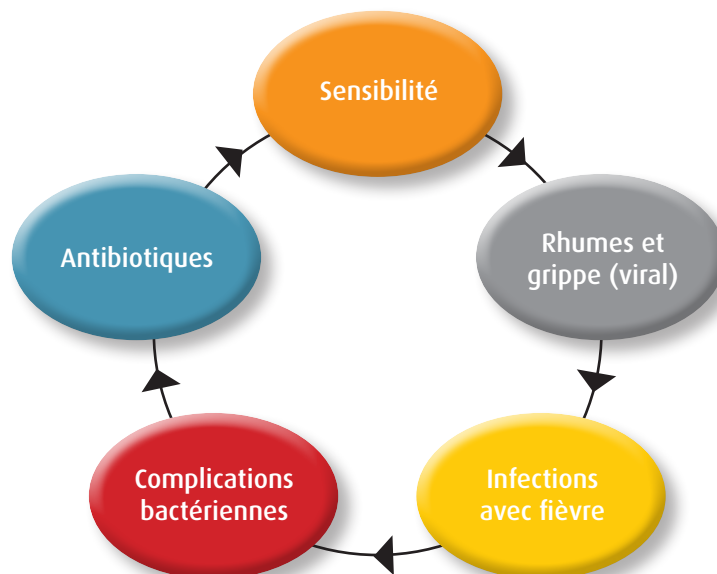


Figure 1 : Les enfants sont sensibles aux infections des voies respiratoires (IVR), qui ont tendance à évoluer en complications bactériennes qui nécessitent le recours aux antibiotiques. Ceux-ci augmentent encore la sensibilité aux infections – un cercle vicieux.

*Les comprimés Echinaforce® Junior contiennent 400 mg d'extrait d'*Echinacea purpurea* fraîchement cueilli (95 % de parties aériennes et 5 % de racines).

L'échinacée prévient la surinfection bactérienne

Dr Ross Walton, Therapeutic Frontiers, Imperial College, Londres (Royaume-Uni)

Chez l'enfant, les infections virales évoluent souvent en surinfections bactériennes, telles que *l'otite moyenne*, la *bronchite*, la *sinusite* ou la *pneumonie*. L'expression du récepteur ICAM-1 sur l'épithélium infecté joue un rôle important dans l'attraction des bactéries conduisant ensuite à une surinfection. L'infection par le *virus respiratoire syncytial* (VRS), la *grippe* et *S. pneumoniae* sont des infections associées bien connues, qui peuvent être fatales, chez l'enfant^[12].

Nous avons mis en culture des cellules épithéliales bronchiques prélevées chez un garçon de 6 ans et infecté le tissu avec le VRS ou le virus influenza *in vitro*^[13]. Après 48 heures, un isolat clinique de *S. pneumoniae* (*pneumocoque*) a été ajouté à la culture afin de mesurer l'adhérence des bactéries (surinfection, figure 2). *Echinacea* a significativement réduit l'attraction de *S. pneumoniae* après l'infection virale, par la régulation négative du récepteur ICAM-1, comme le montre la coloration immunocytochimique (figure 3, C et D par comparaison à B).

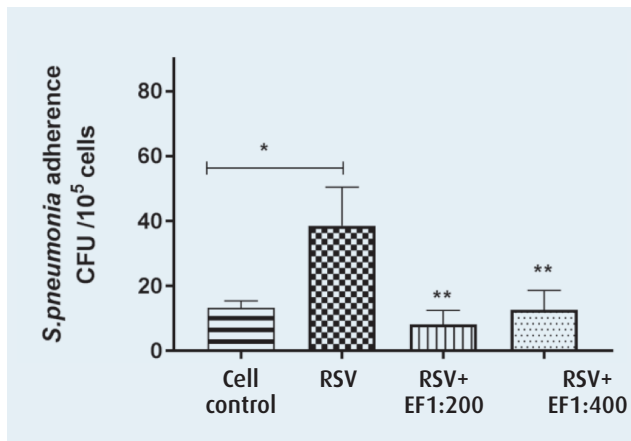


Figure 2 : L'infection par le VRS a significativement augmenté l'adhérence de *S. pneumoniae* à l'épithélium respiratoire (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$). Le traitement par Echinaforce® après infection a significativement inversé ce processus pathologique. Les résultats obtenus avec le virus influenza étaient très semblables (données non illustrées).

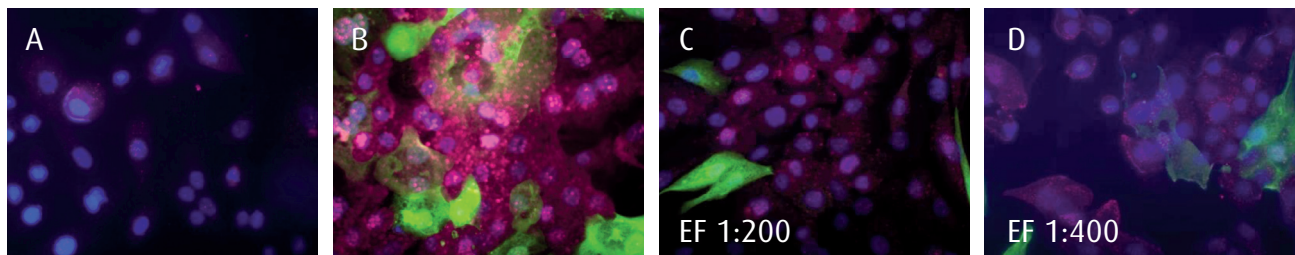


Figure 3 A – D : Les cellules épithéliales bronchiques juvéniles sont colorées en violet. L'infection par le VRS (en vert) a induit la protéine ICAM-1 d'adhérence bactérienne (en magenta), induction inversée de manière dose-dépendante par un extrait Echinaforce® (1:200 [C] et 1:400 [D]).

L'échinacée prévient les surinfections bactériennes par la régulation négative des récepteurs ICAM-1 sur l'épithélium juvénile infecté par un virus. Le mode d'action chez l'enfant est très semblable à celui observé chez l'adulte. L'échinacée agit aussi bien sur les infections à VRS que sur influenza, qui sont les déclencheurs les plus fréquents de complications et de prescriptions d'antibiotiques dans cette population^[14].

L'échinacée dans le traitement des infections aiguës des voies respiratoires : essai clinique évaluant la relation dose/réponse

Dr Simon Feldhaus, centre ambulatoire ParamedCenter, Baar (CH)

Les remèdes contre le rhume sont actuellement très limités chez l'enfant, essentiellement en raison d'un manque d'efficacité ou de problèmes de sécurité. Les limites d'âge applicables à l'utilisation des antitussifs ont été ajustées, des effets de rebond ont été décrits avec les décongestionnants et les anti-inflammatoires augmenteraient les complications au lieu de les prévenir^[15]. Si un soulagement rapide des symptômes est souhaitable, un rétablissement réel et la prévention des complications sont tout aussi importants.

Cette étude clinique a porté sur des enfants âgés de 4 à 12 ans, qui ont été recrutés par 10 cabinets de pédiatrie en Suisse. Un extrait contenant 1 200 mg ou 2 000 mg d'Echinaforce® (3 ou 5 comprimés Echinaforce® Junior, EFJ) a été attribué au hasard pour le traitement des symptômes de rhume aigu. Jusqu'à trois épisodes ont été traités sur une période maximale de 10 jours^[16].

Au total, 130 épisodes de rhume sont survenus chez 79 enfants pendant les 5,3 mois d'observation. L'augmentation de dose de 1 200 mg à 2 000 mg d'extrait d'Echinaforce® a raccourci la durée de l'épisode de $8,1 \pm 3,52$ jours à $6,9 \pm 3,48$ jours (populations ITT collectives, $p < 0,05$, figure 4). La correction de l'observance réelle a encore accentué l'effet thérapeutique, de $\Delta = 1,2$ jours à $1,7$ jours ($p = 0,020$).

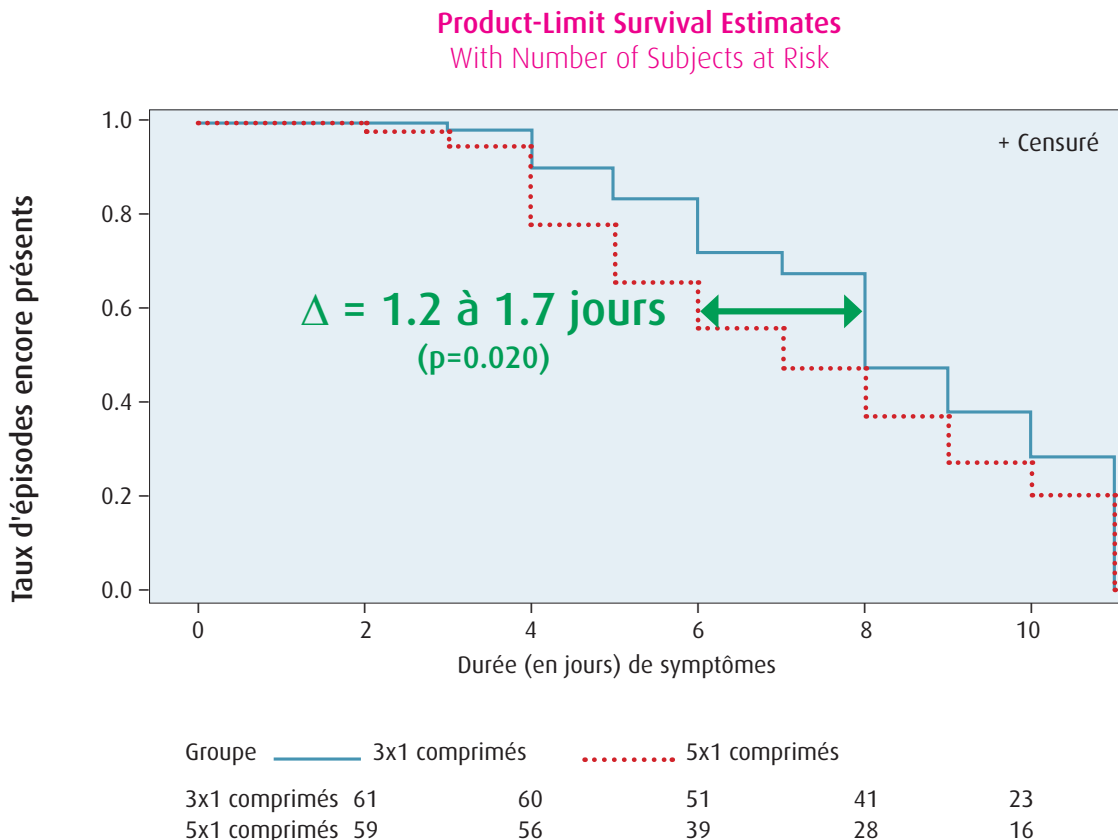


Figure 4 : Délai de disparition des symptômes d'après la courbe de Kaplan-Meier (courbe bleue = 1200 mg, courbe rouge = 2000 mg).

Après 10 jours de traitement, seuls 8,7 % des épisodes persistaient dans le groupe qui prenait la dose de 2 000 mg, contre 23,5 % dans le groupe recevant 1 200 mg d'extrait Echinaforce® ($p = 0,005$). La posologie à 2 000 mg a diminué le risque d'infection récidivante de 71,9 % à 58,1 % et l'incidence globale du rhume de 3,6 épisodes (conforme à l'historique) à 1,8 épisodes chez les enfants sensibles ($p < 0,001$).

La tolérabilité d'EFJ a été jugée « *bonne* » ou « *très bonne* » par 98,5 % des médecins et 99,2 % des parents. Treize (13) enfants (19,1 %) ont signalé des événements indésirables, sans qu'un lien de causalité avec EFJ soit établi, et aucun d'entre eux n'était grave. Enfin, plus de 80 % des parents ont déclaré qu'ils seraient prêts à utiliser à nouveau ce médicament.

Une dose plus forte d'extrait Echinaforce® (2 000 mg) est significativement plus efficace que les doses plus faibles en matière de réduction des symptômes du rhume aigu chez l'enfant. Une disparition effective des symptômes est obtenue dès le premier jour de traitement et 9 épisodes sur 10 sont entièrement réglés au bout de 10 jours. La diminution du nombre de récides entraîne une baisse de l'incidence du rhume au fil du temps. Enfin, les deux schémas posologiques présentent un profil de sécurité particulièrement favorable.

TRAITEMENT DES ÉPISODES AIGUS AVEC ECHINAFORCE® JUNIOR

- Les IVR, en particulier la toux, sont souvent de plus longue durée chez l'enfant
- La réduction de la durée des épisodes est souhaitable pour éviter les récides
- 2 000 mg d'extrait d'*Echinacea* raccourcit les épisodes d'IVR de 1,2 à 1,7 jours
- 9 épisodes sur 10 sont entièrement réglés au bout de 10 jours et
- Il en résulte moins de récides chez les enfants traités par *Echinacea*



Prévention des infections des voies respiratoires par *Echinacea* chez les enfants âgés de 4 à 12 ans

Dr Mercedes Ogal, pédiatre, Clinique de pédiatrie, Brunnen (CH)

La prévention efficace des IVR chez l'enfant présente des bénéfices considérables, notamment la réduction des complications associées et, potentiellement, des prescriptions d'antibiotiques. De nombreux parents utilisent des vitamines et des compléments alimentaires, dont l'efficacité et le profil de sécurité sont indéterminés dans cette population.

Cette étude randomisée, contrôlée, en insu, visait à évaluer la sécurité et l'efficacité d'Echinaforce® Junior dans la prévention à long terme des IVR^[17]. 203 enfants âgés de 4 à 12 ans ont été recrutés par 13 cabinets de médecine générale et de pédiatrie en Suisse. N = 103 ont été randomisés pour recevoir 3 x 1 comprimé Echinaforce® Junior (EFJ 400 mg) et N = 98 pour recevoir 3 x 1 comprimé de vitamine C (VC 50 mg, groupe témoin). Les sécrétions nasales ont été recueillies pendant les infections aiguës et analysées par RT-PCR (Allplex®) à la recherche de pathogènes respiratoires.

La majorité des enfants utilisant *Echinacea* sont restés exempts d'IVR et ont signalé 32,5 % d'épisodes de rhume et de grippe en moins que le groupe témoin (odds ratio [OR] = 0,54 [IC 95 % : 0,31-0,94], p = 0,030). Dans l'ensemble, le nombre de jours de rhume était de 429 lors du traitement par EFJ, contre 602 avec la VC (p<0,001). Quatre enfants (3,9 %) recevant EFJ ont eu recours aux antibiotiques sur une période de 31 jours, contre 14 prescriptions dans le groupe VC (14,3 %) sur une période de 111 jours, respectivement, comme le montre la figure 5 (réduction de 72,7 %, p<0,001).

La baisse d'utilisation des antibiotiques était associée à une prévention nette des infections bactériennes et des complications des IVR (*pneumonie*, *amygdalite* ou *otite moyenne*), de 63,8 % ; 9,7 % et 20,4 % des enfants ont signalé 11 et 29 événements avec *Echinacea* et le traitement témoin, respectivement (p<0,05). Une réduction significative des infections *influenza* (3 cas contre 20, p<0,05) et d'infections à virus enveloppé dans leur ensemble (28 cas contre 47, p<0,05) a en outre été observée avec *Echinacea*.

Chez les enfants présentant malgré tout des symptômes respiratoires, ceux-ci étaient moins sévères et les épisodes étaient raccourcis de 1,4 jours avec EFJ par rapport au traitement témoin. Une fièvre (c.-à-d. une température corporelle ≥37,8 °C) est survenue pendant 1,6 jours contre 4,9 jours en moyenne, soit une réduction de 67,3 % ou 3,3 jours chez les enfants utilisant *Echinacea* (p < 0,001, figure 5).

EFJ était non inférieur à la VC en matière de sécurité, et 36,9 % et 41,8 % des enfants ont connu 51 (49,5 %) et 78 événements indésirables (79,6 %).

Bénéfices médicaux de la prévention par Echinaforce® Junior

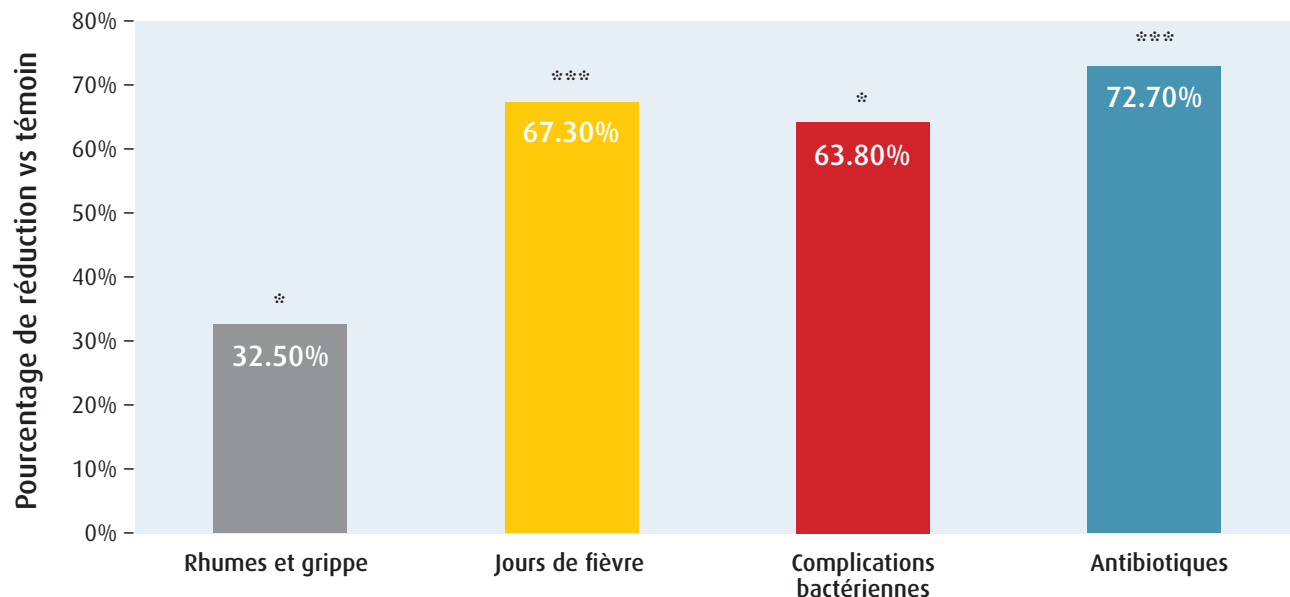


Figure 5 : Les enfants recevant Echinaforce® Junior ont bénéficié de la prévention de nombreux symptômes associés (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001).

Les résultats montrent des bénéfices significatifs en matière de santé chez les enfants qui utilisent *Echinacea*, notamment la prévention primaire des IVR et la réduction des complications secondaires. L'échinacée offre une prévention significative contre les infections à virus enveloppé telles que la grippe, un effet qui a déjà été observé chez l'adulte^[9]. Les enfants montrent une meilleure robustesse et une nette augmentation de la résistante immunitaire, entraînant un besoin significativement moindre de prescription d'antibiotiques (figure 6).

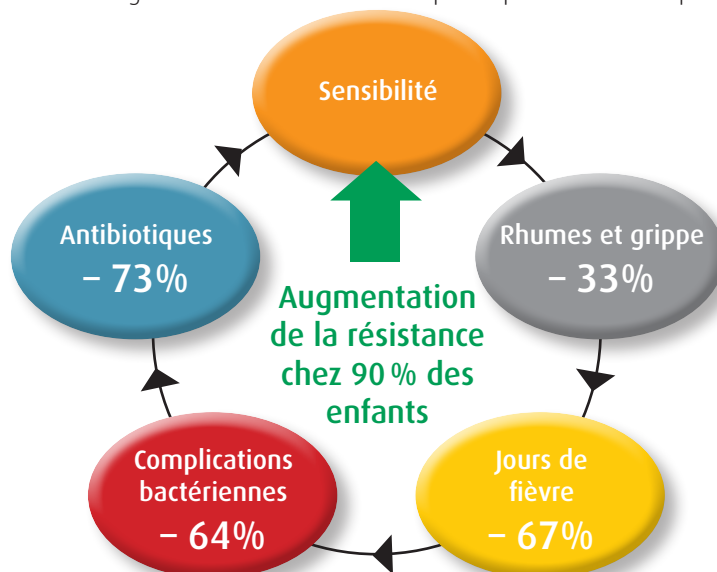


Figure 6 : *Echinacea* a significativement augmenté la résistance de 9 enfants sur 10 et a généré des avantages dans divers domaines (exprimés en pourcentage). *Echinacea* interrompt clairement le cercle vicieux des infections entraînant des complications, la prise d'antibiotiques, et une sensibilité accrue aux infections.

Conclusion

Les infections des voies respiratoires (IVR) exercent une énorme pression sur les prestataires de soins pour la prescription d'antibiotiques en raison des attentes des parents et de la difficulté à différencier, sur le plan clinique, une étiologie virale d'une étiologie bactérienne^[18].

Confrontés à la sévérité de la maladie de leur enfant, les parents adhèrent peu aux recommandations de l'OMS en matière de réduction des antibiotiques.

La prévention des IVR pourrait éviter que ce dilemme surgisse, l'efficacité de l'échinacée ayant déjà été démontrée chez l'adulte – les données probantes manquaient à ce jour chez l'enfant.

Les données présentées lors de cette conférence apportent des preuves solides concernant l'utilisation d'*Echinacea purpurea* chez l'enfant de nos jours. Les comprimés Echinaforce® Junior offrent une formulation adaptée à l'enfant, avec un niveau élevé de sécurité, d'adhésion et d'observance.

L'utilisation de 1 200 mg d'extrait d'*Echinacea purpurea* fraîchement cueilli est efficace et sûre pour la prévention à long terme chez l'enfant : la résistance immunitaire est considérablement renforcée, comme le montre la réduction du nombre d'infections des voies respiratoires et du nombre de cas d'otite moyenne, de pneumonie ou d'amygdalite (complications). Par conséquent, l'utilisation d'*Echinacea* permet une baisse significative des prescriptions d'antibiotiques.

Dans le cadre du traitement des symptômes respiratoires aigus, 2 000 mg d'extrait d'*Echinacea* s'avèrent plus efficaces qu'une dose quotidienne de 1 200 mg. Les épisodes sont réduits de 1,2 à 1,7 jours, et une proportion plus importante d'enfants sont rétablis après 10 jours de traitement.

Les effets pharmacodynamiques d'*Echinacea* chez l'enfant sont très semblables à ceux observés chez l'adulte et incluent de puissants effets antiviraux et le renforcement des fonctions immunitaires. Au stade aigu, *Echinacea* réduit l'expression des récepteurs d'adhérence bactérienne (ICAM-1) et le développement de surinfections sur l'épithélium. L'échinacée montre une spécificité contre les virus enveloppés tels que le VRS, le virus *parainfluenza* et le virus *influenza*, qui sont essentiellement actifs au cours des 5 premières années de vie. Cela souligne l'importance d'*Echinacea* dans cette jeune population.

Dans l'ensemble, les comprimés Echinaforce® Junior se sont montrés efficaces pour répondre aux besoins réels. Ils satisfont les demandes des parents et des enfants, avec un niveau élevé d'adhésion et une sécurité adéquate. Les pédiatres devraient envisager *Echinacea* comme une solution d'intérêt pour la prévention des infections des voies respiratoires dans leur jeune patientèle et, potentiellement, comme un recours pour tranquilliser les parents.

ECHINAFORCE® JUNIOR CHEZ L'ENFANT

- Les comprimés Echinaforce® Junior sont une formulation d'échinacée adaptée aux enfants
- **Antiviral et immunomodulateur**
- Les produits pharmaceutiques doivent faire l'objet d'études chez l'enfant avant d'être recommandés
- Efficaces dans la **prévention des IVR**, des complications associées et pour **réduire les antibiotiques**
- Efficaces dans le **traitement des symptômes aigus** s'ils surviennent malgré tout

Tableau d'experts



Dr Peter Fisher

Royal London Hospital for Integrated Medicine, Londres (Royaume-Uni)

Peter Fisher est directeur scientifique au Royal London Hospital for Integrated Medicine (RLHIM), membre des University College London Hospitals. Il est également médecin de Sa Majesté la reine Elizabeth II. Il est membre du tableau OMS d'experts de médecine traditionnelle, complémentaire et intégrative et membre du tableau d'experts du National Institute of Health and Care Excellence (NICE) britannique. Le travail de recherche de Peter Fisher est axé sur la résolution des problèmes liés aux soins de santé, notamment les asymétries d'efficacité, la multimorbidité et la polypharmacie, et intègre les meilleurs aspects de la médecine traditionnelle et de la médecine complémentaire.



Dr Mercedes Ogal

Pédiatre, Clinique de pédiatrie, Brunnen (CH)

Mercedes Ogal travaille en tant que pédiatre spécialisée en médecine intégrative depuis 14 ans dans un cabinet de pédiatrie, dans le centre de la Suisse. Elle acquiert des connaissances approfondies en médecine complémentaire depuis 1991 (phytothérapie, acupuncture, homéopathie, hypnose médicale et médecine orthomoléculaire) et est titulaire de diplômes dans diverses disciplines médicales. Par ailleurs, le docteur Mercedes Ogal est l'auteur de publications et orateur dans de nombreux congrès et conférences nationaux et internationaux.



Dr Simon Feldhaus

Centre ambulatoire ParamedCenter, Baar (CH)

Le docteur Simon Feldhaus a suivi des études de médecine à l'université de Saarland et est désormais médecin généraliste en Suisse. Il s'est ensuite diplômé en naturopathie et est titulaire d'un certificat d'aptitude en phytothérapie. Après avoir travaillé en tant que médecin principal dans la clinique Aesculap de Brunnen, il a désormais été engagé au centre de médecine complémentaire ParamedCenter. Par ailleurs, le docteur Feldhaus est l'auteur de diverses publications et orateur dans des conférences et congrès nationaux et internationaux.



Dr Ross Walton

Therapeutic Frontiers, Imperial College, Londres (Royaume-Uni)

Ross Walton a obtenu son doctorat à l'Imperial College en étudiant les mécanismes de modification des réponses allergiques des voies respiratoires induites par les virus respiratoires. Il a une grande expérience en modèles in vivo complexes et en modèles humains des infections virales, y compris pour le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial et le virus influenza. À l'aide de méthodes analytiques de pointe appliquées aux échantillons de patients, associées à des modèles in vivo complémentaires, il explore les interactions cellulaires formant les bases immunologiques des maladies respiratoires chroniques et des infections virales.

Bibliographie

1. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care paediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:244-248.
2. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(2):113-20.
3. Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: Global estimates. *World Health Statistics Quarterly.* 1986; 39:138-44.
4. Thackray LB, Handley SA, Gorman MJ, et al. Oral antibiotic treatment of mice exacerbates the disease severity of multiple flavivirus infections. *Cell* 2018;22(13):3440-3453.
5. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Sep;19(6):505-12
6. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, diagnostic approach, treatment and prevention, in *Bronchitis*. Martin-Loeches I, Ed. (2011) 119-148, Intech Open Science, Rijeka, Croatia.
7. Soni MG, Thurmond TS, Miller ER, Spriggs T, Bendich A, Omaye ST. Safety of vitamins and minerals: controversies and perspective. *Toxicol Sci.* 2010;118(2):348-55.
8. Spigelblatt L, Laine-Ammara G, Pless IB, Buyver A. The use of alternative medicine by children. *Pediatrics.* 1994;94:811-814.
9. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012 doi:10.1155/2012/841315.
10. Schapowal A. Efficacy and safety of Echinaforce® in respiratory tract infections. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163(3-4):102-5.
11. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal* 2009;6:197.
12. Claire M. Smith, Sara Sandrini, Sumit Datta, et al. Respiratory Syncytial Virus Increases the Virulence of Streptococcus pneumoniae by Binding to Penicillin Binding Protein 1a A New Paradigm in Respiratory Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jul 15;190(2):196-207.
13. Vimalanathan Selvarani, Schoop Roland, Suter Andy. Echinacea purpurea extract can reverse respiratory virus induced secondary bacterial infection. GA Conference (Poster), 3rd Sept, Basel, Switzerland.
14. Vimalanathan S, Schoop R, Suter A, Hudson J. Prevention of influenza virus induced bacterial superinfection by standardized Echinacea purpurea, via regulation of surface receptor expression in human bronchial epithelial cells. *Virus Research* 2017;233:51-59
15. Little P, Moore M, Williamson I, Leydon G, McDermott L, Mullee M, Stuart B. Ibuprofen, paracetamol and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomized factorial trial. *BMJ.* 2013;347:1-13.
16. Bächler A, Feldhaus S, Lang G, Klein P, Suter A, Schoop R. Dose-dependency of Echinacea in the treatment of acute common colds in children 4 – 12 years. *Société Suisse de Pédiatrie (SSP, Poster)*, 24th May, Lausanne, Switzerland.
17. Ogal M, Klein P, Schoop R. Echinacea for the Prevention of Respiratory Tract Infections in Children 4 - 12 years: A Randomized, Blind and Controlled Study. *Société Suisse de Pédiatrie (SSP, Poster)*, 24th May, Lausanne, Switzerland.
18. Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: an overview of Cochrane reviews. *Respiratory Medicine* 2005;99:255-261.

Comprimés Echinaforce® Junior

Les comprimés Echinaforce® Junior contiennent 400 mg d'extrait d'*Echinacea purpurea* fraîchement cueilli (95 % de parties aériennes et 5 % de racines).

- ✓ Antiviral et immunomodulateur
- ✓ Extrait d'échinacée biologique frais
- ✓ Formulation pédiatrique brevetée
- ✓ Posologie pédiatrique approuvée
- ✓ Préserve les dents

