

Ostéopathie, immunostimulation et homéopathie: de l'espoir à l'évidence

Extrait de la conférence présentée en anglais le 18 juin 2000 au congrès annuel de la SSP

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 12, No. 1, 2001: 36-42)¹

Les parents qui amènent leur enfant chez le pédiatre attendent de celui-ci conseils, aide ou réassurance. Cette observation banale s'applique aux vaccinations, aux examens du développement, et également à des consultations pour otalgies aiguës ou chroniques, à une otite perforée ou à tout autre signe indiquant une quelconque maladie. Les parents arrivent à la consultation avec leurs propres conceptions des traitements, soins ou régimes qu'ils souhaitent pour leur enfant. Ils sont parfaitement libres de chercher assistance et conseils là où ils veulent. Il sont prêts, en théorie, à recevoir n'importe quelles prestations thérapeutiques. Celles de la médecine conventionnelle, enseignée et pratiquée dans les universités, fondée sur la recherche médicale issue des connaissances biologiques; soit celles des thérapies non conventionnelles, comme l'homéopathie, l'ostéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture, l'«Ayurveda» ou la médecine chinoise. Les médecins offrant à leurs patients un peu de ces deux type de médecine ne sont pas rares.

Qu'est-ce qui est utile? Qu'est-ce qui est efficace? C'est là toute la question!

Les perspectives

Le jugement porté sur l'utilité ou l'efficacité d'une mesure médicale est fortement influencé par les références de l'observateur. D'autres critères que ceux du médecin peuvent avoir une importance pour l'enfant ou les parents. L'épidémiologue clinique portera, lui, un jugement encore différent, peut-être plus nuancé, se concentrant sur

«l'effet moyen escompté» pour un ensemble de patients. L'enfant, les parents, le médecin ne s'intéressent eux qu'au cas particulier et à une évolution favorable. Pour ceux qui proposent des prestations parfois concurrentes (fabricants de médicaments allopathiques ou alternatifs, p.ex.) ou dans la perspective des assureurs, responsables du paiement des prestations, les critères de succès ne sont pas non plus identiques.

En cas d'otite, l'enfant a mal, il pleure et les parents viennent chercher du secours chez un «prestataire de soin» (voir figure 1). Tous les thérapeutes potentiels seront d'accord que le succès du traitement se mesurera à la disparition des douleurs, au rétablissement du patient et à l'absence

de rechute et d'effets secondaires. Etant donné que les maladies des voies aériennes supérieures, y compris les otites, finissent presque toutes par guérir spontanément, l'épidémiologiste clinique considèrera d'un œil critique les mesures prises, indépendamment du fait qu'il s'agisse d'antibiotiques ou de globules. Sa question sera la suivante: Y a-t-il des études bien conduites démontrant «au-delà des doutes raisonnables» l'efficacité de la méthode thérapeutique considérée^{1) 2)}? Dans l'otite, les points importants pris en compte seront:

- Amélioration de la symptomatologie par rapport à l'évolution spontanée de la maladie;
- Effets secondaires minimes;
- Absence de séquelles à long terme;

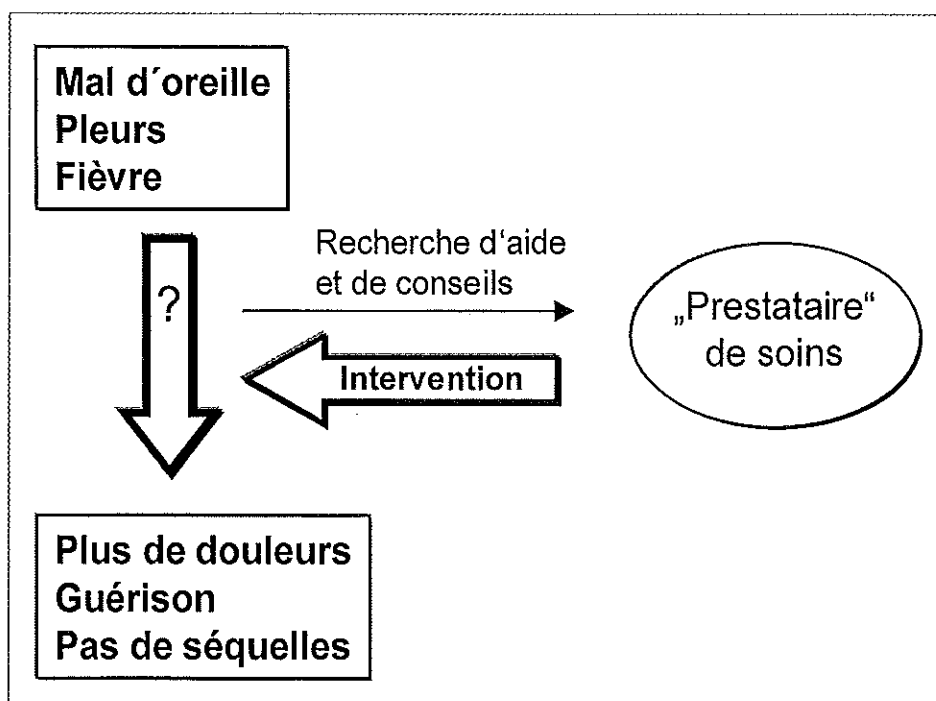


Figure 1: Conditions préalables à l'intervention: les parents viennent chercher aide et conseils lorsqu'ils craignent que l'évolution spontanée n'aille pas vers une diminution rapide des symptômes et vers la guérison.

¹ http://www.ssp.hin.ch/paediatrica/vol12/n1/homeo_ge.htm

- Pas de retard dans la mise en œuvre d'une thérapie efficace;
- Pas d'accroissement des risques en cas d'échec.

Ce traitement aide-t-il aussi les parents à mieux vivre la maladie de leur enfant?

Conséquences des études épidémiologiques

Deux exemples montrent l'importance des réponses à ces questions:

Jusqu'en 1990, une majorité de pédiatres conseillait aux parents de coucher les nourrissons sur le ventre pour dormir. Un raisonnement assez logique leur faisait penser que les bébés sur le dos couraient plus de risques de broncho-aspiration qu'en position ventrale. Par conséquent, cette position aurait dû diminuer les risques de mort subite du nourrisson. Or, des études épidémiologiques, réalisées entre autre en Rhénanie-Westphalie, sont venues démontrer que ce conseil avait eu au contraire des conséquences mortelles pour de nombreux nourrissons. Aussi, en 1994, les Etats-Unis déclenchèrent une campagne nationale «back to sleep». En l'espace de quatre ans, le pourcentage de nourrissons couchés habituellement sur le ventre passa de 44 % à 17 % et dans le même temps, le taux de mort subite diminua de 38 %. Dans cette campagne, les conseils du médecin traitant de l'enfant étaient ceux qui avaient eu la plus grande influence sur le choix de la position de sommeil (bénéfice relatif de 3.3, sur un maximum de 6 en cas d'informations concordantes de différentes sources).³⁾⁴⁾

Deuxième exemple: Dans une étude, effectuée en Hollande dans 53 cabinets de médecins généralistes, portant sur l'otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant et visant à comparer un traitement avec un placebo, on a pu observer un taux de guérison (disparition des douleurs et de la fièvre) de 80 % dans le groupe placebo. Pour un seul cas de guérison supplémentaire, sept enfants qui auraient guéri spontanément devaient être traités. Quel était donc le traitement testé? Il ne s'agissait pas d'une méthode alternative, comme oscilloccinum dynamisé, extraits de plantes à concentrations homéopathiques, préparations à base d'échinacée ou autre immunostimulant; il s'agissait simplement de l'amoxicilline⁵⁾, un antibiotique. De son côté, la «Collaboration Cochrane», dans une revue de toutes les études soigneusement effectuées relatives à l'efficacité des antibiotiques dans l'OMA, conclut à un bénéfice encore moindre: aucune différence entre antibiotique et placebo pendant les premières 24 heures; nécessité ensuite de traiter 17 enfants pour qu'un seul présente entre le deuxième et le septième jour une amélioration clinique par rapport à l'évolution spontanée. Il semble donc n'exister aucune preuve statistique justifiant la prescription immédiate d'antibiotiques, par rapport à une attitude initiale de simple soutien symptomatique, dans tous les cas d'OMA. En conséquence, la prescription d'antibiotiques dans les OMA devrait maintenant se limiter à quelques indications bien précises. Pourtant le taux de prescription de ceux-ci en première intention est encore de 38 % en Hollande et jusqu'à 98 % aux USA⁶⁾.

Puisque les antibiotiques ne sont pas clairement indiqués dans la plupart des cas d'OMA, qu'est-ce que le pédiatre pourrait, devrait ou serait autorisé à offrir comme alternative?

Le désir d'alternative

En 1993, en Suisse, près de 40 % de la population s'est tourné vers une ou plusieurs thérapies non conventionnelles⁷⁾. Ces statistiques sont pratiquement identiques à celles d'autres pays industrialisés occidentaux! Aux USA, les épidémiologistes ont également noté une augmentation constante de l'utilisation des thérapies non conventionnelles. En 1991, 34 % de la population reconnaissait avoir utilisé au moins une méthode alternative⁸⁾; en 1997, ils étaient 46 %⁹⁾. L'ensemble des dépenses payées de la poche même des patients pour des thérapies alternatives s'élevait à 27 milliards de dollars par année, soit environ 100 dollars par habitant. Ces sommes dépassent même les dépenses consenties pour des consultations privées chez les médecins.

En Suisse, dans le cadre d'un projet financé par le Fonds National, l'assurance Helvetia a conduit l'étude suivante: 6594 assurés se sont vus offrir la couverture complète de tous les frais de thérapies non conventionnelles; 4681 assurés d'un deuxième groupe avaient la possibilité de conclure une assurance complémentaire pour ce type de traitement, moyennant un supplément de cotisations; les 547 785 autres assurés de la caisse servaient de groupe contrôle. L'étude a montré une augmentation des dépenses pour les théra-

pies non conventionnelles de 6,6 % dans le premier groupe sans que cela n'entraîne une différence dans le coût global des traitements et sans différence dans l'évaluation subjective de la qualité de vie ou du niveau de santé des assurés. Seul un tout petit nombre d'assurés ne se sont tournés que vers les méthodes non conventionnelles, par opposition à la médecine traditionnelle; en grande majorité, les assurés ont utilisé les méthodes non conventionnelles en parallèle et en complément de cette dernière⁷⁾.

Quelles sont les vertus prêtées à ces thérapies alternatives et susceptibles d'expliquer ce «boum»? D'après une étude américaine, voici ce que les patients en attendent¹⁰⁾:

- Une approche plus naturelle; un renforcement des forces vitales; une sorte de synthèse entre les forces spirituelles et la démarche scientifique;
- Une participation active du patient au traitement et au processus de décision («participatory experience»);
- Un sentiment de partage de la responsabilité du traitement («patient empowerment»);
- Une aide lorsque l'intégrité de la personne paraît menacée.

Ces qualités ne sont-elles donc pas présentes, directement ou indirectement, dans une prise en charge globale par le médecin de famille? Des chercheurs ont montré que les représentants de la médecine non conventionnelle étaient bien moins souvent attaqués en justice pour des fautes professionnelles que les médecins pra-

tiquant la médecine conventionnelle traitant le même genre de cas¹¹⁾. Leur conclusion était que les patients témoignaient d'une confiance nettement «biaisée», en faveur des méthodes non conventionnelles.

La difficile preuve de l'efficacité

Quelles que soient les raisons qui poussent les patients à se tourner vers les méthodes alternatives, du point de vue de l'épidémiologie clinique, ces méthodes non conventionnelles doivent aussi être confrontées à la mesure de leur efficacité. La figure 2 montre comment cette évaluation est difficile pour des affections ayant un haut taux de guérison spontanée comme par exemple l'OMA. Le seul fait de participer à une étude induit souvent, pour des

raisons diverses, un changement par rapport à l'évolution habituellement observée spontanément. La résultante de ces changements, indépendants de la thérapie testée, est définie comme «l'effet placebo». Mais d'autres déformations des résultats peuvent encore être observées. Ce sont des déformations systématiques liées à la méthodologie, appelées «biais» par les chercheurs. En général, un biais conduit à surévaluer l'effet produit. Les causes typiques d'un biais sont: la sélection pour une étude d'une catégorie de patients, dont on attend qu'ils répondent particulièrement bien à la méthode; un mauvais choix de la méthode placebo; une attribution des patients aux groupes «traitement» ou «placebo» ne dépendant pas du hasard; la comparaison avec une étude ancienne,

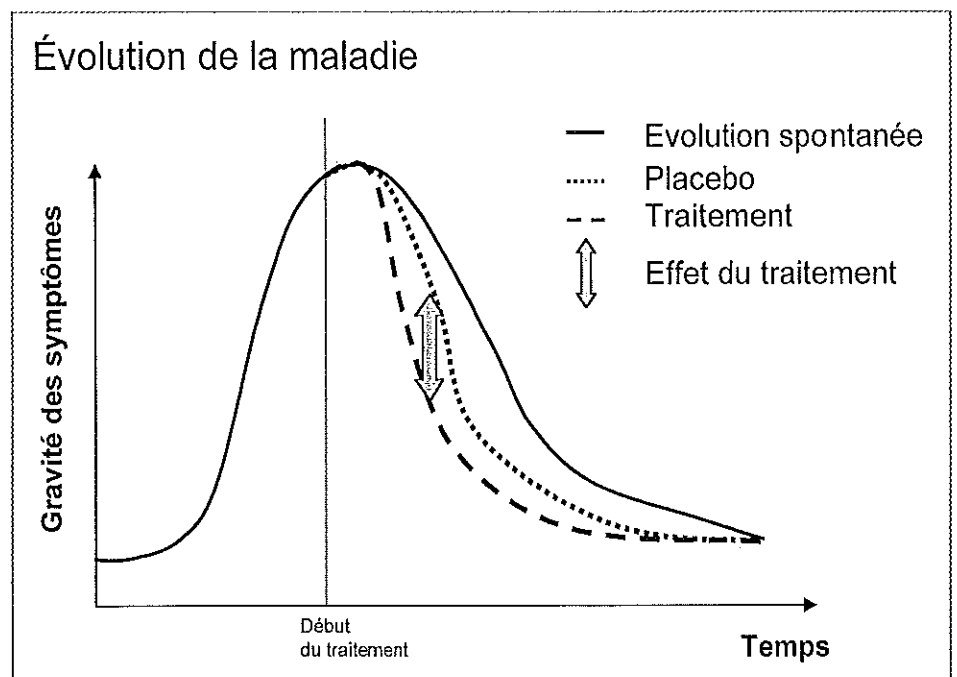


Figure 2: Evolution schématique d'une otite aiguë. Seule la comparaison avec un placebo bien choisi permet de tirer des conclusions sur l'efficacité du traitement. Si l'on compare avec l'évolution spontanée, l'efficacité sera souvent surévaluée.

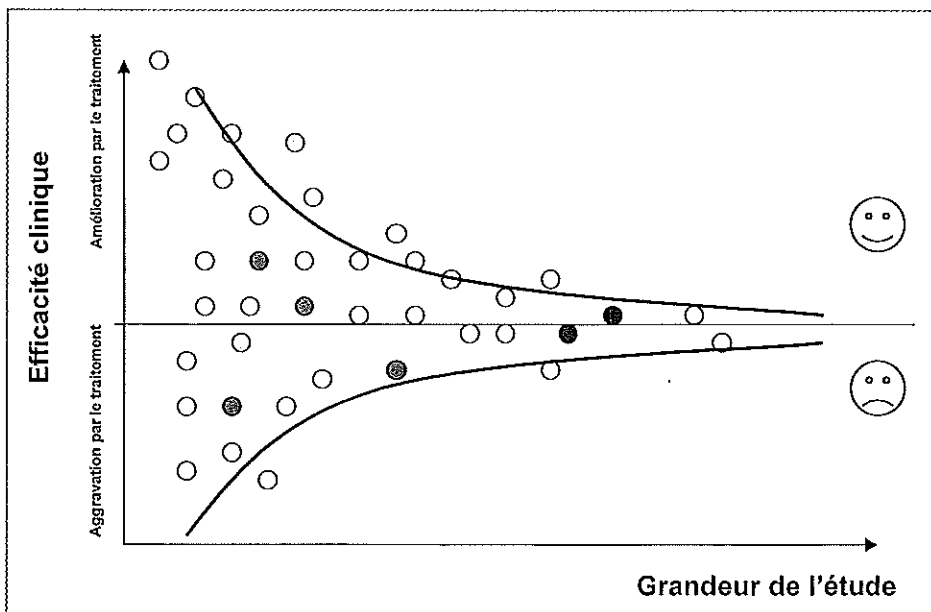


Figure 3: Biais de publication: Si toutes les études (tous les ronds) ayant démontré de manière claire l'inefficacité de la méthode avaient été publiées, le résultat global des différentes études aurait été: «pas d'effet». Etant donné que, surtout avec des petits nombres de patients, seules les études montrant un effet ont été publiées (ronds pleins, plus foncés en fonction des critères de qualité de l'étude), la revue systématique tend à confirmer l'efficacité de la méthode.

dont l'environnement n'était pas identique. A cela, il faut ajouter qu'une petite étude démontrant un effet positif sera plus vite acceptée pour publication que des études aboutissant à des résultats négatifs ou indéterminés. Le plus souvent, ces dernières ne seront même pas envoyées aux rédactions. Ainsi, le médecin cherchant dans les études publiées des références à l'appui de sa thérapeutique sera artificiellement poussé à conclure incorrectement à son efficacité (figure 3).

Quelles sont les sources permettant de juger sur des preuves

Les épidémiologistes cliniques et les défenseurs de la médecine fondée «sur les preuves» classent celles-ci de la manière suivante: Tout en haut, les revues systéma-

tiques et les «meta-analyses»; ce sont des travaux fondés sur des recherches extensives et systématiques, selon des critères clairs, fixés à l'avance, avec des résultats statistiques bien différenciés et dont les résultats sont évalués de manière uniforme; en situation idéale, on peut utiliser des méthodes mathématiques particulières (meta-analyse) qui permettent d'obtenir à partir d'études parfois contradictoires, un résultat général. Au niveau mondial, la «Collaboration Cochrane» s'est fixé pour but d'éclairer grâce à l'outil de la revue systématique toutes questions se posant sur les différentes thérapies. Les conclusions de ces revues peuvent être consultées par chacun sur le site Internet www.cochrane.org ou à partir d'un lien présent sur la page d'accueil du centre Horten de Zürich (www.evimed.ch). Au deuxième rang, on

trouve les études comparatives contrôlées soigneuses en double insu, avec un grand nombre de patients; puis les études suivies de cohortes de patients. Ensuite viennent les recherches «quasi-expérimentales», dans lesquelles les patients ne sont pas triés au hasard, et, en fin de liste, les études de cas isolés et les comparaisons avec des études anciennes. Les avis d'experts, les références «d'école» ou les raisonnements patho-physiologiques ne sont pas considérés comme des preuves, mais peuvent tout au plus être admis comme directives, s'il n'existe aucune preuve mieux établie.

Preuves disponibles à l'appui des méthodes non conventionnelles

Mesurées à cette échelle, quelles sont les preuves de l'efficacité des méthodes non conventionnelles dans le contexte de l'OMA ou, de manière plus générale, des infections des voies respiratoires supérieures?

Une préparation d'immunostimulation est composée de ribosomes de *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *Haemophilus influenzae*, ainsi que d'antigènes de membrane de la *Klebsiella pneumoniae*. En Suisse, ce produit est disponible en pharmacie sous le nom de Ribomunyl®. En laboratoire, ce produit induit une stimulation des lymphocytes T et une augmentation de la phagocytose; chez le patient, il est sensé provoquer une augmentation des taux d'IgM, IgA et IgG. Le coût de ce traitement s'élève à Fr. 126.- pour six mois. Son administration prophylactique devrait permettre une guérison plus rapide et une diminution des prescriptions d'antibiotiques.

Y a-t-il des preuves à l'appui de ces affirmations? Toutes les études publiées ont été réalisées avant 1990. La première, montre que sur un groupe de 3008 patients traités durant trois mois, les 3/4 n'ont pas présenté plus d'une infection ORL durant la période de traitement, alors qu'avant celui-ci, la moyenne était de $6,3 \pm 3$ infections ORL par année pour l'ensemble du groupe¹²⁾. Une petite étude contrôlée réalisée en 1986 a montré «un certain effet»¹³⁾. Selon les critères de la médecine fondée sur les preuves, ces données ne suffisent pas pour conseiller l'utilisation de routine de ce traitement, mais elles ne permettent pas d'exclure une certaine efficacité.

Les extraits d'échinacée sont un moyen phytothérapeutique souvent utilisé particulièrement en Allemagne. En culture cellulaire, ces produits provoquent une augmentation de la phagocytose. Cliniquement, on prétend obtenir une immunostimulation, qui diminuerait le nombre de maladies et activerait la guérison. Une revue collaborative Cochrane a analysé tous les travaux sur ce sujet publiés jusqu'en avril 1998.¹⁴⁾ Seize études satisfaisant aux exigences méthodologiques ont ainsi été répertoriées, regroupant 3396 patients. Les résultats étaient très hétérogènes et démontraient un effet légèrement supérieur au placebo de quelques préparations d'échinacée. En plus, cinq à dix autres études sur le même sujet, remplissant les critères de qualité requise, ont été retrouvées par les auteurs; toutes celles-ci démontraient clairement l'absence d'effet de ces préparations, mais elles n'avaient jamais été publiées! Pour cette raison, les auteurs de la revue

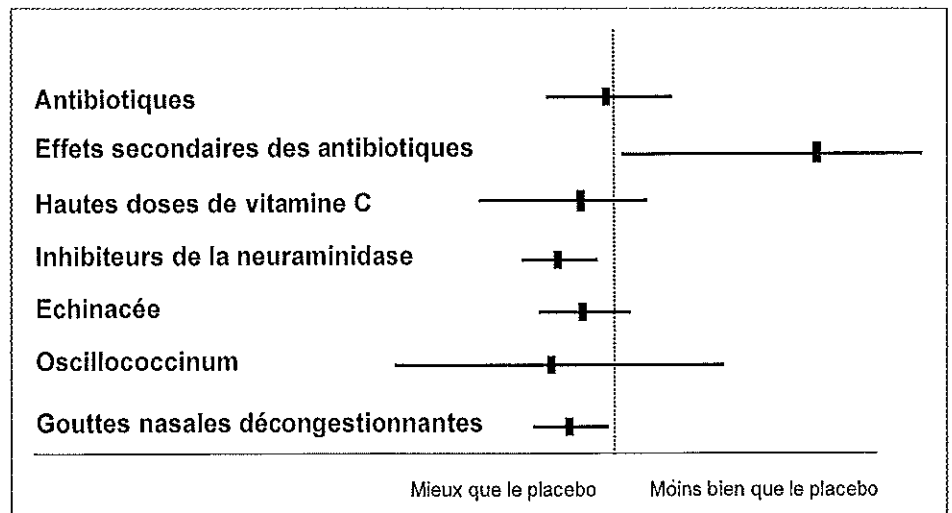


Figure 4: Comparaison qualitative de différentes méthodes pour la prophylaxie et le traitement des refroidissements. Les barres horizontales délimitent l'intervalle de confiance des résultats de différentes revues systématiques.

concluent que la somme des preuves penche légèrement en faveur de l'efficacité, mais de manière trop vague pour que cette thérapie puisse être recommandée.

Comment peut-on comparer l'efficacité de différentes méthodes? La figure 4 le démontre pour le traitement ou la prophylaxie des refroidissements selon une représentation dans laquelle les résultats de chaque étude prise en compte dans la meta-analyse sont représentés. Le carré noir montre la meilleure évaluation possible de l'effet, le trait horizontal représente l'intervalle de confiance. Si la ligne verticale croise le trait horizontal, l'effet observé ne se différencie pas sûrement du placebo. Si la ligne verticale ne croise pas la zone indéterminée, on peut conclure à une efficacité ou à un effet négatif par rapport au placebo. L'effet de la méthode la plus efficace, à savoir la prescription d'inhibiteurs de la neuraminidase, est de raccourcir en moyenne d'un jour la gêne sub-

jective et de diminuer d'une demi-journée l'arrêt de travail. Quant à savoir si un effet de cette grandeur justifie les coûts de la thérapie, il s'agit là d'une question allant bien au-delà de la médecine par les preuves. Si l'on récapitule: les informations à notre disposition ne permettent pas d'exclure une éventuelle efficacité de méthodes non conventionnelles; elles n'apportent cependant pas suffisamment de preuves permettant d'en justifier l'utilisation régulière.

Comment trouver des preuves?

Comment construire une étude visant à prouver que des thérapies ou des mesures préventives non conventionnelles aient un effet prophylactique significatif? Il faut d'abord définir cet effet clinique significatif. Raisonnablement, on considérera la mesure testée comme efficace, si elle permet d'éviter en moyenne au moins un épisode de maladie par enfant et par année, et si

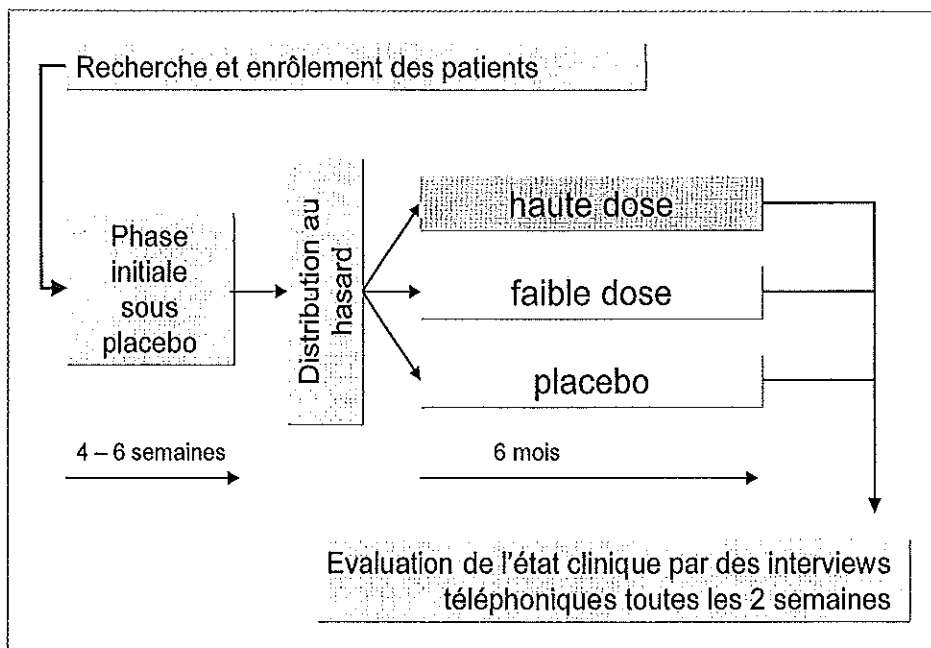


Figure 5: Vue schématique d'un protocole de recherche visant à prouver l'efficacité d'une mesure prophylactique.

les frais de son application ne dépassent pas ceux des traitements et des effets secondaires qu'elle aura permis d'épargner; en revanche, elle sera considérée comme inefficace, si l'économie est de moins d'un épisode de maladie pour trois enfants par année. La figure 5 montre un possible protocole d'étude contrôlée, avec distribution des patients au hasard, pour l'évaluation d'une telle mesure en comparaison avec un placebo. Pour être sûr (probabilité de 99 %) de démontrer un effet clinique réellement significatif chaque bras de l'étude devra comprendre environ 200 enfants et les coûts de toute l'étude s'élèveront rapidement à 400 000.- – 600 000.- francs. Aussi, tant que nous n'aurons pas d'autres moyens d'analyse, il est illusoire d'attendre du Fonds National qu'il finance une seule recherche sur l'efficacité d'une thérapie non conventionnelle. Il est tout aussi im-

probable qu'un producteur ou un thérapeute offrant des méthodes non conventionnelles soit prêt à engager une telle somme. Il faut ainsi malheureusement admettre que, même dans dix ou vingt ans, la plupart des questions que l'on se pose actuellement sur l'efficacité clinique des thérapies non conventionnelles resteront non résolues.

Quelles mesures le pédiatre praticien peut-il alors proposer pour le traitement des infections des voies respiratoires supérieures ou de l'otite moyenne?

Conséquences pour la pratique quotidienne

En fonction des données actuelles, dans une médecine fondée sur les preuves, il serait logique de renoncer à tout traitement

chez les enfants présentant une OMA non compliquée: pas d'homéopathie, pas d'immunostimulation, pas d'ostéopathie, pas d'antibiotiques. Mais on peut aussi admettre une autre attitude, plus «active»: étant donné les incertitudes actuelles et l'absence de preuves, on peut discuter les différentes options avec les parents et choisir l'attitude acceptable pour les deux parties. C'est ce que conseille le Prof. D. Eisenberg, de la Harvard School of Medicine de Boston dans un rapport consacré essentiellement à la recherche sur l'épidémiologie et à l'utilisation des médecines non conventionnelles aux USA. «Lorsque les patients expriment le désir d'être traités par des méthodes alternatives, il faut:

- discuter avec le patient (ou ses parents) de ses attentes et de ses préférences;
- s'entendre sur les critères montrant de manière indubitable le succès du traitement;
- définir les critères d'un échec;
- fixer une durée et des limites pour juger;
- établir un relevé écrit et quotidien des symptômes;
- au cas où le traitement est effectué par un autre «expert» en médecine non conventionnelle, prévoir des contrôles réguliers pour diagnostiquer de possibles effets secondaires^{15).}»

De cette manière, le pédiatre traitant devient un guide pour les parents dans la jungle des nombreuses méthodes non conventionnelles et face aux espoirs qui leur sont liés. En cas de pathologie chro-

nique, – et cela vaut certainement aussi pour le traitement des OMA récidivantes, – le pédiatre peut adopter même avec un seul patient une attitude scientifique, une sorte d'étude «n of 1». Une telle démarche a été suivie dans un travail consacré à la constipation chez les petits enfants¹⁶⁾. Les auteurs, des gastroentérologues d'une clinique universitaire, ont émis l'hypothèse que la constipation pouvait être un signe d'intolérance au lait de vache chez certains des enfants qui leur étaient adressés en consultation. Ils ont d'abord défini la constipation comme «une selle survenant plus rarement que tous les trois jours pendant quinze jours». Une amélioration était définie comme «huit selles ou plus en l'espace de deux semaines». Les patients étaient observés durant deux semaines au moyen d'un carnet puis, durant les deux semaines suivantes, tout produit contenant du lait de vache était évité et remplacé par des quantités standard de lait de soja. Après cette période sans lait, les enfants recevaient en supplément à l'alimentation une quantité standard de lait de vache. Dans les deux tiers des cas, le régime sans lait de vache amenait une amélioration tellement nette que l'étude donnait à la fois la réponse diagnostique et le traitement. Impliquer les parents dans une recherche personnalisée de la meilleure thérapie est un autre avantage évident de cette méthode, fondée sur l'observation écrite des symptômes et la succession de périodes avec ou sans telle ou telle mesure. On découvrira ainsi le traitement convenant à chaque cas individuel.

Mais attention: tout en nous efforçant comme pédiatre de trouver pour chaque enfant

les thérapies et les aides les plus efficaces, nous ne devrions jamais oublier ce qu'écrivait il y a plus d'un siècle un des plus grands homéopathes américains, Eugene B. Nash:

«There are countless cases in which physicians praised their miraculous therapy. In truth, however, all they witnessed were cases of spontaneous healing, not deserving any gratitude».

Références

- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 59–63.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2598–601.
- Willinger M, Ko CW, Hoffman HJ, Kessler RC, Corwin MJ. Factors associated with caregivers' choice of infant sleep position, 1994–1998: the National Infant Sleep Position Study. JAMA 2000; 283: 2135–42.
- Willinger M, Hoffman HJ, Wu KT, Hou JR, Kessler RC, Ward SL, et al. Factors associated with the transition to nonprone sleep positions of infants in the United States: the National Infant Sleep Position Study. JAMA 1998; 280: 329–35.
- Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, de Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. BMJ 2000; 320: 350–4.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). The Cochrane Library 2000; 4: URL: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab000219.htm>.
- Sommer JH, Bürgi M, Theiss R. Komplementärmedizin in der Krankenversicherung. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128: Suppl. 102.
- Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. N Engl J Med 1993; 328: 246–52.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. JAMA 1998; 280: 1569–75.
- Kaptschuk TJ, Eisenberg DM. The persuasive appeal of alternative medicine. Ann Intern Med 1998; 129: 1061–5.
- Studdert DM, Eisenberg DM, Miller FH, Curto DA, Kaptschuk TJ, Brennan TA. Medical malpractice implications of alternative medicine. JAMA 1998; 280: 1610–5.
- Bellong G. Le traitement préventif des infections récidivantes respiratoires par le RU 41740 chez 3008 enfants. Ann Pediatr 1990; 37: 535–40.
- Paupe J, Paupe G. Biostim prevention of recurrent respiratory infections in children. A double-blind versus placebo study. Ann Pediatr (Paris) 1986; 33: 843–5.
- Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). The Cochrane Library 1998; 4: URL: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab000530.htm>.
- Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. Ann Intern Med 1997; 127: 61–9.
- Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. N Engl J Med 1998; 339: 1100–4.

J. Fischer, Zürich

Traduction: A. Regamey, Morges

Correspondance:

Dr med. Joachim Fischer
Division d'épidémiologie clinique
Horten-Zentrum für praxisorientierte
Forschung und Wissenstransfer
Hôpital universitaire de Zürich
Case postale Nord
8091 Zurich