



HAL
open science

Évolution naturelle de la toux aigue en soins primaires : une revue systématique de la littérature

Valentin Mauboussin

► **To cite this version:**

Valentin Mauboussin. Évolution naturelle de la toux aigue en soins primaires : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04414234

HAL Id: dumas-04414234

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04414234v1>

Submitted on 24 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

UFR de SANTÉ

Année 2023

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2023

par

M. MAUBOUSSIN Valentin

Né (e) le 22 Janvier 1992 à L'Aigle (61)

TITRE DE LA THÈSE :

Evolution naturelle de la toux aigue en soins primaires, une revue systématique de la littérature.

Président : Monsieur le Professeur LAUNOY Guy

Membres : Monsieur le Docteur POUILLAIN Pierre

Monsieur le Docteur KOWALSKI Vincent (directeur de thèse)

Année Universitaire 2022/2023**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)
Professeur Lydia GUITTET (recherche)
Professeur Emmanuel BABIN (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques (<i>surnombre universitaire</i>)	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie

Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
Mme FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaelle	Histologie, embryologie et cytogénétique
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESE Yohann	Hématologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
Mme	CHATELET Valérie	Néphrologie
M.	COUETTE Pierre André	Médecine Générale
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LABOMBARDA Fabien	Cardiologie
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	PIEDNOIR Emmanuel	Maladies infectieuses et tropicales
M.	QUEFFEULOU Guillaume	Néphrologie
Mme	VILLOT Anne	Gynécologie-Obstétrique

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Mme	CHAPON Françoise	Histologie, embryologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2022/2023**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)
Professeur Lydia GUITTET (recherche)
Professeur Emmanuel BABIN (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	BECHADE Clémence	Néphrologie
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
Mme	BOULANGER Marion	Neurologie
M.	BROSSIER David	Pédiatrie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DINA Julia	Bactériologie – Virologie
Mme	DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et cytogénétique
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	HODZIC Amir	Physiologie
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
M.	LE GOUIL Mériadeg	Bactériologie-Virologie
M.	MENAHAM Benjamin	Chirurgie digestive
M.	MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	MOLIN Arnaud	Génétique
M.	SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	VILLAIN Cédric	Médecine interne

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ARMAND Audrey Médecine générale

M. BANSARD Mathieu Médecine générale

Mme NOEL DE JAEGHER Sophie Médecine générale

M. PITHON Anni Médecine générale

M. POUILLAIN PIERRE Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ÉMÉRITE

Mme BENHAÏM Annie Biologie cellulaire

Remerciements

A Monsieur le Professeur Launoy, qui me fait l'honneur de présider ce travail de thèse

A Monsieur le Docteur Vincent Kowalski, de m'avoir proposé ce travail de thèse et de le diriger, pour sa disponibilité et ses conseils précieux tout au long de sa rédaction.

Au Docteur Pierre Poullain, pour sa participation à mon jury de thèse ainsi que pour la formation prodiguée en tant que maître de stage.

Au Docteur Benoit Soulié, au Docteur Arnaud Philippe et au Docteur Vincent Kowalski pour l'encadrement de mon stage dans leur cabinet. J'ai pu m'inspirer de votre façon de travailler et de penser, ce qui a été très enrichissant.

Au Docteur Rivière et au Docteur Lhonneur pour la formation prodiguée en tant que maître de stage.

A mes parents, à ma maman, pour ton soutien inébranlable depuis le début, je ne te dirai jamais assez merci.

A mon frère pour notre complicité, et tout le reste, à ma sœur

A mes amis, ces années passées ensemble ont été plus légères grâce à vous.

A Alizée pour ta patience, ton écoute et ton soutien.

Abréviations

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

BSS : Bronchitis symptom score

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

BDSP : Banque de données en santé publique

BMC : BioMed Central

BMJ : British Medical Journal

CF24 : Cough Frequency 24

CISMEF : Catalogage et indexation des sites médicaux francophones

EVA : Echelle visuelle analogique

HAS : Haute autorité de santé

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

JAMA : Journal of the American Medical Association

PJPS : Pakistan Journal of pharmaceutical sciences

SUDOC : Système universitaire de documentation

VCD : Verbal category descriptive

VAS : Visual analogique scale

WURSS : Wisconsin upper respiratory symptom survey

Figures et Tableaux

Figure 1 : diagramme de flux.....	9
Figure 2: origine des articles issus des bases de données	13
Figure 3 : origine des articles issus de la littérature grise	14
Figure 4: origine et recoupement entre les bases de données des 10 articles retenus	15
Figure 5: graphique représentant la proportion de sujets tousseurs en fonction du temps ..	34
Figure 6 : évolution des réveils nocturnes mesuré par EVA au cours du temps dans l'étude de Biring	36
Figure 7 : évolution du score LCQ au cours du temps dans l'étude de Biring	36
Figure 8 : Evolution du LCQ lors des visites successives dans l'étude de Lee.....	37
Figure 9 : Diagramme représentant la proportion de patients guéris au cours du temps dans l'étude de Biring.....	38
Figure 10 : Graphique représentant la proportion de patients guéris au cours du temps dans l'étude de Hay	38
Figure 11 : Graphique représentant la proportion de patients tousseurs au cours du temps dans l'étude de Llor	40
Figure 12 : Sévérité de la toux mesurée par une EVA au cours des visites successives dans l'étude de Schaefer	40
Figure 13 : Proportion de patients tousseurs au cours du temps dans l'étude de Zanasi	41
Figure 14 : Evolution du score VCD au cours du temps dans l'étude de Zanasi	41
Figure 15 : Evolution de l'EVA, de la fréquence de la toux et du nombre de quintes au cours des visites successives dans l'étude de Lee	42
Figure 16 : Diagramme de distribution de la durée de la toux selon un intervalle de temps dans l'étude de Lin.....	42
Figure 17 : Diagramme de distribution de la durée de la toux dans les études de Hay, Llor, Biring et Lin	45
Figure 18 : Neurophysiologie et mécanisme périphérique de la toux (23)	48
Figure 19 : Diagramme représentant les étapes de réalisation d'une revue de la littérature (28)	53
Tableau 1 : recoupement des articles entre les bases de données (en nombre d'articles)	10
Tableau 2 : comparaison de la sélection des lecteurs lors de la lecture des titres et des résumés	10
Tableau 3 : articles retenus pour l'analyse.....	12
Tableau 4: journal de publication de chaque article inclus	16
Tableau 5 : type, durée du suivi et critère de jugement principal et secondaire des études retenues	18
Tableau 6 : mode de recrutement, critère d'inclusion et d'exclusion des études retenues ...	20
Tableau 7 : caractéristiques des groupes de patients sélectionnés dans les études retenues	24
Tableau 8: Outils de mesure utilisés dans chaque étude	26
Tableau 9: Leicester cough questionnaire acute (15)	27

Tableau 10 : contenu du questionnaire de Wisconsin sur les infections respiratoires hautes	28
Tableau 11: Représentativité de la population et qualité de chaque étude.	30
Tableau 12: Durée de la toux en jours selon les études	33
Tableau 13: Distribution de la durée de la toux en jours jusqu'à résolution.....	33
Tableau 14: tableau représentant les scores LCQ à J1 et J15 dans l'étude de Khan	37
Tableau 15: Tableau représentant la fréquence de la toux au cours du temps, (sous forme d'index), dans l'étude de Barth	37
Tableau 16: Tableau représentant la durée de la toux selon plusieurs critères dans l'étude de Hay.....	39
Tableau 17 : Tableau résumant les résultats d'efficacité clinique dans l'étude de Llor	39

Table des matières

Introduction.....	1
Matériel et Méthodes	3
Schéma général de l'étude.....	3
Choix des bases de données bibliographiques	3
Bases de données bibliographiques.....	3
Littérature grise.....	3
Critères d'inclusion et d'exclusion	4
Critère d'inclusion	4
Critères d'exclusion	4
Equations de recherche.....	4
Medline	4
Embase	4
Cochrane	5
Pascal.....	5
Banque de données en santé publique.....	5
Science direct	5
Prescrire :.....	5
HAS	5
CISMEF.....	5
SUDOC	5
Analyse des doublons :.....	6
Sélection des articles et extraction des données.....	6
Mode de sélection des articles.....	6
Coefficient de concordance.	6
Analyse de la qualité des articles sélectionnés :.....	6
Qualité intrinsèque de l'étude	6
Qualité extrinsèque : intérêt de l'article pour répondre à la question de recherche.	7
Extraction des données :.....	7
Critère de jugement principal	7
Critères de jugement secondaires.....	7
Résultats.....	8

Résultats de la sélection des articles.....	8
Diagramme de flux	8
Etude des doublons.....	10
Taux de concordance	10
Articles retenus pour l'analyse.....	11
Répartition des articles selon les bases de données consultées	13
Origine des articles de la sélection initiale.....	13
Origine des articles issus de la littérature grise	14
Origine des articles inclus.....	15
Description des études incluses	16
Types de publication	16
Types d'études	17
Essais contrôlés	17
Etudes observationnelles	17
Recrutement et caractéristiques des populations.....	19
Mode de recrutement.....	19
Critères d'inclusion.....	19
Critères d'exclusion	19
Caractéristique des échantillons	22
Sexe, âge, tabac.....	22
Prise d'antibiotique	22
Antécédents respiratoires.....	22
Mesures et outils de mesure.....	25
Bronchitis symptoms score (BSS)	27
Leicester cough questionnaire acute (LCQ-A).....	27
Wisconsin upper respiratory symptom survey (WURSS).....	28
Score Verbal catégorie descriptive.....	28
Qualité et représentativité.....	29
Synthèse	31
Durée de la toux.....	31
Après l'inclusion / la consultation initiale	31
A partir du début des symptômes.....	32

Facteurs influençant la durée de la toux.....	34
Complications.....	34
Taux d'hospitalisation	35
Taux de reconsultation.....	35
Retentissement	35
Discussion	43
Résultats.....	43
Réponse à la question de recherche	43
Durée de la toux.....	43
A partir du début du symptôme.....	43
A partir de la consultation médicale	43
Outil statistique (moyenne, médiane)	45
Durée entre le début du symptôme et la consultation médicale.....	46
Fréquence des reconsultations	46
Retentissement sur les activités de la vie quotidienne.....	47
Complications.....	47
Durée de la toux aiguë et explication physiopathologique	48
Qualité des articles.....	49
Qualité intrinsèque.....	49
Perdus de vue	49
Biais d'attrition	49
Biais de recrutement	49
Biais de mesure	49
Qualité extrinsèque	50
Représentativité des échantillons étudiés par rapport à notre population de soins primaires.....	50
Types d'études	50
Outils de mesure	50
Placebo	51
Critique de la méthode :.....	51
Choix des bases de données	51
Différence méthodologique avec la revue d'Ebell	51
Choix des équations de recherche :	52

Faiblesse méthodologique	52
Perspectives de cette revue	53
Nécessité d'une étude dédiée.....	53
Faisabilité d'une méta-analyse.....	53
Privilégier un score unique.....	54
Conclusion	55
Bibliographie	56
Annexes	58

Introduction

La toux aiguë est un symptôme fréquemment rencontré en médecine générale. Elle est définie en France par une durée de moins de 3 semaines (1). Chez les adultes, la prévalence de ce symptôme comme motif de consultation est évaluée à plus de 3.5% des actes effectués en médecine générale. Dans plus de 60% des cas, la toux aiguë est liée à une infection virale des voies aériennes supérieures, dont le risque de complication est très faible. Les exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'asthme et les pneumopathies bactériennes ont une moindre prévalence mais sont également responsables de toux aiguë. L'attitude thérapeutique à adopter pour ces pathologies est bien codifiée. En dehors de ces situations spécifiques, et après s'être assuré de l'absence de critère de gravité, le médecin généraliste se trouve face à un patient qui souffre d'un symptôme dont les traitements ne sont que peu efficaces et ne font pas l'objet d'un consensus. (2)

Les épisodes de toux aiguë altèrent la qualité de vie. Les douleurs thoraciques et musculaires, les céphalées, les nausées et les troubles du sommeil sont les principaux symptômes responsables de la gêne (3). La prévalence des troubles du sommeil peut aller jusqu'à 75 %. (4), (5)

De ce fait, la toux aiguë représente un coût sociétal qui prend plusieurs formes : l'acte médical, la prescription médicamenteuse, parfois les examens complémentaires pour le versant médical, ainsi qu'un coût lié à la perte de productivité et à l'absentéisme au travail. (6) On note que l'absentéisme professionnel et la perte de productivité représentent la part la plus importante du coût d'un épisode viral respiratoire. (7) Par épisode, la perte totale est évaluée en moyenne à 9 heures de travail. (8)

En pratique quotidienne, on observe que l'inquiétude ou les attentes des patients ne sont pas en corrélation avec le risque de complication. Les complications graves sont rares chez les adultes en bonne santé. En 2017, dans sa cohorte de 28 883 patients présentant une bronchite aiguë, (9) Moore a mis en évidence que 0.4% d'entre eux étaient atteints d'une pneumopathie. De plus, 95% des décès dus à une pneumopathie bactérienne ou virale ont lieu chez les adultes souffrant de maladies chroniques pulmonaires ou cardiaques. Il faut donc répondre à une demande assez forte de soulagement d'un symptôme non grave, pour lequel aucun traitement n'est réellement efficace.

S'agissant de la durée de la toux, les représentations des patients sont éloignées de la durée réelle comme en témoigne la revue de la littérature réalisée en 2012 par Ebell de l'université de Géorgie. (10) Dans cette étude, une revue de la littérature sur la durée de la toux aiguë était d'abord effectuée, puis comparée aux attentes des patients. Ainsi, les patients s'attendaient à tousser pendant 7 à 9 jours alors que la durée moyenne retrouvée dans cette méta analyse était de 18 jours. Cette différence semblait expliquer en partie les taux élevés de re-consultations.

Cependant, la qualité de cette revue est critiquable du point de vue de la méthodologie : une majorité des articles a été exclu par des filtres automatiques ciblant des mots clés et la lecture des titres et des résumés n'a été réalisée que pour un faible nombre d'article, sans double lecture. Ce travail manque d'exhaustivité et peut être amélioré dans une nouvelle revue.

L'inquiétude des patients et l'efficacité supposée des antibiotiques sur la durée de la toux (11) sont des éléments à l'origine de la demande et de la prescription d'antibiotiques. En 2011, ils étaient encore prescrits à 46% des patients ayant un épisode de bronchite aiguë. (12) On présume donc, au vu de la prévalence de la bronchite aiguë en France (environ 10 millions d'infections respiratoires par an, toutes causes confondues) que l'impact écologique de ces prescriptions d'antibiotiques est important.

Une information complète délivrée au patient lors de la consultation initiale sur le caractère majoritairement bénin de la toux, sur sa durée et sur l'inefficacité des thérapeutiques permettrait sans doute de diminuer le coût aussi bien sociétal qu'écologique des épisodes de virose respiratoire.

En ce sens, nous avons jugé intéressant d'actualiser la revue systématique de la littérature sur la durée de la toux aiguë en soins primaires réalisée en 2012 par Hélène Champod et Elise Gagez sous la direction du Dr Kowalski. Afin de s'inscrire dans la continuité de ce travail, nous avons choisi une question de recherche identique à celle de la précédente revue :

Quelle est l'évolution naturelle de la toux en soins primaires ?

Matériel et Méthodes

Schéma général de l'étude

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour rechercher les articles rapportant des données sur la durée d'évolution naturelle de la toux chez les patients consultant en soins primaires, hors pathologies respiratoires spécifiques.

Choix des bases de données bibliographiques

Bases de données bibliographiques

Afin de poursuivre la démarche de la revue précédente, nous avons choisi d'interroger les mêmes bases de données en langues anglaise et française : Cochrane, Medline, Embase, le bouquet de revues Science direct, Pascal, ainsi que la Banque de données en santé publique.

La consultation des bases de données a été réalisée au cours du mois d'avril 2021.

Littérature grise

Apparue dans les années 1970, la notion de littérature grise a longtemps été mal définie. Plusieurs rapports ont souligné son importance dans les années 90. (13) Les conférences internationales sur la littérature grise de 1997 et 2004 ont proposé la définition suivante : *« document produit à tous les niveaux des institutions gouvernementales, académiques, commerciales et industrielles, sous forme papier ou électronique, et non contrôlé par les éditeurs commerciaux, c'est-à-dire tout document diffusé par des institutions pour lesquelles l'édition n'est pas l'activité première. »* (14)

Nous avons interrogé comme sources de littérature grise les bases de données institutionnelles suivantes :

- Le **Système universitaire de documentation (SUDOC)** alimenté par les bibliothèques universitaires françaises, répertoriant les documents disponibles en leur sein.
- La **Haute Autorité de Santé (HAS)**, publiant des recommandations dans le domaine de la santé.
- La **documentation CISMEF**, abréviation de Catalogage et indexation des sites médicaux francophones ayant pour objectif d'indexer les informations de santé francophones.
- La revue **Prescrire**, qui produit des analyses d'articles scientifiques.

Les bases de données **Pascal** et la **Banque de données en santé publique** précédemment citées sont également des sources de publications pouvant appartenir à la littérature grise.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Critère d'inclusion

Population : l'étude s'intéressait à une population adulte, sans antécédent de maladie pulmonaire chronique, consultant en soins primaires.

Symptôme : les patients présentaient une toux aiguë, c'est-à-dire évoluant depuis moins de 3 semaines (définition de la toux aiguë). (1)

Langue : les articles devaient être publiés en langue anglaise ou française.

Date de publication : de mai 2012 à avril 2021

Critères d'exclusion

Type d'article : les revues de la littérature ont été exclues ainsi que les case-report.

Population : ont été exclues les études pédiatriques, ainsi que les études portant sur des patients ayant des antécédents de maladies pulmonaires chroniques (asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive principalement). Les articles traitant au moment de l'inclusion de la toux subaiguë (entre 3 et 8 semaines d'évolution) et de la toux chronique (plus de 8 semaines) ont également été exclus. (1)

Equations de recherche

Du fait de l'évolution du système de recherche des bases de données, nous avons été contraints d'adapter certaines équations de recherche par rapport à la revue précédente.

Medline

(« Cohort studies » [MH] OR « Controlled Clinical Trial » [PTYP] OR « natural history » [TIAB] OR « longitudinal studies »[MH]) AND « cough »[MH]

Embase

'cough'/exp/mj AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'longitudinal study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'history'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2012-2021]/py

Cochrane

(cough) :kw AND ((cohort)ti,ab,kw OR (natural history) :ti,ab,kw OR (longitudinal) :ti,ab,kw OR (controlled clinical trial) :ti,ab,kw)

Pascal

kw.*:(("Cough")) AND kw.*:(("cohort*") OR kw.*:(("controlled clinical trial") OR kw.*:(("longitudin*")) OR kw.*:(("natural history"))

Entre 1972 et 2015, l'institut de l'information scientifique et technique géré par le CNRS a produit une base de données bibliographique en sciences exactes humaine et sociales. Nous avons interrogé la base de données de 2012 jusqu'à la fin du référencement (en 2015).

Banque de données en santé publique

Toux ET (cohorte OU essais OU histoire naturelle OU études longitudinales)

Science direct

"Cough" AND ("cohort" OR "controlled clinical trial" OR "natural history" OR "longitudinal study") AND NOT ("chronic cough", "copd", "child", "asthma", "chronic obstructive", "gerd", "ace inhibitor" "cystic fibrosis", "eosinophilic bronchitis")

Prescrire :

« toux » comme mot clé

HAS

« toux » inclus dans le titre ou le résumé ;

CISMEF

Recherche effectuée avec le mot toux.

SUDOC

« toux » en mot sujet

Analyse des doublons :

Après avoir regroupé les articles issus des différentes bases de données, une analyse des doublons a été effectuée. Cette analyse se base sur une aide informatique par deux logiciels différents : le logiciel Zotero et le logiciel en ligne Rayyan Systematic Review.

Sélection des articles et extraction des données

Mode de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés par un docteur en médecine générale et par un interne de médecine générale en dernière année d'internat.

Dans un premier temps, les articles ont été sélectionnés par la lecture du titre et du résumé. Cette sélection a été effectuée en aveugle par chacun des lecteurs puis mise en commun grâce au logiciel en ligne Rayyan Systematic review, qui propose une aide à la réalisation des revues de la littérature. A l'issue de la lecture des titres et des résumés et en cas d'accord, les articles ont été soit sélectionnés soit exclus.

En cas de discordance entre les lecteurs, ou en cas d'accord sur une inclusion à partir du titre et du résumé, le texte intégral a été lu par l'interne de médecine générale afin de valider l'inclusion définitive ou l'exclusion de l'article.

Coefficient de concordance.

Le calcul des coefficients de concordance, nommés Kappa permet d'évaluer le degré d'accord entre les deux lecteurs. Dans notre cas, nous l'avons utilisé à l'issue de la première étape de sélection des articles (lecture du titre et du résumé).

$$K = \frac{Po - Pa}{1 - Pa}$$

Po : taux de concordance observé

Pa : taux de concordance lié au hasard

Cette formule est donc conçue de sorte à éliminer la part d'adéquation liée au hasard, lors d'un jugement qualitatif binaire. Les articles issus de la littérature grise (Prescrire, SUDOC, HAS et CISMEF) n'ont pas été pris en compte pour le calcul du kappa.

Analyse de la qualité des articles sélectionnés :

Qualité intrinsèque de l'étude

La grille de lecture utilisée pour l'analyse de la qualité globale des articles est issue du guide HAS 2000, qui propose une grille pour chaque type d'étude. Notre grille est une version adaptée de celle proposée par la HAS (annexe 1 et 2).

Qualité extrinsèque : intérêt de l'article pour répondre à la question de recherche.

Pour répondre à notre question de recherche, l'intérêt de l'article est accrédité par une seconde analyse qualitative. Trois critères principaux nous ont permis de juger de la qualité des études retenues : une réponse à la question posée, des effectifs importants et une représentativité de la population d'étude avec celle des soins primaires.

Une bonne représentativité de la population d'étude avec celle des soins primaires était essentielle pour la qualité de notre revue.

La représentativité était jugée bonne si l'étude était multicentrique, si les effectifs étaient importants, si le critère d'inclusion était la toux et si les critères d'exclusions étaient peu nombreux, (des critères d'exclusion nombreux pouvant entraîner une sélection des patients).

La représentativité était jugée comme moyenne si l'étude était monocentrique avec un lieu de recrutement au sein d'un hôpital ou d'une université. Si le recrutement était effectué à partir de personnes volontaires, la représentativité était considérée mauvaise.

Extraction des données :

La grille d'extraction de données utilisée est issue de la revue de la littérature précédente. Elle a été complétée par un interne de médecine générale, pour chaque article sélectionné. (annexe 3)

Critère de jugement principal

La durée de la toux aigüe, chez un patient adulte sans antécédent de maladie pulmonaire est le critère de jugement principal de notre revue. Le début de la toux correspond soit à l'apparition du symptôme soit à la date de première consultation. La résolution du symptôme est considérée comme la fin de la toux.

Critères de jugement secondaires

Les complications éventuelles, ainsi que le retentissement des épisodes de toux aigüe sur la qualité de vie (activités quotidiennes, troubles du sommeil, arrêts de travail) sont les critères de jugement secondaires de notre revue.

Résultats

Résultats de la sélection des articles

Diagramme de flux

A l'issue de la consultation des six bases de données, 2228 articles ont été regroupés. 584 articles étaient des doublons.

La consultation de la littérature grise a permis de retrouver 420 articles, dont aucun n'était en doublon.

Après la double lecture des titres et des résumés, 13 articles ont été retenus par les deux lecteurs et 25 articles faisaient l'objet de désaccord entre les lecteurs. 38 articles ont donc été retenus pour la lecture du texte en entier.

Parmi les 13 articles pré sélectionnés, la lecture complète du texte a permis de mettre en évidence 2 nouveaux articles en doublons. Sur les 11 articles restant, huit d'entre eux ont été inclus pour l'analyse.

Concernant les 25 articles en conflit, la lecture complète a permis d'en inclure deux.

Le diagramme de flux est exposé à la page suivante.

Figure 1 : Diagramme de flux

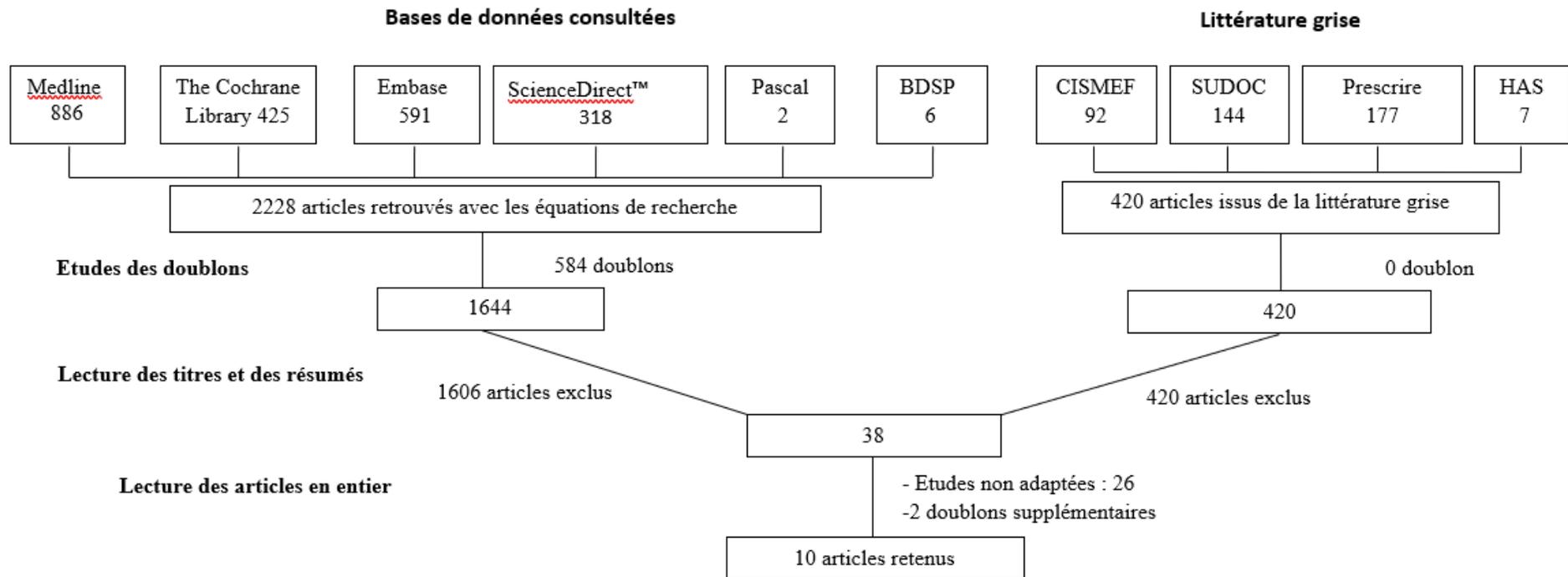


Figure 1 : diagramme de flux

Etude des doublons

584 articles en doublons ont été dénombrés. Le tableau 1 ci-dessous présente le nombre d'articles en commun pour chaque combinaison de bases de données.

Tableau 1 : recoupement des articles entre les bases de données (en nombre d'articles)

	Medline (n=886)	Cochrane (n=425)	Science Direct (n=318)	Embase (n=591)	Pascal n=2	BDSP N=6
Medline		162	30	175	0	0
Cochrane			20	171	0	0
Science Direct				26	0	0
Embase					0	0
Pascal						0
BDSP						

Taux de concordance

La lecture des titres et des résumés a été effectuée en double lecture. Par conséquent, nous avons déterminé un taux de concordance à l'issue de cette sélection.

Tableau 2 : comparaison de la sélection des lecteurs lors de la lecture des titres et des résumés

Lecteur 1 \ Lecteur 2	Sélectionné	Non sélectionné	TOTAL
Sélectionné	14	10	24
Non sélectionné	15	2025	2040
TOTAL	29	2035	2064

Calcul des Kappa : $Kappa = \frac{Po - Pa}{1 - Pa}$ $Pa = P_{yes} + P_{no}$

$$Kappa = \frac{0.9882 - 0.975355}{1 - 0.975355} = 0.52$$

Le coefficient kappa retrouvé était de 0.52, soit une concordance moyenne entre les lecteurs d'après Lewis et Koch.

Articles retenus pour l'analyse

Le tableau exposé à la page suivante présente les articles retenus pour l'analyse (tableau 3).

Tableau 3 : articles retenus pour l'analyse

N°	Auteur principal	Titre de l'article	Année de publication
1	L. Lin	The duration of cough in patients with H1N1 influenza	2017
2	A. D. Hay	Effect of Oral Prednisolone on Symptom Duration and Severity in Non asthmatic Adults with Acute Lower Respiratory Tract Infection a Randomized Clinical Trial	2017
3	P. K. Mukherjee	Randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections.	2017
4	A. Zanasi	Homeopathic medicine for acute cough in upper respiratory tract infections and acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	2014
5	C. Llor	Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo-controlled trial	2013
6	A. Barth	Antitussive effect of a fixed combination of Justiciaadhatoda, Echinacea purpurea and Eleutherococcus senticosus extracts in patients with acute upper respiratory tract infection: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	2015
7	S. S. Birring	Rococo study: a real-world evaluation of an over-the-counter medicine in acute cough (a multicentre, randomised, controlled study)	2016
8	A. Schaefer	A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575)	2016
9	K. K. Lee	A Longitudinal Assessment of Acute Cough	2013
10	M. Khan	Chewable cough tablets with improved palatability: A comparative phase II clinical trial	2019

Répartition des articles selon les bases de données consultées

Origine des articles de la sélection initiale

La consultation des 6 bases de données a permis de retrouver un total de 2228 articles, répartis comme suit : 886 articles ont été sélectionnés à partir de Medline, 425 étaient issus de Cochrane, 318 de Science Direct, 591 provenaient d'EMBASE, 6 articles à partir de Pascal et 2 articles à partir de la Banque de données en santé publique.

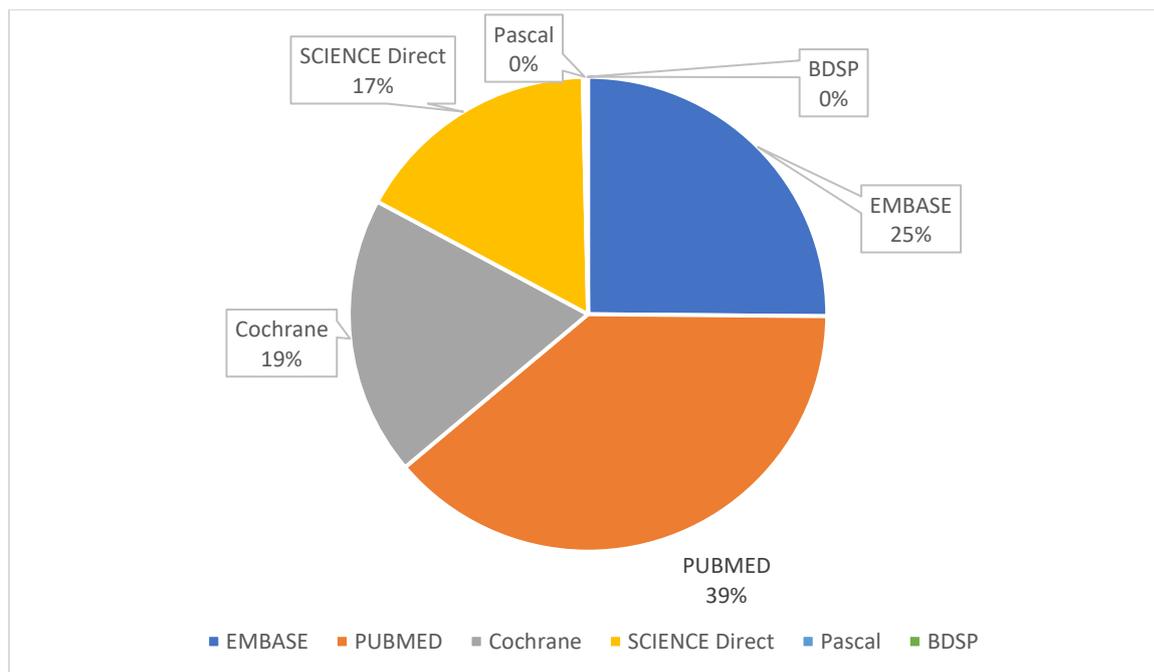


Figure 2: origine des articles issus des bases de données

Origine des articles issus de la littérature grise

La consultation de la littérature grise avec la méthode de recherche et les mots clés sus cités a retrouvé 420 résultats. Depuis 2012, la revue prescrire comptait 177 résultats, La Haute Autorité de Santé 7 résultats, la documentation CISMEF 92 référence et le Système universitaire de documentation SUDOC 144 résultats.

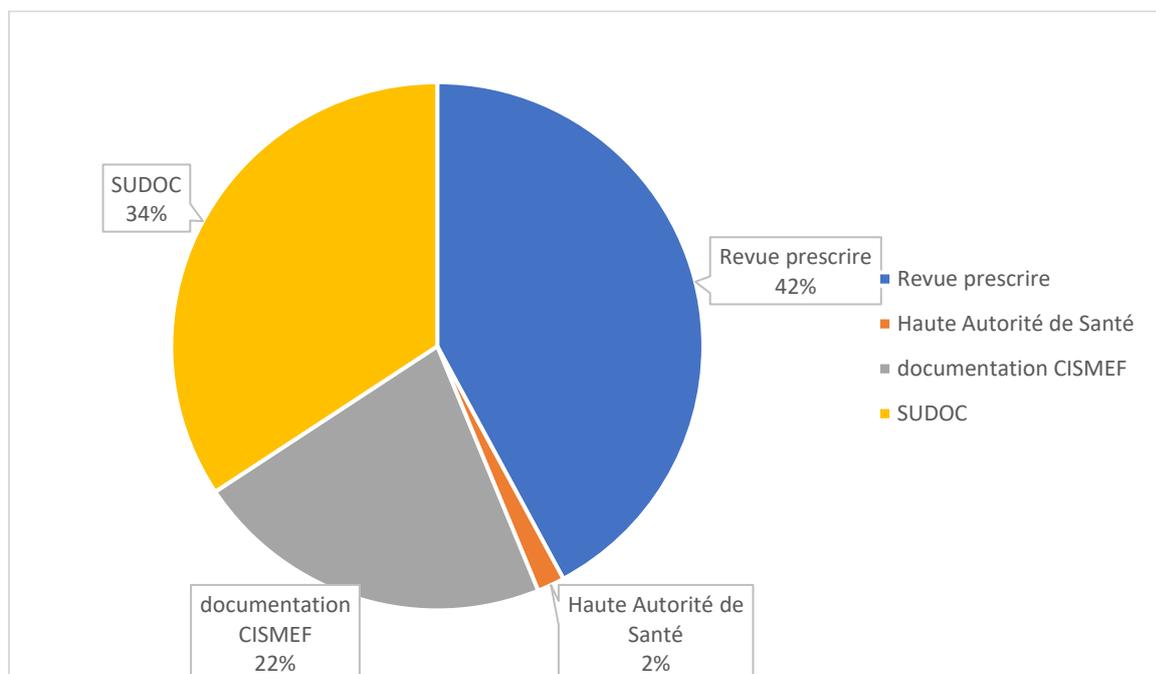


Figure 3 : origine des articles issus de la littérature grise

Origine des articles inclus

10 articles ont été inclus dans notre revue. Sur ces 10 articles, tous étaient référencés par la banque de données Medline (100%). Embase en référençait 6 d'entre eux (60%). Science Direct en référençait 2 d'entre eux (20%) et Cochrane un d'entre eux (10%). Aucun des articles inclus dans l'analyse n'était référencé dans la Banque de données en santé publique ni dans Pascal.

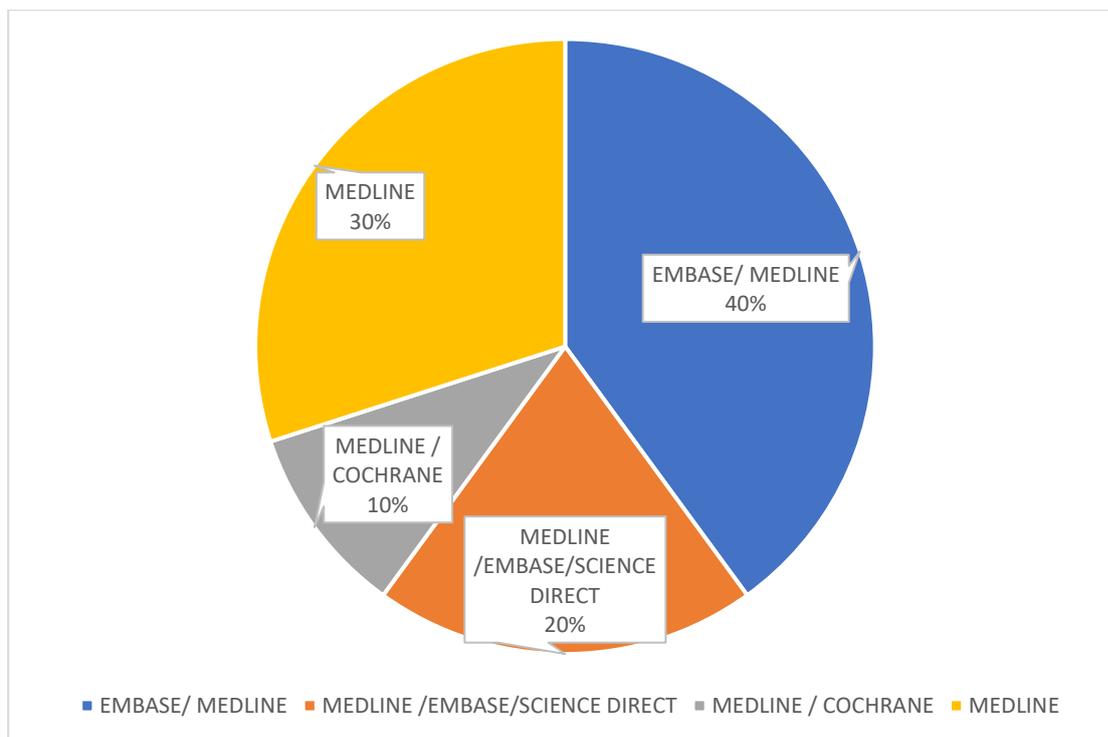


Figure 4: origine et recoupement entre les bases de données des 10 articles retenus

Description des études incluses

Types de publication

Trois articles de notre sélection finale étaient issus de revues multidisciplinaires. Trois articles provenaient de revues de pneumologie, un article d'une revue d'infectiologie, deux articles de revues de pharmacie et un dernier était issu d'une revue de phytothérapie.

Tableau 4: journal de publication de chaque article inclus

Numéro de l'article	Auteur principal	Nom du journal
1	L. Lin	The clinical respiratory Journal
2	A.D. Hay	JAMA Journal of the American medical association
3	P.K. Mukherjee	BMC Infectious Diseases
4	A. Zanasi	Pulmonary Pharmacology & Therapeutics n°3282
5	C. Llor	BMJ British Medical Journal
6	A. Barth	Phytomedicine
7	S.S. Birring	BMJ British Medical Journal
8	A. Schaefer	Die Pharmazie – An International Journal of Pharmaceutical Sciences
9	K.K. Lee	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
10	M. Khan	Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences (PJPS)

Types d'études

Sur les dix articles constituant notre revue, huit d'entre étaient des essais contrôlés, deux étaient des études observationnelles.

Essais contrôlés

Les études de Hay, Llor, Barth, Zanasi et Schaefer étaient des essais contrôlés, randomisés, en double aveugle contre placebo. Le critère de jugement principal variait quelque peu entre les essais contrôlés randomisés. Dans les études de Hay, Llor, il portait précisément sur la durée de la toux. Dans l'essai contrôlé de Barth, un changement de fréquence de la toux était étudié entre l'inclusion et la fin du suivi. Les études de Zanasi et de Schaefer avaient leur critère de jugement principal sur l'intensité de la toux (amélioration d'un score de sévérité).

L'étude de Birring était un essai contrôlé, randomisé. Contrairement aux autres études, il utilisait une randomisation en simple aveugle. L'investigateur n'avait pas connaissance du traitement tandis que le patient savait qu'il prenait un sirop pour la toux, mais sans en connaître les caractéristiques.

L'essai contrôlé de Khan n'avait pas la même qualité méthodologique. Il n'y avait en effet pas d'aveugle, ni de randomisation. Le placebo était présenté comme étant « à base de plante ». Le critère de jugement principal consistait en l'étude du taux de réduction des quintes de toux.

Dans ces essais contrôlés, la durée du suivi variait entre 5 et 90 jours, nous avons donc une forte disparité.

L'essai de Mukherjee se distinguait des autres essais par le fait que le traitement testé était un traitement préventif et curatif des infections respiratoires hautes. La durée de prise de ce traitement se portait donc à 75 jours, et la durée du suivi était longue, en rupture avec les autres études de cette revue. Le critère de jugement principal portait sur la fréquence, la sévérité et la durée des viroses respiratoires. La durée de la virose était ici l'aspect du critère de jugement principal qui nous intéressait car elle se porte sur la toux.

Etudes observationnelles

L'étude de Lee était une étude prospective, longitudinale dont la durée de suivi était courte (8 jours) avec un recrutement en soins primaires par des médecins généralistes et par des posters publicitaires. Le but de cette étude était d'évaluer la toux avec des critères objectifs et subjectifs.

L'étude de Lin était une étude non interventionnelle, prospective et longitudinale, d'une durée de suivi adaptée à notre revue (égale à la durée de la toux et inférieure à 8 semaines). Le critère de jugement principal se portait sur la durée de la toux ainsi que sur la prévalence de la toux post infectieuse et les facteurs de risque associés. Cette étude se focalisait sur un type de virose respiratoire : la grippe H1N1. Ces deux études observationnelles avaient donc des critères de jugement principaux qui incluaient la durée de la toux.

Tableau 5 : type, durée du suivi et critère de jugement principal et secondaire des études retenues

Auteur	Type d'étude	Durée du suivi (en jours)	Critère de jugement principal et secondaire
L. Lin	Etude observationnelle	60	Durée de la toux et facteurs de risque associés à la survenue d'une toux post infectieuse
A.D. Hay	Essai contrôlé	28	Durée de la toux modérée ou intense ; score de sévérité moyen des symptômes
P.K. Mukherjee	Essai contrôlé	75 + 15	Prouver que le traitement (ARMS-I) diminue la durée et la sévérité des symptômes associés à une infection respiratoire haute
C. Llor	Essai contrôlé	30	Durée de la toux, efficacité du traitement et délai de résolution de tous les symptômes.
A. Barth	Essai contrôlé	5	Fréquence de la toux au début et à la fin du suivi, effets secondaires du traitement (et hématologiques)
A. Zanasi	Essai contrôlé	14	Diminution de l'intensité de la toux, viscosité des crachats
S.S. Birring	Essai contrôlé	8	Evolution de l'intensité de la toux, évolution de la fréquence de la toux et des réveils nocturnes, résolution du symptôme
M. Khan	Essai contrôlé	15	Taux de réduction des quintes de toux et de plusieurs autres symptômes, évalué quotidiennement,
K.K. Lee	Etude observationnelle	8	Evaluation d'une infection respiratoire haute avec des critères objectifs et subjectifs, déterminer une taille d'échantillon pour de futures études.
A. Schaefer	Essai contrôlé	14	Intensité de la toux évaluée par une EVA sur 7 jours ; intensité de la toux évaluée par EVA, VCD et BSS

Recrutement et caractéristiques des populations

Mode de recrutement

Les études retenues pour notre revue ont été menées pour 3 d'entre elles (soit 30%) dans des pays en développement (Arménie, Pakistan et Chine). Les 7 autres études ont été menées dans des pays développés (Etats-Unis, Allemagne, Italie, Espagne et 3 au Royaume Uni).

Le recrutement multi centrique et en soins primaires est présent dans la moitié des études.

Dans les études de Lin, Barth, Zanasi et Khan, le recrutement était urbain, monocentrique dans un service de consultation externe d'un hôpital ou dans celui d'un centre hospitalo-universitaire. Le recrutement lors de consultations au sein de centres hospitaliers interroge sur la réelle appartenance aux soins primaires. Cependant rien n'indique dans le mode de recrutement des patients qu'il s'agissait d'un second recours ou de service d'urgence.

L'étude de Mukherjee ne précise ni le mode de recrutement, mono ou multi centrique ni s'il s'agit de médecine de ville ou de consultations de soins externes hospitaliers.

Critères d'inclusion

Dans les études de Hay, Llor, Zanasi, Khan, Lee, Schaffer et Birring, la toux aigue était le seul critère d'inclusion. Une condition de délai de survenue était parfois ajoutée à celle-ci. D'éventuels autres symptômes n'étaient pas présents dans les critères d'inclusion.

Les autres études incluait des patients présentant des symptômes de virose respiratoire. La toux faisait partie des symptômes cités.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'ensemble des études retenues permettaient d'éliminer les patients présentant une maladie chronique, un antécédent de maladie pulmonaire, les patients tabagiques et ceux sevrés depuis peu ainsi que les femmes enceintes. Concernant la prise de traitements pouvant interférer avec la toux, celle-ci était mentionnée soit dans les critères d'exclusion, soit dans le design des études interventionnelles.

Tableau 6 : mode de recrutement, critère d'inclusion et d'exclusion des études retenues

Auteur	Mode de recrutement	Critère d'inclusion	Critères d'exclusion
L. Lin	Centre médical universitaire, clinic fever, monocentrique, urbain, Chine	fièvre céphalées, myalgies, toux, grippe, H1N1, consentement	BPCO asthme, tuberculose, maladie de système, tabagisme actif ou sévère de moins de 6 mois, grossesse ou allaitement
A.D. Hay	Soins primaires, multicentrique, Royaume uni, médecin généraliste et infirmière	>18 ans, toux de moins de 30 jours, avec au moins un signe de bronchite	BPCO, asthme, infection sévère, hospitalisation, antibiotique nécessaire
P.K. Mukherjee	Ohio USA, monocentrique, centre médical universitaire	IMC entre 17 et 35, tabagisme sévère depuis au moins 3 mois, pas de grossesse ou d'allaitement	usage de drogues, >7 boissons alcoolisées par semaine, maladie chronique décompensée
C. Llor	Par des médecins généralistes, Soins primaires multicentriques, Espagne	adulte, toux et expectorations > 1 semaine	pneumopathie infectieuse, antécédent, respiratoire comorbidités, utilisation d'antibiotiques,
A. Barth	Monocentrique, centre médical Universitaire, urbain, Arménie,	entre 18 et 65 ans, et signe d'infection respiratoire haute associé	pas de complication infectieuse, allergie, symptômes aigus de plus de 36 heures, fièvre à plus de 38.5 prise d'AINS, d'anti histaminique, grossesse ou allaitement
A. Zanasi	Monocentrique, soins externes d'un hôpital, milieu urbain, Italie	>18 ans, toux depuis 3 à 5 jours	maladie pulmonaire, traitement antibiotique de moins de 7 jours, utilisation d'antitussifs ;
M. Khan	Monocentrique, soins externes d'un hôpital, urbain, Pakistan	entre 12 et 60 ans, toux aigue dans un contexte de virose, toux sèche ou productive ;	asthme, hémoptysie, respiration invasive (trachéostomie), signe de gravité clinique bilan biologique anormal
K.K. Lee	multicentrique, soins primaires, Royaume-uni	toux depuis moins de 10 jours, causée par une virose respiratoire	toux chronique, maladie pulmonaire, tabagisme actif, pneumopathie

			bactérienne, prise d'IEC, anti histaminique ou anti tussifs
A. Schaffer	soins primaires, multicentriques, Allemagne	18 à 75 ans, toux depuis 2 à 3 jours, bonne compréhension des consignes, score de sévérité de plus de 50 mm	asthme allergique, BPCO, allergie, médicamenteuse, grossesse, allaitement, traitements induisant de la toux
S.S. Birring	soins primaires, multicentrique, Royaume uni, médecin généraliste et pharmaciens	toux aigue de moins de 7 jours, sévérité au minimum de 60/100 mm d'EVA	toux chronique, tabagisme actif ou sevré de moins de 12 mois, hospitalisation récente, toux productive, utilisation d'IEC, utilisation d'un quelconque médicament contre la toux ; ou d'antibiotiques ;

Caractéristique des échantillons

Sexe, âge, tabac

Concernant le sexe des participants, les hommes représentaient selon les études 33 à 50% des effectifs. Le sexe ratio était le moins équilibré (entre 33 et 40%) dans les études de Lee, Zanasi et Hay.

L'âge moyen des patients s'étendait de 25 à 45 ans selon les études.

Le taux de fumeurs variait selon les études : il s'étendait de 0% lorsque le tabagisme était présent dans les critères d'exclusion (Birring, Mukherjee, Lee et Lin), à 40 % dans l'étude de Llor.

Dans l'étude de Schaefer, Zanasi, Barth et Khan, le tabagisme n'est cité ni dans les critères d'exclusion, ni dans les données démographiques.

Prise d'antibiotique

Dans quatre études sur dix (Lee, Lin, Khan et Schaefer) la prise d'un traitement antibiotique n'était ni abordée dans les critères d'exclusion ni dans les caractéristiques initiales des échantillons.

Les données utilisées pour notre revue dans l'étude de Llor concernaient uniquement le groupe placebo, excluant donc toute prise d'antibiotique par rapport au groupe « amoxicilline acide clavulanique ». De plus, l'étude de Llor était la seule de notre revue où un bras traitement antibiotique était comparé à un groupe témoin.

Dans quatre autres études (Birring, Zanasi, Barth et Mukherjee) la prise d'antibiotique était un critère initial d'exclusion.

L'étude interventionnelle de Hay était en rupture avec les précédentes car la prise éventuelle d'un antibiotique faisait partie des critères de jugement secondaires. On retrouvait une prescription d'antibiotique chez 19 % des patients du groupe placebo sur la durée totale du suivi (28 jours). Il n'y avait pas de réelle évaluation de la prise effective de l'antibiotique.

Ils avaient reçu une prescription initiale d'antibiotique, à prendre en fonction de l'évolution. Cette prescription n'avait aucun impact significatif sur la durée ni sur l'évolution des symptômes.

Antécédents respiratoires

Les maladies respiratoires chroniques faisaient partie des critères d'exclusion dans les études de Schaefer, Zanasi, Llor et dans les études observationnelles de Lin et Lee. Cette exclusion était moins explicite dans l'essai de Mukherjee et de Khan, où la sémantique « maladie aigue respiratoire » et « antécédent cliniquement significatif » était utilisée. Ce manque de

précision apporte un doute sur la qualité de l'interrogatoire et de l'obtention des antécédents médicaux du patient.

Dans l'essai thérapeutique de Khan, les patients présentant un asthme équilibré n'étaient pas exclus. Barth et Birring n'évoquaient pas les éventuels antécédents respiratoires dans les critères d'exclusion, ni dans les caractéristiques démographiques de l'échantillon.

Enfin, Hay précise que 4% des patients présentaient un antécédent d'asthme pour lequel aucun traitement n'a été prescrit dans les 5 dernières années. D'éventuelles autres maladies pulmonaires ne sont pas évoquées ni exclues.

Tableau 7 : caractéristiques des groupes de patients sélectionnés dans les études retenues

Auteur	Homme (en %)	Age moyen (en années)	Fumeurs (en %)	Prise d'antibiotiques (en %)	Antécédents de maladie respiratoire (en %)
S.S Birring	45	38	0	0	Non communiqué
M. Khan	41	34	-	?	Exclusion sur élément clinique significatif
Schaefer	48	36	-	?	0 (critère d'exclusion)
Zanasi	35	43	-	0	0 (critère d'exclusion)
Barth	42	33	-	0	Non communiqué
Hay	33	45	19	19	4% (asthme non traité depuis plus de 5 ans)
Llor	50	44.5	37	0	0 (critère d'exclusion)
Mukherjee	50	25	0	0	Exclusion sur maladie aigue
Lee	33	31	0	?	0 (critère d'exclusion)
Lin	48	27	0	?	0 (critère d'exclusion)

Mesures et outils de mesure

Dans les études de Birring, Khan, Barth, Hay, Llor, Mukherjee, Lee et Lin, une visite médicale était réalisée initialement. Dans les études de Schaefer et Zanasi, les auteurs n'ont pas précisé de façon explicite si une visite médicale complète était réalisée.

Un score de sévérité est utilisé dans toutes les études sauf celle de Lin. Lin a mis en place un suivi hebdomadaire par téléphone ou en consultation sans détailler ce score. Les différents scores de sévérité sont détaillés ci-dessous :

- Une échelle visuelle analogique (EVA) évaluant la sévérité de la toux était utilisée dans les études de Birring, Schaefer et Lee.
- Une échelle verbale descriptive de la toux était utilisée par Schaefer et Zanasi initialement et pendant le suivi.
- Le score de sévérité d'une bronchite (BSS) était utilisé par deux auteurs : Schaefer et Llor. Notons que Llor utilisait le score BSS modifié pour la bronchite aiguë.
- Une échelle subjective allant de 0 à 6 était utilisée par Hay pour évaluer l'intensité des symptômes. L'auteur utilisait un outil semblant avoir été créé par lui-même.
- Le questionnaire « wisconsin upper respiratory symptom survey » (WURSS), un outil déjà existant dans la littérature pour évaluer les viroses respiratoires, était utilisé dans l'étude de Mukherjee.

Lee a enregistré la toux avec l'aide d'un microphone et d'un système reconnaissant les quintes de toux. Le score « cough frequency 24 » exprimant le nombre de quintes de toux en moyenne par heure est associé à cette mesure objective de la toux.

Lin a évalué la présence ou l'absence de la toux de façon directe par téléphone ou en consultation de façon hebdomadaire. La variable était binaire, sans questionnaire ni outil supplémentaire associé.

Pour évaluer le retentissement de la toux, trois auteurs ont utilisé le questionnaire de Leicester (LCQ) : Birring, Khan et Lee. L'impact de la toux sur le sommeil et les activités de la vie quotidienne était quantifié par le score LCQ acute, celui-ci prend en compte l'atteinte des dimensions physique, psychologique et sociale imputées à la toux. Birring utilisait ce score uniquement lors de la visite initiale alors que les auteurs Khan et Lee l'utilisaient lors de la première visite ainsi qu'au cours du suivi.

Des examens complémentaires ont été réalisés en début de suivi (Khan Barth, Llor Mukherjee, Lin), pendant le suivi (Mukherjee) et/ou en fin de suivi (Lin).

Le tableau 8 ci-après présente pour chaque étude les outils de mesure utilisés.

Tableau 8: Outils de mesure utilisés dans chaque étude

Auteur	Outil de mesure
Birring	J0 consultation initiale médecin ou pharmacien + LCQ et EVA ; EVA quotidienne de J2 à J8
Khan	Visite médicale à J0 et radio de thorax si nécessaire ; LCQ à J0 et à J15
Schaefer	Sévérité de la toux évaluée par une EVA à J0, J2, J3, J4, J7, et J14. Sévérité de la toux évaluée par le BSS et le VCD à J0, J2, J3, J4, et J7. Evaluation par le patient et par le chercheur avec deux questions sur l'efficacité globale à J7 et J14 (/5 points)
Zanasi	Sévérité de la toux évaluée par un score VCD à J0, J2, J4, J7, J14 ; échelle subjective d'évaluation du mucus (sur 4 points) ; échelle objective à J0 et J4.
Barth	Visite médicale J0 ; mesure objective de la fréquence de la toux à J0 par le chercheur. Le patient dénombre (quotidiennement de J0 à J5) pendant 30 min le nombre de quinte de toux (échelle de 0 à 9) ; prise de sang à J0 et J5
Hay	Visite médicale J0 ; questionnaire patient quotidien, échelle de 0 à 6 ; débit expiratoire de pointe bi quotidien ; 28 jours de suivi ou jusqu'à résolution
Llor	Visite médicale à J0 (radio de thorax et CRP si besoin) score ABSS (acute bronchitis symptom score) J2, J3, J4, J11, J12, J13 et J30
Mukherjee	Visite médicale à J0 (bilan biologique, PCR virus respiratoire et test de grossesse) score de sévérité des symptômes sur 5 points sur la base d'un journal tenu par le patient ; questionnaire « Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) ». Visite intermédiaire dans les 72h d'un épisode infectieux respiratoire PCR virus respiratoire, TDR streptocoque du groupe A si besoin). Fin du suivi : visite médicale dans les 2 mois de la fin du traitement
Lee	Visite médicale J0 ; CF 24, LCQ et EVA à J0, J4, J8. GRCQ à J4. Score objectif : enregistrement de la toux, score « cough frequency 24 » Leicester Cough Questionnaire acute ; score subjectif : EVA ; utilisation du Global Rate Change Questionnaire GRCQ ;
Lin	Visite médicale et PCR H1N1 à J0 ; suivi hebdomadaire par téléphone ou consultation. Lors de la 4 ^{ème} semaine (fin du suivi) : radio de thorax, spirométrie, examen cytologique des crachats induit.

Bronchitis symptoms score (BSS)

Le score de sévérité de la bronchite aiguë comprend 5 items typiques d'une bronchite aiguë : toux, crachats, râles bronchiques à l'auscultation, douleur thoracique lors de la toux et dyspnée. Ces symptômes sont évalués en utilisant l'échelle de Likert qui comprend 5 points : 0=absent, 1=léger, 2=modéré, 3=sévère and 4=très sévère.

Les points alloués à chacun des symptômes sont additionnés afin de donner un score global

Leicester cough questionnaire acute (LCQ-A)

Le tableau 9 ci-dessous regroupe les items présents dans le score de Leicester sur la toux aiguë.

Tableau 9: Leicester cough questionnaire acute (15)

This questionnaire is designed to assess the impact of cough on various aspects of your life. Read each question carefully and answer by CIRCILING the response that best applies to you. Please answer ALL questions, as honestly as you can.

- In the last 2 weeks, have you had chest or stomach pains as a result of your cough?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, have you been bothered by sputum (phlegm) production when you cough?
 1 Every time 2 Most times 3 Several times 4 Some times 5 Occasionally 6 Rarely 7 Never
- In the last 2 weeks, have you been tired because of your cough?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, have you felt in control of your cough?
 1 None of the time 2 Hardly any of the time 3 A little of the time 4 Some of the time 5 A good bit of the time 6 Most of the time 7 All of the time
- How often during the last 2 weeks have you felt embarrassed by your coughing?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, my cough has made me feel anxious
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, my cough has interfered with my job, or other daily tasks
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, I felt that my cough interfered with the overall enjoyment of my life
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, exposure to paints or fumes has made me cough
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, has your cough disturbed your sleep?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, how many times a day have you had coughing bouts?
 1 All of the time (continuously) 2 Most times during the day 3 Several times during the day 4 Some times during the day 5 Occasionally through the day 6 Rarely 7 None
- In the last 2 weeks, my cough has made me feel frustrated
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, my cough has made me feel fed up
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, have you suffered from a hoarse voice as a result of your cough?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, have you had a lot of energy?
 1 None of the time 2 Hardly any of the time 3 A little of the time 4 Some of the time 5 A good bit of the time 6 Most of the time 7 All of the time
- In the last 2 weeks, have you worried that your cough may indicate serious illness?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, have you been concerned that other people think something is wrong with you, because of your cough?
 1 All of the time 2 Most of the time 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, my cough has interrupted conversation or telephone calls
 1 Every time 2 Most times 3 A good bit of the time 4 Some of the time 5 A little of the time 6 Hardly any of the time 7 None of the time
- In the last 2 weeks, I feel that my cough has annoyed my partner, family or friends
 1 Every time I cough 2 Most times when I cough 3 Several times when I cough 4 Some times when I cough 5 Occasionally when I cough 6 Rarely 7 Never

Thank you for completing this questionnaire.

Wisconsin upper respiratory symptom survey (WURSS)

Le tableau 10 ci-dessous présente les différents items du questionnaire sur les symptômes respiratoires de Wisconsin.

Tableau 10 : contenu du questionnaire de Wisconsin sur les infections respiratoires hautes

Symptoms ^a	Symptoms	Symptoms	Functional impairments ^b
1. How sick do you feel today?	12. Body aches	23. Swollen glands	34. Think clearly
2. Cough	13. Feeling "run down"	24. Plugged ears	35. Speak clearly
3. Coughing stuff up	14. Sweats	25. Ear discomfort	36. Sleep well
4. Cough interfering with sleep	15. Chills	26. Watery eyes	37. Breathe easily
5. Sore throat	16. Feeling feverish	27. Eye discomfort	38. Walk, climb stairs, exercise
6. Scratchy throat	17. Feeling dizzy	28. Head congestion	39. Accomplish daily activities
7. Hoarseness	18. Feeling tired	29. Chest congestion	40. Work outside the home
8. Runny nose	19. Irritability	30. Chest tightness	41. Work inside the home
9. Plugged nose	20. Sinus pain	31. Heaviness in chest	42. Interact with others
10. Sneezing	21. Sinus pressure	32. Lack of energy	43. Live your personal life
11. Headache	22. Sinus drainage	33. Loss of appetite	44. Compared to yesterday, I feel...

^aDirections for symptom-based items (2–33) ask respondents to "Please rate the average severity of your cold symptoms over the last 24 hours."

^bDirections for items on functional impairment (34–43) ask: "Over the last 24 hours, how much has your cold interfered with your ability to...?"
Reprinted from Barrett et al. "The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey is responsive, reliable, and valid." *J Clin Epidemiol* 2005;58(6):609–17 with permission from Elsevier and the authors.

Score Verbal catégorie descriptive

L'échelle verbale descriptive de la toux, utilisée par Zanasi et Schaefer est une échelle comprenant 6 valeurs (16):

0 = pas de toux

1 = quelques épisodes de toux légère sans gêne associée

2 = quelques épisodes de toux sans grande gêne associée

3 = toux fréquente qui n'affecte pas la vie quotidienne ou le sommeil

4 = toux très fréquente qui interfère sur la vie quotidienne et le sommeil

5 = toux continue, pénible pendant 24 h

Qualité et représentativité

La qualité des études sélectionnées était variable. Nous avons relevé plusieurs biais ou imprécisions :

On retrouvait dans l'étude de Barth un manque de précision concernant le nombre de perdus de vue. Hay a exclu 21% des patients de l'analyse pour une raison non mentionnée dans le protocole.

Le nombre de perdus de vue était faible dans les autres études, il était au maximum de 10% dans l'essai randomisé de Hay.

Dans les études retenues, l'absence d'information a été source d'imprécision dans l'appréciation de la qualité des articles. Il s'agissait souvent d'un mode d'inclusion mal détaillé (Mukherjee, Lee et Lin) mais également de caractéristiques des populations incomplètes ou manquantes.

L'essai de Khan présentait une qualité méthodologique en rupture avec les autres articles : absence de randomisation, d'aveugle et de détails concernant la formation des groupes. La taille de l'échantillon était faible. Ces aspects sont en faveur d'une mauvaise qualité de l'étude.

Dans les études de Zanasi, Barth et Lin, le recrutement était réalisé dans un service de consultations externes d'un hôpital ou d'une université. Un biais de sélection est possible sur ce type de recrutement qui a une franche proximité hospitalière.

Concernant les caractéristiques démographiques des populations, la proportion d'hommes dans les études de Zanasi, Hay et Lee se situe entre 30 et 35%.

Le symptôme « toux » était présent dans les critères d'inclusion de toutes les études retenues, à l'exception de celle de Mukherjee, car le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement contre les épisodes de virose respiratoire sur toute une saison hivernale.

Les études de Lin, Llor et Hay avaient les effectifs de patients les plus conséquents : plus de 100 individus dans chacune des 3 études.

Les études de Birring, Llor et Hay étaient les plus représentatives de notre population de soins primaires. L'inclusion des patients était réalisée par des pharmaciens, des médecins généralistes ou infirmières, dans plusieurs structures de soins primaires.

Le tableau 11 présenté ci-après rassemble une évaluation de la représentativité des études par rapport à une population de soins primaires. Celle-ci est détaillée dans la section matériel et méthode.

Tableau 11: Représentativité de la population et qualité de chaque étude.

Auteur	POPULATION		QUALITE D'ETUDE
	Effectifs	Représentativité soins primaires	Limites
Birring	79	bonne	pas de réelle ITT, placebo : Bell simple linctus, simple aveugle
Khan	30	moyenne	pas de randomisation, pas d'aveugle, taille de l'échantillon faible, mode de répartition en groupes non précisée, monocentrique
Schaefer	92	bonne	analyse en per protocol ; peu de perdus de vue, mode de recrutement mal décrit
Zanasi	40	moyenne	service de consultation externe d'un hôpital, 65% de femmes, monocentrique
Barth	54	moyenne	recrutement monocentrique, PDV éventuels non mentionnés, durée de suivi courte (5J)
Hay	161	bonne	10% PDV, pas d'ITT, 21% des patients exclus de l'analyse pour une raison non mentionnée dans le protocole
Llor	143	bonne	peu de perdus de vue
Mukherjee	37	bonne	monocentrique, mode d'inclusion : screening téléphonique pré inclusion sans précision, la durée de la toux est un objectif secondaire
Lee	33	bonne	mode de recrutement mal décrit, caractéristiques démographiques : peu représentatif en termes de sexe (deux fois plus de femmes que d'hommes) et d'âge (entre 23 et 37 ans), données manquantes : 10%
Lin	137	bonne	Étude monocentrique et universitaire, outil de mesure absent, manque de précision quant au traitement reçu

Synthèse

Durée de la toux

Après l'inclusion / la consultation initiale

Parmi les articles retenus dans notre revue, six d'entre eux exprimaient la durée de la toux en jours Birring, Zanasi, Hay, Llor, Mukherjee et Lin.

Les articles de Khan, Schaefer, Barth et Lee quant à eux, présentaient des données intéressantes pour notre revue sous forme de décroissance d'une échelle visuelle analogique, d'un index ou d'un score.

Les auteurs ont exprimé la durée de la toux sous forme de médiane dans toutes les études. Aucune n'utilisait de moyenne. Selon les articles, la durée médiane de la toux après la consultation initiale était comprise entre 2.5 et 11 jours.

Dans deux articles (Birring et Zanasi), les durées de la toux ont été déduites à partir des histogrammes représentant la proportion des patients touseurs (figure 9 et 13).

Mukherjee concluait à une durée médiane de la toux de 2.5 jours, en franche rupture avec les autres études. Cependant, c'était l'essai thérapeutique dont le protocole s'éloignait le plus des autres : les patients recevaient le traitement d'étude ou le placebo pendant une durée de 75 jours en période hivernale en prévention d'un éventuel épisode de virose respiratoire haute.

L'essai randomisé de Khan présentait ses résultats sous forme de deux tableaux : l'un témoignait de l'amélioration des quintes de toux avant et après le traitement (J1 et J15) l'autre présentait l'évolution du score de Leicester à ces deux mêmes moments (tableau 14). Ces résultats n'étaient pas traduisibles sous forme de durée.

Les études de Hay et Llor suivaient les patients au moins 14 jours et exprimaient explicitement la durée de la toux en jours. Elles nous apparaissent donc être les meilleures pour évaluer la durée de la toux. Hay retrouvait une durée médiane de 5 jours après l'inclusion (figure 10), Llor de 11 jours (figure 11).

Dans l'article de Llor, nous notons que les résultats ont été exprimés distinctement dans la population en intention de traiter et dans la population en per protocole (tableau 17). Une différence de un jour était observée (durée de la toux de 10 jours lors de l'analyse en per protocole, durée de 11 jours avec une analyse en intention de traiter). Les patients perdus de vue toussaient davantage.

Malgré sa bonne qualité, sa durée de suivi correcte et son effectif conséquent, l'étude de Schaefer présentait l'évolution de la toux sous forme d'une échelle visuelle analogique au cours du temps sans fixer de seuil (figure 13). Un seuil définissant le fait d'être « tousseur » décidé par les auteurs aurait permis d'exprimer la durée de la toux de façon quantitative.

Dans l'étude de Lin, les auteurs exprimaient leurs résultats sous forme d'un histogramme (figure 17). Chaque colonne représentait un intervalle de temps durant lequel une proportion de patients toussait encore. Soixante-quinze pourcents des patients toussaient moins d'une semaine, ce qui correspond au 3^e quartile. 8% des patients toussaient entre 7 et 14 jours, huit pourcents entre 10 et 21 jours et 8.8% toussaient plus de 3 semaines. La durée médiane de la toux n'est pas disponible.

Nous avons, lorsque cela était possible, utilisé les taux de patients touseurs en fonction du temps, permettant ainsi de mieux représenter l'évolution de la toux au cours du temps que la durée médiane

seule (Tableau 13). Sous forme de graphique, nous avons ainsi représenté pour chaque étude la distribution du taux de patients touseurs au cours du temps (figure 5)

A partir du début des symptômes

La durée de la toux avant l'inclusion ou avant la consultation initiale était exprimée dans 8 des 10 articles retenus (tableau 12). Cette durée était portée à notre connaissance sous la forme d'une moyenne dans 3 études (Birling, Schaefer et Lee), et sous forme de médiane dans 2 études (Hay et Lin). Dans notre revue, avant l'inclusion, la toux était présente depuis 2.3 à 10 jours. Dans ces 5 études, en moyenne, la durée de la toux avant l'inclusion était de 4.5 jours.

Dans l'étude de Barth et de Llor, les critères d'inclusion apportaient une information sous la forme d'une durée maximale de la toux admise au moment de l'inclusion. Elle était de 36 heures dans l'étude de Barth et de 7 jours dans celle de Llor. Dans ses critères d'inclusion, Zanasi indiquait que la toux devait être présente depuis 3 à 5 jours.

A partir du début des symptômes, la durée totale de la toux variait de 9 à 15 jours selon les études.

Tableau 12: Durée de la toux en jours selon les études

Auteur	Mesure	Durée de la toux depuis l'inclusion	Durée de la toux avant inclusion (moyenne en jours)	Durée totale estimée (en j)
Birring	médiane	6	3.1	9.1
Khan		-	-	
Schaefer	Diminution de l'EVA		2.3	
Zanasi	médiane	7	-	11
Barth		Index en fréquence	-	
Hay	médiane	5 (3-10) interquartile IC 95% (4-6)	10 (médiane)	15
Llor	médiane	11 (8-14)	-	
Mukherjee	médiane	2.5	-	
Lee	médiane	8 (fréquence)	4.1	12.1
Lin	3 ^e quartile	Moins de 7 jours pour 75 % des patients	3 (médiane)	

Tableau 13: Distribution de la durée de la toux en jours jusqu'à résolution

Auteur	Pourcentage de sujets qui toussent							
	90	82.7	75	50	33	25	20	10
Birring		4	4.8	6	8			
Khan								
Schaefer								
Zanasi	4			7			14	
Barth								
Hay			3	5	7	10		
Llor	5*		7.5*	11		17.5*		
Mukherjee				2.5				
Lee				8				
Lin						7	14	

*Durées estimées à partir des figures

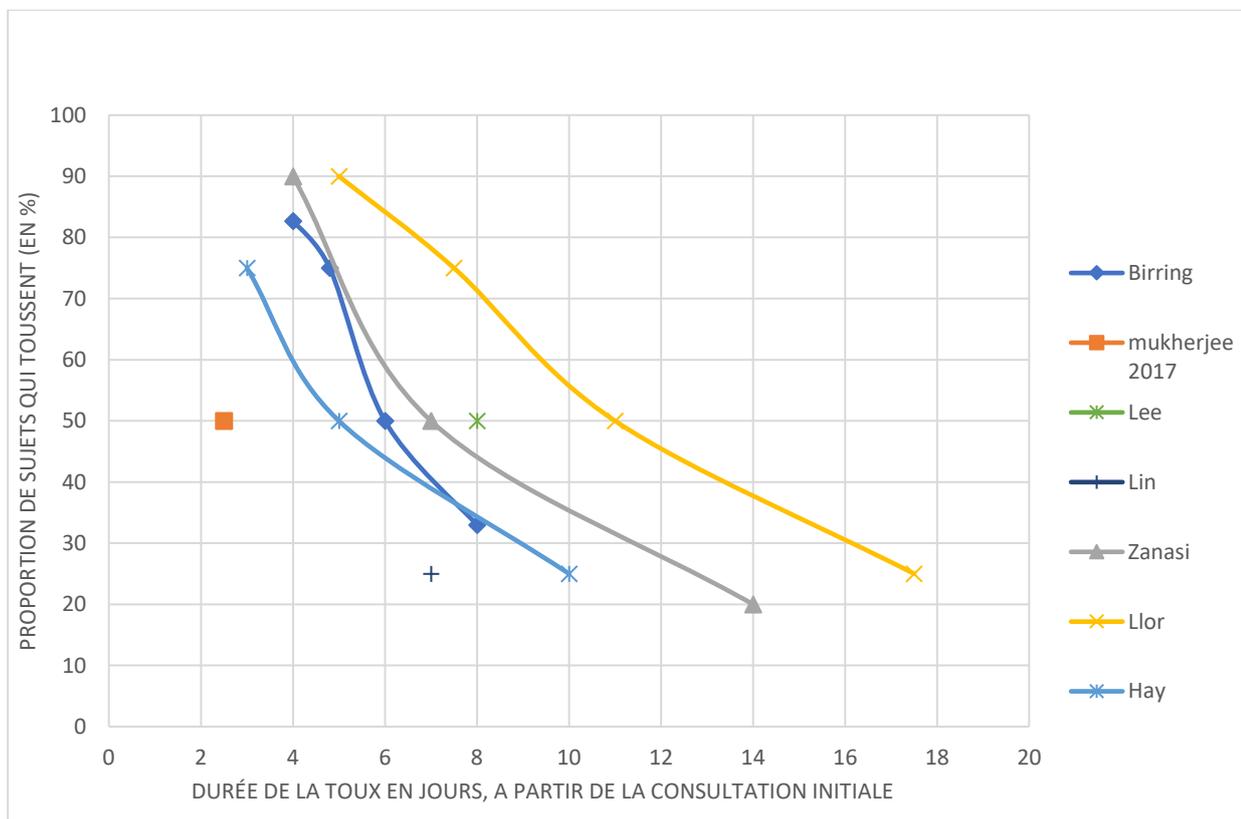


Figure 5: graphique représentant la proportion de sujets toussant en fonction du temps

Facteurs influençant la durée de la toux

Les études observationnelles de Lee et Lin s'attardaient davantage à rechercher les déterminants initiaux d'une toux subaiguë que les études interventionnelles. Les essais randomisés sont en effet plus destinés à étudier l'efficacité du traitement.

L'étude de Lee, en ayant mesuré objectivement la fréquence des quintes de toux, rapportait que les femmes toussaient plus fréquemment que les hommes. Cependant, aucun lien entre la fréquence de la toux ou les symptômes à l'inclusion n'a pu être mis en évidence avec la durée de la toux.

Dans un contexte de grippe H1N1 (étude observationnelle de Lin), les patients développant une toux post infectieuse (persistant plus longtemps) n'avaient pas une symptomatologie à l'entrée significativement différente des autres patients. Un antécédent de toux post infectieuse ou un âge élevé étaient les seuls facteurs de risque d'une durée allongée de la toux.

Complications

Dans les essais contrôlés, les auteurs évoquaient principalement des « effets indésirables » et se questionnaient sur l'imputabilité éventuelle du traitement d'étude. Ces effets indésirables sont à prendre avec un certain recul car ils peuvent être des symptômes bénins liés à la virose du tractus respiratoire. Le fait qu'il y ait le même taux d'effets indésirables dans les groupes traitement et placebo dans les études de Birring, Schaefer, Zanasi et Barth est en faveur de cette hypothèse.

L'étude de Birring évoquait un chiffre d'apparition de 2.6% d'infection respiratoire basse au cours du suivi. Schaefer rapportait la survenue d'une majoration de la toux ou de complications ORL (sinusite, otite moyenne aigüe) chez 13% des patients du groupe placebo. Aucune complication plus préoccupante n'a été relevée. Les essais de Barth et de Zanasi rapportaient un taux d'effet indésirable qualifié de bénin respectivement de 7 % et de 8%. L'étude de Hay, dont le groupe placebo regroupait 161 patients, rapporte 10 cas de troubles gastro intestinaux (6%) et 5 cas de fièvre (3%). Ces symptômes étaient considérés comme prévisibles par les auteurs.

Parmi les 143 patients de l'étude de Llor, trois pourcents ont rapporté des complications bénignes, à type de symptômes gastro intestinaux.

Dans l'étude observationnelle de Lin, 8.5% des patients ont développé une toux sub aigüe (plus de 3 semaines) et 8 % une toux chronique (plus de 6 semaines).

Taux d'hospitalisation

Concernant le taux d'hospitalisation, les études observationnelles de Lin et Lee n'en faisaient pas mention. Dans les essais cliniques, seules les études de Llor et de Hay précisait le taux d'hospitalisation. Si l'on rassemble les 304 patients de ces deux études, aucun n'a été hospitalisé. Un patient du groupe placebo a été adressé aux urgences dans l'étude de Hay.

Taux de reconsultation

Seule l'étude de Hay apportait des précisions concernant le taux de reconsultation dans le groupe placebo qui s'élevait à 10%. Cinq pourcents des patients avaient reconsulté deux fois pour le même motif.

Les études de Birring, Khan, Schaefer, Zanasi, Barth, Llor et Mukherjee n'apportaient pas d'information concernant le taux de reconsultation. Les études observationnelles n'en faisaient pas plus mention.

Retentissement

Plusieurs scores évaluaient davantage le retentissement et l'évolution de la gêne que la durée de la toux. Ils sont utiles pour nous renseigner sur les différents aspects du retentissement de la toux.

Dans l'étude de Birring, une échelle visuelle analogique témoignant des réveils nocturnes était utilisée (figure 6). En comparaison à l'EVA initiale (65 mm), on notait une diminution de 20 mm au 3^{ème} jour et de 40 mm au 5^{ème} jour du suivi. Si l'on considère, comme les auteurs la résolution du symptôme lorsque l'EVA est inférieure à 17 mm, l'impact sur la qualité du sommeil était significatif pendant environ 6 jours.

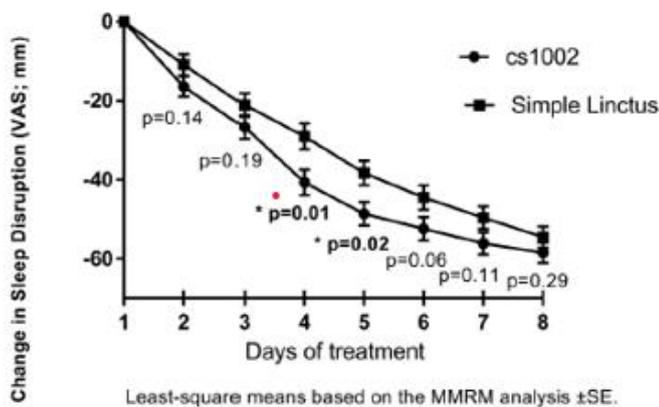
Dans l'étude de Zanasi, un impact significatif sur le sommeil et les activités de la vie quotidienne se traduisait par un score VCD (verbal category descriptive) de 4 à 5. Le score VCD était supérieur à 3 en moyenne jusqu'au 4^{ème} jour. La durée de l'impact significatif sur le sommeil et les activités de la vie quotidienne était donc d'environ 4 jours (figure 13).

L'étude de Schaefer retrouvait un score VCD moyen supérieur à 3 jusqu'à la deuxième visite, soit 4 jours après le début du symptôme.

L'évaluation du retentissement grâce au score LCQ s'appuie sur plusieurs facteurs comme la fatigue, l'impact sur le travail et le sommeil. Dans ce score, les items sont regroupés en trois catégories. Dans l'étude de Birring, l'amélioration du score était progressive et linéaire et mettait plus de 8 jours à retrouver son niveau basal (figure 7).

Dans l'étude observationnelle de Lee, l'amélioration du score LCQ entre chaque visite était significative (figure 8). Le score de Leicester s'élevait à 19 point sur 21 en moyenne à la fin du suivi contre 14 points sur 21 huit jours plus tôt. Un score élevé était lié à une toux moins gênante.

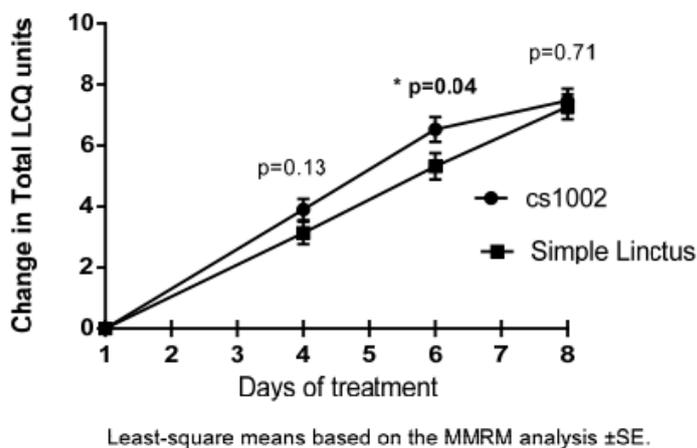
Les études de Lee et Birring retrouvaient des résultats comparables quant à la cinétique d'évolution du score de Leicester. (figure 7 et 8)



Based on ITT population
Sleep disruption assessed using a 100 mm visual analogue scale (VAS)

Figure 6 : évolution des réveils nocturnes mesuré par EVA au cours du temps dans l'étude de Birring

Supplementary File Figure 3: Change in total LCQ (quality of life) score over time



Based on ITT population
LCQ = Leicester Cough Questionnaire

Figure 7 : évolution du score LCQ au cours du temps dans l'étude de Birring

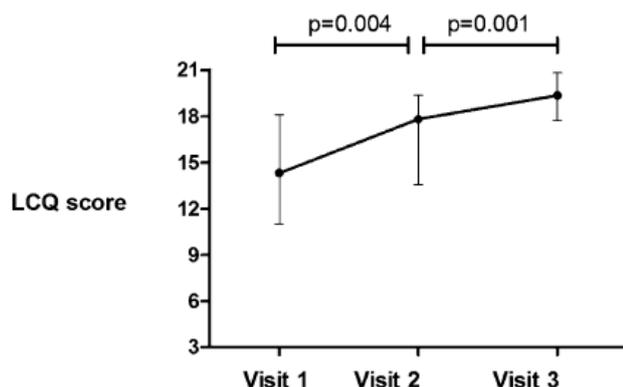


Figure 8 : Evolution du LCQ lors des visites successives dans l'étude de Lee

Tableau 14: tableau représentant les scores LCQ à J1 et J15 dans l'étude de Khan

Table 3: LCQ score before and after treatment in both groups

Items	Mean (S.D)	Average score at Day 1	Average score at Day 15	P value
Test group (Mukalbion Poly-herbal tablet)				
Physical	3.5265(1.453)	3.7345	7.594	0.000
Psychological	4.11 (0.528)	3.103	6.708	0.000
Social	2.507(0.242)	2.234	4.116	0.000
Total score		9.072	18.418	0.000
Control Group (Marketed Poly-herbal group)				
Physical	7.594(0.522)	3.12	5.204	0.000
Psychological	6.708(0.4116)	4.11	5.461	0.000
Social	4.1162(1.002)	2.24	3.45	0.000
Total score		9.47	14.115	0.000

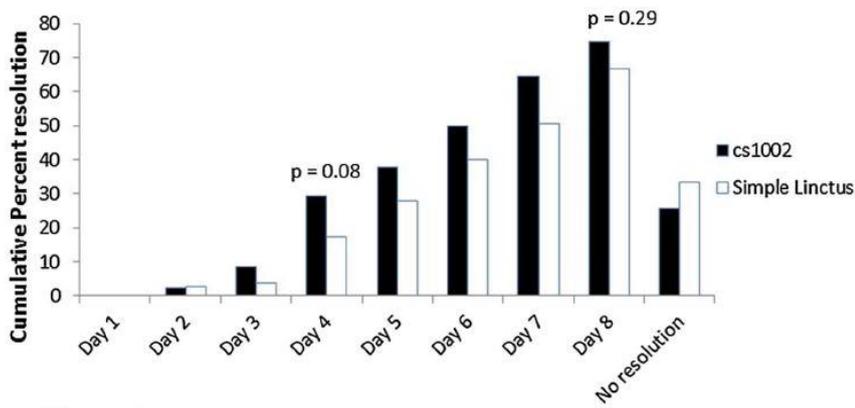
Tableau 15: Tableau représentant la fréquence de la toux au cours du temps, (sous forme d'index), dans l'étude de Barth

Table 3

Cough frequency in the course of the study and cough relief (Cough index) at the end of the treatment: within group comparison.

	KJ n = 66 mean ± SD	PL n = 54 mean ± SD	BH n = 57 mean ± SD
Baseline, Day 1	5.303 ± 0.554	5.037 ± 0.643	5.140 ± 0.666
Day 2	4.333 ± 0.591	4.111 ± 0.691	4.281 ± 0.726
Day 3	3.333 ± 0.591	3.278 ± 0.787	3.368 ± 0.858
Day 4	2.364 ± 0.598	2.463 ± 0.884	2.526 ± 0.966
Day 5	1.379 ± 0.651	1.537 ± 0.905	1.351 ± 0.744
Cough index on the day 5: change from baseline, P value	3.924 ± 0.1052 <0.0001	3.500 ± 0.1511 <0.0001	3.772 ± 0.1290 <0.0001

*The intensity of cough measured as a cough index between groups did not show any significant difference at the start.

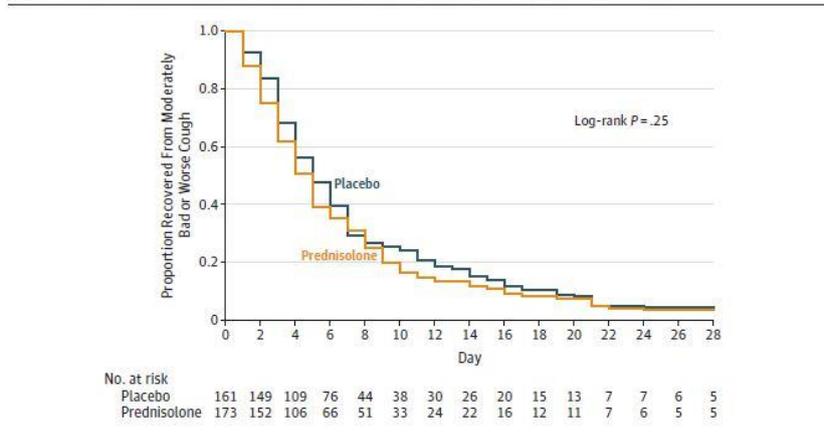


Based on ITT population
Cough resolution defined as severity VAS ≤ 17 mm

Figure 5 Resolution of cough: cumulative percentage of participants. ITT, intention-to-treat; VAS, visual analogue scale.

Figure 9 : Diagramme représentant la proportion de patients guéris au cours du temps dans l'étude de Birring

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Time to Recovery From Moderately Bad or Worse Cough



The median duration of follow-up for recovery from moderately bad or worse cough was 5 days (interquartile range, 3-8 days) in the prednisolone group and 5 days (interquartile range, 3-10 days) in the placebo group.

Figure 10 : Graphique représentant la proportion de patients guéris au cours du temps dans l'étude de Hay

Tableau 16: Tableau représentant la durée de la toux selon plusieurs critères dans l'étude de Hay

Table 3. Estimates of Absolute Between-Group Differences for Time-to-Event and Binary Outcomes

	Prednisolone Group			Placebo Group			Absolute Difference in % Unresolved (95% CI), Adjusted for Center and Baseline
	No. of Participants ^a	No. of Participants	% (95% CI)	No. of Participants ^a	No. of Participants	% (95% CI)	
Time-to-event outcomes, d							
Duration of moderately bad or worse cough	173	51	30.64 (23.89-37.63)	161	44	29.19 (22.33-36.38)	-3.61(-10.64 to 4.23) ^b
Duration of any cough	191	164	88.36 (82.86-92.18)	182	154	88.91 (83.34-92.70)	-1.28 (-4.07 to 1.00) ^b
Duration of abnormal peak flow	117	62	59.26 (49.56-67.71)	115	63	60.32 (50.67-68.67)	-2.89 (-14.10 to 6.83) ^b
Binary outcomes^c							
Use of antibiotics	191			182			
Up to 7 d		15	7.85 (4.00-11.70)		15	8.24 (4.21-12.28)	-0.09 (-5.13 to 4.94)
Up to 28 d		28	14.66 (9.60-19.72)		34	18.68 (12.96-24.40)	-3.26 (-10.53 to 4.02)
Participants agreeing study tablets helped them feel better	178	60	33.71 (26.70-40.72)	171	43	25.15 (18.88-31.71)	7.74 (-1.85 to 17.34)
Participants who would take trial tablets in future	178	99	55.62 (48.25-62.99)	171	81	47.37 (39.81-54.93)	7.48 (-3.02 to 17.97)

^a Number of participants with data available for the outcome of interest and included in the analysis.

^b Absolute difference calculated as the percentage unresolved at end of day 7 in the prednisolone group minus the percentage in the placebo group. A negative value for the absolute risk difference indicates that a smaller percentage of participants in the prednisolone group have unresolved cough or abnormal peak flow at end of day 7 than participants in the placebo group.

^c Baseline measure for use of antibiotics is whether participant was given delayed antibiotic prescription at baseline (yes or no). No baseline measures were available for patient satisfaction or taking tablets in the future.

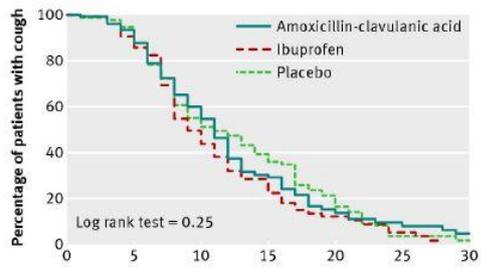
For time-to-event outcomes, adjusted analyses consider an "average" value of covariates: center = Bristol (where 60% of participants were recruited) and prior duration of cough = 12 days (median value in sample).

Tableau 17 : Tableau résumant les résultats d'efficacité clinique dans l'étude de Llor

Table 2| Summary of clinical efficacy results at end of treatment visit in study arm. Values are medians (95% confidence interval) unless stated otherwise

Outcomes	Intention to treat population (n=416)				Per protocol population (n=371)			
	Ibuprofen arm	Amoxicillin-clavulanic acid arm	Placebo arm	P value	Ibuprofen arm	Amoxicillin-clavulanic acid arm	Placebo arm	P value
Primary outcome:								
Days with cough after first visit*	9 (8 to 10)	11 (10 to 12)	11 (8 to 14)	0.25	9 (8 to 10)	11 (10 to 12)	10 (7 to 13)	0.29
Secondary outcomes:								
No (%) with clinical success at end of treatment day	117/136 (86)	107/137 (78)	123/143 (86)	0.13	116/126 (92)	106/116 (91)	122/129 (95)	0.59
Time of overall symptom score resolution* (days)	10 (8 to 12)	11 (10 to 12)	13 (10 to 16)	0.12	10 (8 to 12)	11 (10 to 12)	13 (10 to 16)	0.14

*Both intention to treat and per protocol analyses carried out on patients who returned diary (390 and 345, respectively).



Number at risk		Days						
Amoxicillin-clavulanic acid		124	112	67	25	11	6	3
Ibuprofen		130	113	59	19	8	3	0
Placebo		136	125	70	37	18	3	1

Fig 2 Kaplan-Meier survival analysis of days with frequent cough—that is, time (days) with cough from baseline visit until patient last scored ≥ 1 for both daytime and night time cough

Figure 11 : Graphique représentant la proportion de patients touseurs au cours du temps dans l'étude de Llor

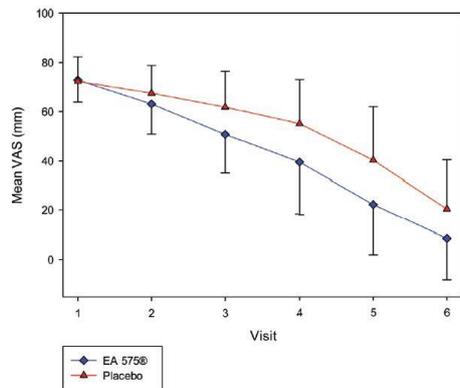


Fig. 2: CS assessed by VAS (Mean + SD) over time |FAS)

Figure 12 : Sévérité de la toux mesurée par une EVA au cours des visites successives dans l'étude de Schaefer

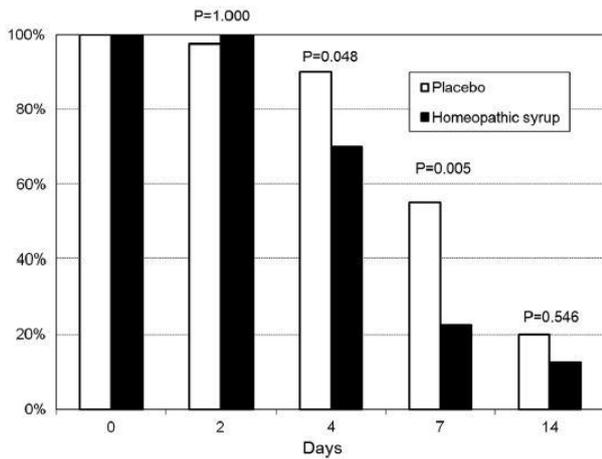


Fig. 2. Proportion of patients presenting cough. Proportions of patients at each time point presenting a VCD cough score of 2 or more. (Placebo, white bars; homeopathic syrup, black bars). *p* values refer to the comparison of the frequency values between the two groups at each time point (Fisher's exact test).

Figure 13 : Proportion de patients touseurs au cours du temps dans l'étude de Zanasi

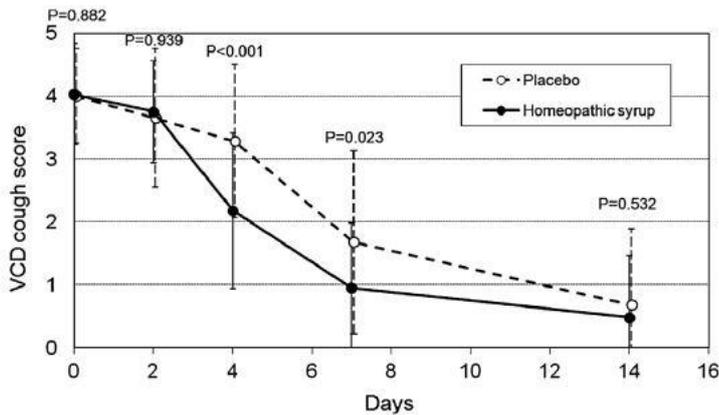


Fig. 1. Verbal category descriptive (VCD) cough score over time. Average values of cough scores per group (placebo, dashed line; homeopathic syrup, continuous line) are reported for each time point. A score of 5 corresponds to continuous cough at day and night; a score of 0 corresponds to no cough. Data are reported as mean \pm standard deviation. *p* values refer to the comparison of the mean values between the two groups at each time point (Mann-Whitney *U* test).

Figure 14 : Evolution du score VCD au cours du temps dans l'étude de Zanasi

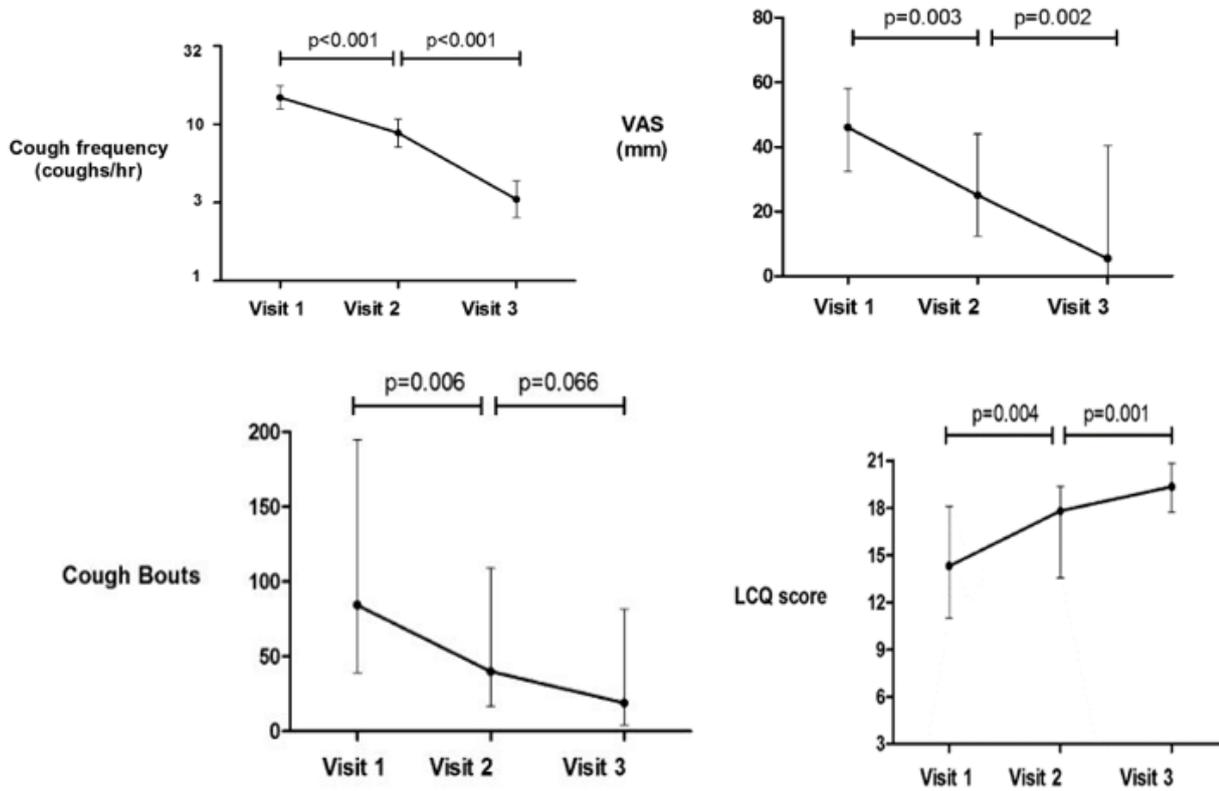


Figure 15 : Evolution de l'EVA, de la fréquence de la toux et du nombre de quintes au cours des visites successives dans l'étude de Lee

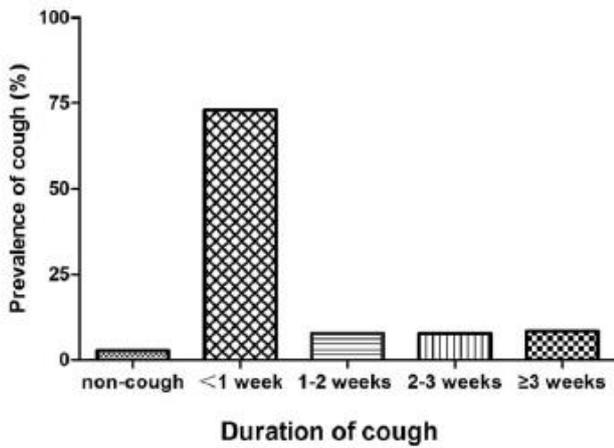


Figure 1. The distribution of duration of cough.

Figure 16 : Diagramme de distribution de la durée de la toux selon un intervalle de temps dans l'étude de Lin

Discussion

Résultats

Réponse à la question de recherche

A compter de la première consultation, la durée médiane de la toux se situe entre 2.5 et 11 jours. A partir du début du symptôme, notre revue retrouve une durée médiane de la toux entre 9 et 15 jours.

Le taux de complication est particulièrement faible, de l'ordre de 2% pour les infections respiratoires basses, dans une des études de notre revue.

Seules les études de Llor et de Hay mentionnent explicitement le nombre de patients hospitalisés. Sur les 304 patients de ces deux études, un seul a été adressé aux urgences, sans hospitalisation.

Le retentissement des épisodes de toux aiguë est cependant loin d'être négligeable, les différents scores évaluant le retentissement en témoignent. Dans l'étude de Birring, l'impact sur la qualité du sommeil est significatif pendant 6 jours. Dans l'étude de Zanasi, les activités de la vie quotidienne sont impactées pendant 4 jours.

La toux aiguë est par ailleurs responsable d'un taux de reconsultation significatif, de l'ordre de 10%, valeur retrouvée dans une étude de notre revue.

Durée de la toux

A partir du début du symptôme

Dans la revue de la littérature réalisée en 2012, (10) Ebell trouve une durée moyenne pondérée de la toux de 17.8 jours. Nous pouvons comparer ce chiffre à notre durée médiane retrouvée de 9 à 15 jours, depuis le début du symptôme.

Plusieurs éléments peuvent expliquer la différence entre les deux revues :

- D'une part les auteurs expriment leur résultat par une moyenne alors que nous utilisons une médiane.
- D'autre part, les articles intégrés à notre revue utilisaient tous une médiane pour évaluer la durée de la toux. La valeur supérieure de la moyenne par rapport à la médiane peut être expliquée par le fait que les patients présentant une toux sub aiguë augmentent la moyenne.

A partir de la consultation médicale

A compter du premier contact médical, selon notre revue, les patients doivent s'attendre à tousser pour 50% d'entre eux entre 2.5 et 11 jours.

Les patients, connus pour sous-estimer la durée de la toux (10) devraient être mieux informés de cet ordre de grandeur. Ainsi, on pourrait s'attendre, grâce à une meilleure transmission de cette information à un impact sur le taux de reconsultation.

En tenant compte de la qualité des études, de leur schéma, du mode de recrutement, et des effectifs de ces essais thérapeutiques, les études de Schaefer, Hay et Llor nous ont paru les plus adaptées pour

répondre à la question posée. Ainsi, on peut affiner la durée de la toux à partir de la consultation médicale et évoquer l'intervalle médian de 5-11 jours comme chiffre à communiquer aux patients et aux médecins généralistes. Il constitue le message fort de cette revue.

C'est dans cet intervalle que se situent d'ailleurs toutes les études de notre revue (au nombre de 5) qui transmettent une valeur chiffrée de la durée de la toux à partir du premier contact médical. Nous proposons un intervalle en excluant l'étude de Mukherjee qui rapportait une durée médiane de 2.5 jours. La méthode de cette étude était en franche rupture avec les autres : il s'agissait d'évaluer un traitement préventif et un placebo pendant 75 jours en période hivernale. Les patients rapportaient le nombre et la durée des épisodes d'infection respiratoire haute. Ces épisodes, n'étaient globalement pas suivi d'une consultation médicale. On assiste ici probablement à une sur-détection d'épisodes d'infection respiratoire haute, de ce fait plus nombreux et d'une durée plus courte que les infections respiratoires hautes aboutissant à une consultation médicale.

Nous pouvons comparer notre durée médiane de 5 à 11 jours après la consultation médicale aux 11 jours retrouvés dans la revue de la littérature effectuée sur la période 1960-2012 par Hélène Champod et Elise Gagez. Nous constatons une proximité forte de notre intervalle avec ce chiffre. Nos résultats retrouvent une durée cependant légèrement inférieure, pouvant être expliquée par les seuils choisis par les auteurs (présence ou absence de la toux). Dans l'étude de Hay par exemple, le seuil choisi est une toux modérée ou intense, mais il est précisé que la durée d'une toux légère peut être plus longue (89% des patients toussent encore légèrement à J7), ce qui explique que la valeur retrouvée dans cette étude est la plus faible (5 jours).

On note également une importante diversité des scores utilisés. En effet, les cinq études adoptent des scores et des seuils différents pour définir la durée médiane de la toux. Les études de Hay, Llor, Birring, Zanasi et Lee utilisent respectivement un score de sévérité (de 0 à 6), un score BSS (sur 5 points), une EVA (avec un seuil à 17mm) un score VCD (seuil inférieur ou égal à 1) et la fréquence de la toux. Cette diversité de scores et de seuils est vraisemblablement responsable de la fluctuation observée de la médiane entre les études de notre sélection.

D'autre part, le manque d'homogénéité des résultats rend difficile le calcul d'une médiane unique. Nous avons donc préféré proposer un intervalle.

Outil statistique (moyenne, médiane)

En pratique clinique, la médiane paraît être l'indicateur le plus parlant pour traduire la durée de la toux car la répartition des valeurs (ici durées de la toux) ne suit pas une loi normale. Pour étayer ce propos, nous avons regroupé les diagrammes de distribution de durée de la toux des études de Lin Llor, Birring et Hay. Ces 4 études ont été choisies car les données étaient disponibles. Les quatre diagrammes représentés ci-dessous (figure 17) laissent à penser de façon subjective que la durée de la toux ne suit pas une loi normale. Ils évoquent un aspect de loi normale tronquée dans sa partie initiale.

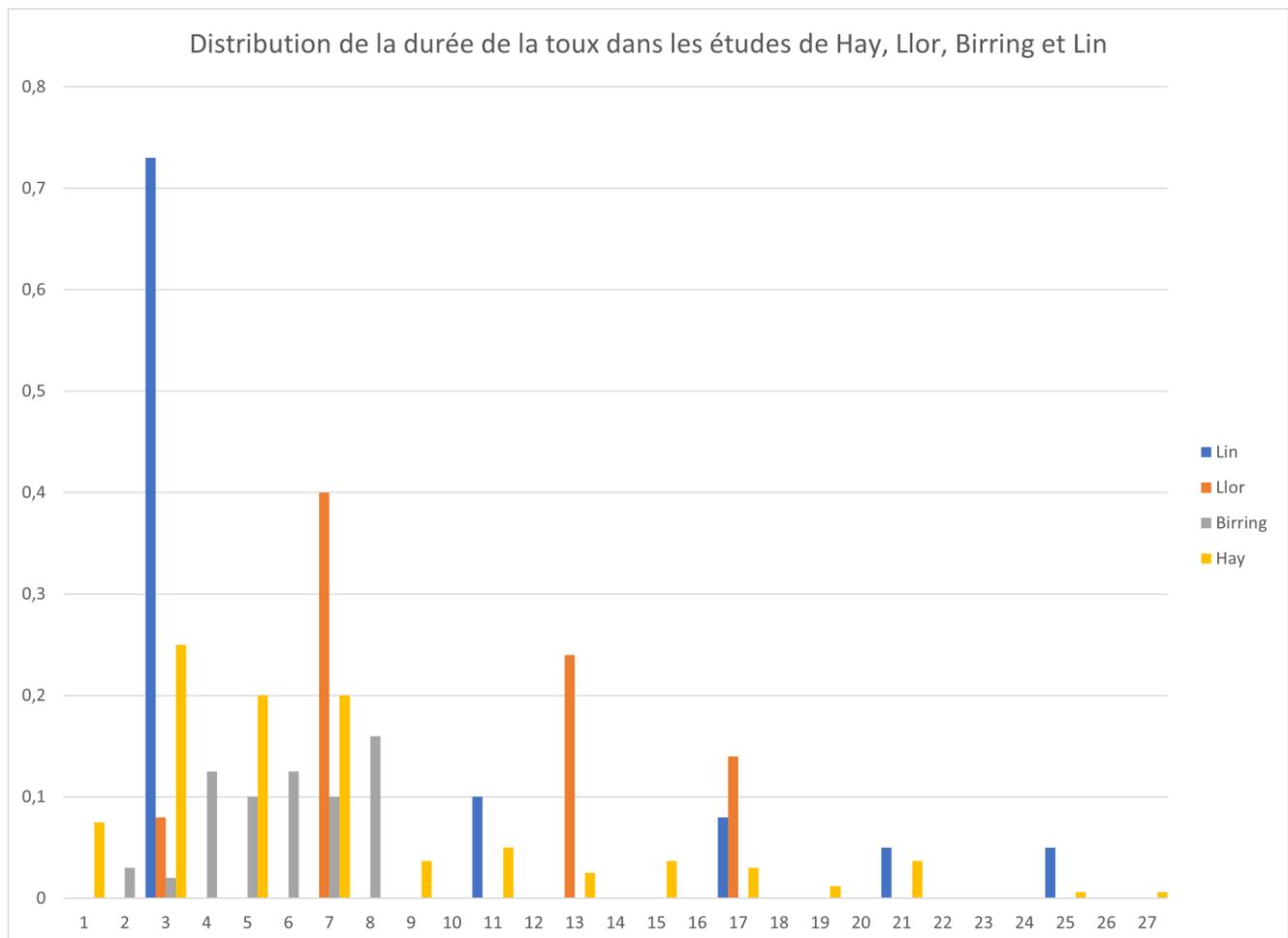


Figure 17 : Diagramme de distribution de la durée de la toux dans les études de Hay, Llor, Birring et Lin

Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé un test de Shapiro-Wilk pour chacune des 4 études. Dans ce test, l'hypothèse nulle est la suivante : l'échantillon suit une loi normale (absence de différence entre l'échantillon et une loi normale). Par conséquent si la p-value du test est significative, l'échantillon ne suit pas une loi normale.

Le test a montré que la distribution de la durée de la toux ne suit pas une loi normale dans les études de Lin et de Hay (p value de 0.001 et de 0.002 respectivement). Dans l'étude de Llor et de Birring, l'hypothèse nulle du test de Shapiro-wilk n'est pas rejetée, on ne peut pas exclure l'hypothèse que la distribution de la durée de la toux suit une loi normale. (p value de 0.7 et de 0.31 respectivement).

On constate que les études pour lesquelles la distribution normale ne peut être exclue sont aussi celles qui présentent le moins de données. Un manque de puissance statistique est donc à craindre pour les études de Llor et de Birring. Après avoir effectué le test de Shapiro-Wilk à quatre reprises, on ne peut que suspecter l'absence de distribution normale de la durée de la toux sans pouvoir l'affirmer.

Au vu de cette incertitude, la médiane paraît être l'outil statistique le plus proche du vécu d'une majorité de patients lors d'un épisode de toux aiguë. Elle devrait être utilisée de façon privilégiée pour évoquer la durée de la toux. L'un des freins à évoquer le terme « médiane » en consultation réside dans le fait qu'il soit moins connu que le terme « moyenne » dont l'usage est plus répandu. Devoir définir le terme « médiane » en consultation peut prêter à confusion. Dans tous les cas, comme dans les autres situations où une information est délivrée au patient, le message est à adapter à chacun.

Durée entre le début du symptôme et la consultation médicale

Dans notre revue, la toux débutait 2.3 à 10 jours avant la première consultation.

Dans une étude observationnelle européenne, (17) s'intéressant à la perception de la maladie et aux comportements associés lors d'une bronchite aiguë, la durée moyenne retrouvée de la toux avant le premier contact médical était de 9 jours.

Dans cette étude européenne, les patients inclus en France au nombre de 30 toussaient en moyenne 9 jours avant de consulter, chiffre égal à la moyenne européenne. Ce chiffre européen est supérieur au nôtre et cette différence peut s'expliquer par le fait que l'étude européenne prend en compte l'intégralité des symptômes initiaux de la maladie, dont la toux.

Notre durée retrouvée de 4.5 jours, plus faible que la durée européenne, peut s'expliquer par la méthode des études contribuant à ce chiffre. Une courte évolution du symptôme au moment de l'inclusion (2 à 3 jours) faisait partie des critères d'inclusion dans l'étude de Schaefer. D'autres études de notre revue limitent la durée de la toux lors de l'inclusion (moins de 7 jours dans l'étude de Birring). De plus, le recrutement par des pharmacies dans l'étude de Birring peut contribuer à diminuer le délai, l'accessibilité des pharmacies pour les patients étant meilleure que la disponibilité des médecins généralistes.

Fréquence des reconsultations

Une seule étude de notre revue, celle de Hay s'intéressait au taux de reconsultation dont la valeur s'élevait à 10%. Ce taux de reconsultation, même s'il n'est issu que d'une seule étude est intéressant car l'étude de Hay contient l'effectif de patients le plus important de notre revue. Cette étude, menée dans un pays développé offre une bonne comparabilité avec notre population française de soins primaires. Nous pouvons comparer ce chiffre aux 16% de reconsultations retrouvé par Holmes (18) en 2001. Ces chiffres sont donc comparables.

Retentissement sur les activités de la vie quotidienne

Le retentissement de la toux aiguë sur la qualité de vie est important comme en témoigne les résultats des scores LCQ acute et VCD utilisés dans les études de Zanasi, Schaefer, Birring, Khan et Lee. L'analyse des résultats montre que le retentissement sur le sommeil et les activités de la vie quotidienne est significatif sur une durée de l'ordre de 4 à 6 jours. On peut comparer ce résultat à ceux de l'étude de Hordijk en 2015 (17) où 73% des patients ont ressenti un impact sur leurs activités quotidiennes pendant au moins 7 jours. Nos résultats sont donc comparables à cette étude dont les effectifs sont conséquents : 2530 patients inclus dans 12 pays européens.

Malgré le regroupement de 10 articles, notre revue n'a pu mettre en évidence de durée médiane d'arrêt de travail chiffrée, ce qui en constitue une limite. Nous n'avons donc pas pu comparer cette valeur à celle proposée par l'assurance maladie française, pour un épisode de toux aiguë qui est de 4 jours pour les professions sédentaires, 5 jours pour celles dont l'intensité physique est légère et 7 jours pour une intensité physique modérée ou lourde. (19)

Complications

Concernant les infections respiratoires basses, Birring rapporte un taux de complication de 2.6%, (2 patients ont présenté une infection respiratoire basse). Cependant, ce chiffre est à considérer avec prudence car « Lower respiratory tract infection » est un terme générique. Très utilisé par les anglo-saxons, ce terme ne regroupe pas seulement les pneumopathies bactériennes mais comprend également les bronchites aiguës. (20)

L'étude de Hay est celle qui présente le plus gros effectif (161 patients). On peut donc considérer qu'elle est la plus à même de mettre en évidence les complications rares et graves de la toux aiguë. Cependant aucune pneumopathie bactérienne compliquant les épisodes n'a été rapportée dans cette étude.

Dans notre revue, les études dans lesquelles les complications étaient bien documentées sur toute la durée du suivi étaient les suivantes : Schaefer, Zanasi, Hay et Birring. On constate que sur les 372 patients regroupés dans ces 4 revues, seuls 2 d'entre eux ont développé une infection respiratoire basse, soit 0.5%. Nous avons choisi de ne garder que les études où les complications ont fait l'objet d'une attention particulière et où la durée du suivi était suffisante.

Cette valeur peut être comparée aux 0.4% des patients (115 patients sur 28 883) de la cohorte prospective de Moore (21), dont la toux aiguë se complique d'une pneumopathie. Bien que cette donnée ne soit issue que de 4 articles et concerne 372 patients, nous retrouvons un chiffre très proche d'une étude observationnelle dont la puissance est bien supérieure.

Concernant la toux subaiguë, c'est-à-dire d'une durée de plus de 3 semaines, Lin et Llor sont les seuls auteurs qui en font mention. Dans l'étude observationnelle de Lin, 8.5 % des patients toussent plus de 3 semaines, et dans l'étude de Llor, ce chiffre est de 17.5%.

Durée de la toux aiguë et explication physiopathologique

La toux est un mécanisme de protection des voies respiratoires. Son déclenchement est médié principalement par un sous-ensemble de nerfs sensoriels myélinisés : les cellules neuronales bronchopulmonaires de type C. Celles-ci, dépendantes du nerfs vague, sont situées principalement dans le larynx, la trachée, la carène et les bronches souches. Elles sont activées par des stimuli mécaniques et chimiques. D'autres nerfs sensoriels bronchopulmonaires, viscéraux, ou innervant la paroi thoracique, le diaphragme et la musculature abdominale participent à son déclenchement ou à son inhibition. (22)

Situées au sein de l'épithélium des voies respiratoires, les récepteurs sont activés par une atteinte de son intégrité physique ou par de nombreuses molécules qui peuvent les stimuler (médiateurs inflammatoires, irritants, ion H⁺). Les virus respiratoires, par leur tropisme pour les cellules épithéliales respiratoires vont porter atteinte à cette barrière, créer une inflammation locale, et de cette manière générer la toux.

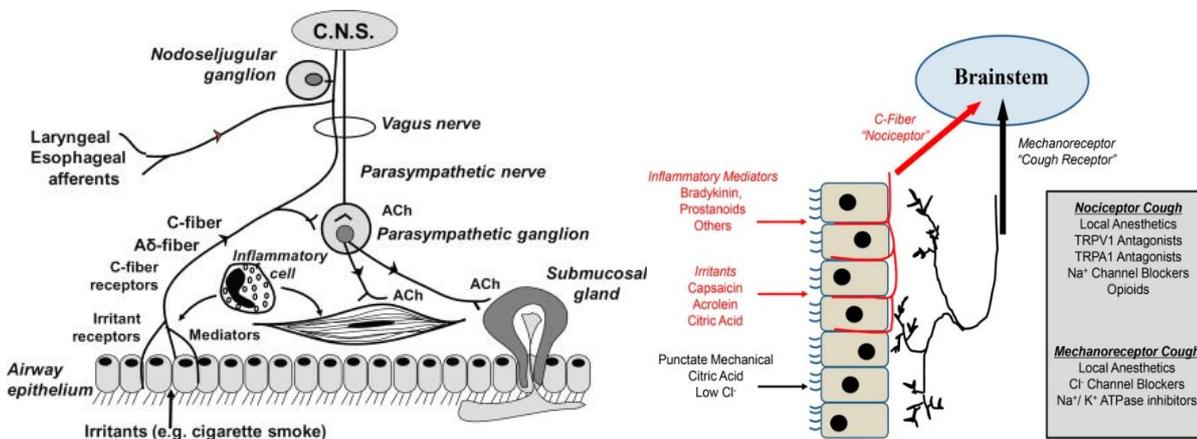


Figure 18 : Neurophysiologie et mécanisme périphérique de la toux (23)

À la suite d'un épisode viral, la disparition de la toux est conditionnée à la régression de la stimulation locale des nocicepteurs et des mécano récepteurs. Cette stimulation est toujours présente durant le temps nécessaire à la régénération de l'épithélium. Ce processus se déroule en quatre étapes : l'étalement des cellules, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire. Selon les modèles *in vitro*, le temps nécessaire à l'aboutissement de ce processus est de quelques jours. (24) Cet ordre de grandeur concorde avec les résultats de notre revue.

D'autre part il est probable que les virus soient responsables d'une augmentation de la sensibilité des récepteurs. Malgré la disparition du virus des voies respiratoires, cette sensibilisation met plusieurs jours à s'estomper.

Enfin, les voies neurologiques sont sensibles à l'inflammation et ceci aurait pour conséquence de diminuer le seuil d'activation neuronal. L'hyperexcitabilité neuronale induite serait donc responsable d'une transmission en excès du message nociceptif. (25)

On constate donc un impact de l'épisode viral sur plusieurs mécanismes physiopathologiques entraînant une toux. Le retour à l'état antérieur de l'épithélium, des récepteurs et des voies neurologiques conditionne la résolution du symptôme.

Qualité des articles

Dans une revue de la littérature, l'évaluation de la qualité des articles se distingue des critères de qualité habituels et ne se limite pas à la qualité intrinsèque de l'article (absence de biais, représentativité de l'échantillon par rapport à la population source). Il nous faut donc évaluer la validité des résultats des études incluses et déterminer si on peut les appliquer à notre population de soins primaires.

Qualité intrinsèque

Perdus de vue

Le nombre de perdus de vue est faible dans les articles retenus, il s'élève au maximum à 10 % dans l'étude de Hay.

Biais d'attrition

Certains auteurs déclarent effectuer l'analyse des résultats en intention de traiter. On se rend compte cependant que ce n'est pas le cas dans les études de Birring, Schaefer et Hay.

L'étude de Hay est susceptible de contenir un biais d'attrition car sur les 200 patients randomisés dans le groupe placebo, 39 sont perdus de vue ou exclus de l'analyse parce qu'ils ne toussaient pas suffisamment au 1^{er} et 2^e jours du suivi. Dans cette étude on approche donc des 20% de patients exclus de l'analyse, seuil à partir duquel le risque de biais d'attrition est important.

Le biais lié à l'exclusion de patients en cours d'étude porte atteinte à la comparabilité entre les groupes traitement et placebo. Il n'a cependant qu'un impact faible sur notre revue qui étudie uniquement la cohorte du groupe placebo.

Biais de recrutement

Nous regrettons que le mode de recrutement des patients soit parfois mal décrit par les auteurs : Mukherjee, Lee et Lin. La qualité de la sélection des patients n'est pas garantie et l'existence d'un biais de sélection est par conséquent fortement possible dans ces études.

Biais de mesure

Dans l'étude de Birring, le médicament testé se présente sous forme de sirop, de même que le placebo utilisé. Cette étude a été réalisée en simple aveugle car le patient a connaissance qu'il prend un sirop pour la toux. Même si le patient ne connaissait pas les caractéristiques du sirop administré, un biais de mesure est possible dans cette étude.

Qualité extrinsèque

Représentativité des échantillons étudiés par rapport à notre population de soins primaires

Dans les études de Zanasi Barth et Lin, les échantillons sélectionnés sont susceptibles d'être moins représentatifs de la population de soins primaires à laquelle nous nous intéressons. Le recrutement des patients présente une franche proximité hospitalière car il a lieu dans un service de soins externes d'un hôpital universitaire. On peut donc suspecter une gravité plus importante des patients s'y présentant. Ce type d'échantillon peut ainsi limiter l'applicabilité clinique de notre revue aux patients consultant en cabinet de médecine générale en France.

Cependant, l'organisation différente des soins primaires selon les pays peut expliquer la présence de consultations de premier recours (donc comparable à notre médecine de ville) au sein d'établissements hospitaliers ou hospitalo-universitaire. Rien n'indique qu'il s'agissait de consultations urgentes ou de second recours.

Les études de Birring, Llor et Hay étaient les plus représentatives de notre population de soins primaires, par leur mode de recrutement et les caractéristiques démographiques des échantillons. Le résultat de ces études mérite donc une attention particulière.

Types d'études

Pour comprendre l'histoire naturelle d'une maladie, les études observationnelles sont considérées comme les plus à même de répondre à la question posée (26). Dans notre cas, nous avons rassemblé huit essais thérapeutiques et deux études observationnelles. L'utilisation des groupes placebos des essais thérapeutiques nous a semblé être un bon choix pour se rapprocher d'un suivi de cohorte et permet d'inclure plus d'études. Dans ces groupes, nous pouvions observer l'histoire naturelle de la maladie modifiée seulement par l'effet du placebo. Nous sommes conscients que l'impact du placebo n'est pas nul dans les études interventionnelles. Les études de cohorte ont l'avantage de s'affranchir de l'impact du placebo, mais la prise éventuelle de traitements est moins maîtrisée que dans les études interventionnelles.

Outils de mesure

Dans notre revue, le mode d'évaluation de la toux et l'outil utilisé étaient des éléments importants, ayant un fort impact sur le résultat final obtenu. Pour les 10 études que comporte notre revue, 7 scores différents ont été utilisés. La diversité des scores choisis par les auteurs est source d'une perte de comparabilité entre les études de cette revue.

Pour exprimer la durée de la toux de façon quantitative, l'utilisation de scores nécessite l'utilisation d'un seuil, synonyme d'arrêt de la toux. Certains auteurs (Khan, Schaefer et Barth) n'ont pas fixé de seuil et ont choisi de comparer les scores de sévérité du groupe traitement à celui du groupe contrôle. Nous avons choisi de ne pas ajouter de seuil nous-même, et de présenter les résultats tels quels.

Un seul auteur, Lee, a choisi de mesurer la toux de façon objective et quantifiée (microphone, système de reconnaissance des quintes de toux) et d'utiliser le score « Cough Frequency 24 » qui donne une fréquence de la toux sur 24 heures.

Globalement, les autres auteurs utilisent soit la subjectivité du patient, soit celle de l'examineur et donc une auto ou une hétéro-évaluation. La comparaison de durées de la toux issues d'une auto-évaluation à celles issues d'une hétéro-évaluation constitue une des limites de cette revue. En effet, le praticien et le patient ont des perceptions différentes de la gêne ressentie, ce qui diminue la comparabilité des valeurs retrouvées. Cette pluralité du mode d'évaluation apporte probablement une fluctuation des durées de la toux plus importante.

Placebo

Dans l'étude de Birring, l'évolution naturelle de la toux est susceptible d'être modifiée dans le groupe placebo par l'utilisation d'un sirop qualifié de standard « Bell's simple linctus ». Celui-ci contient entre autres de l'acide citrique. Birring considère, en citant l'étude de Lee (27) que le taux de réduction de l'indice de sévérité dans le groupe « sirop simple linctus » est meilleur que l'évolution naturelle. Le sirop « simple linctus » diminuerait donc la durée de la toux (6 jours). Cependant, la comparaison avec les résultats de Lee est discutable du fait des différences de méthode entre les deux études. Afin d'étayer cette hypothèse, nous avons recherché des études comparant l'efficacité du sirop « simple linctus » à un placebo. Cette recherche n'a donné aucun résultat.

Critique de la méthode :

Choix des bases de données

Bien que les articles retenus soit tous recensés dans la base de données Medline, l'interrogation seule de cette base de données grâce aux équations de recherche choisies ne permettait pas de retrouver tous les articles finalement retenus. On constate que l'exécution des équations de recherche dans plusieurs bases de données permettait d'améliorer la sensibilité de la recherche.

Différence méthodologique avec la revue d'Ebell

Dans la revue d'Ebell, (14) les auteurs ont interrogé la base de données Medline par une première équation de recherche comprenant les termes « bronchite aiguë », « infection des voies respiratoires » et « coup de froid ». Les auteurs ont ainsi obtenu 258 693 résumés. Ils ont ensuite filtré les résultats en ne gardant que les articles en langue anglaise ou allemande, les articles concernant les humains et les adultes. Ces filtres ont permis d'obtenir 39 006 résumés. Pour exclure automatiquement la grande majorité des études (38 538) les auteurs ont ajouté des conditions d'exclusion sous forme de mots clés. D'autre part, ils ont effectué une seconde recherche avec une équation comprenant les mots « toux aiguë », « durée », « bronchite aiguë », obtenant ainsi 26 articles supplémentaires. Ils ont donc fait le choix de lire le titre et l'abstract de 504 articles. Malgré ces indications, la méthode manque de clarté et le diagramme de flux n'est pas présenté.

On constate donc que la méthode d'inclusion diffère de la nôtre du fait d'une élimination d'une grande partie des articles par des filtres automatiques ciblant des mots clés. Cette méthode est potentiellement source d'une élimination injustifiée de certains articles. Cette revue manque aussi d'exhaustivité car la recherche a été effectuée dans une seule base de données (Medline).

Concernant la durée moyenne de la toux, les auteurs évoquent 17.8 jours. Ce chiffre est obtenu en effectuant une moyenne pondérée des durées de la toux.

L'absence de clarté dans la description de la méthode ainsi que le recours aux filtres automatiques pour éliminer les articles sont les principaux points faibles de la revue d'Ebell. De ce fait, notre revue apporte un éclairage supplémentaire sur la problématique de l'évolution naturelle de la toux.

Choix des équations de recherche :

Nous avons choisi de reprendre les mêmes équations de recherche que la revue effectuée en 2012 afin de pouvoir agréger les résultats des deux revues, et ainsi présenter une unique revue de la littérature sur la période 1960-2021 sous forme d'article. Nos équations de recherche étaient composées principalement du mot « toux » ciblant les mot clés (ou Medical subject heading MeSH) des articles. Nous avons choisi de ne pas utiliser le terme « acute bronchitis » dans nos équations de recherche afin de ne pas augmenter drastiquement le nombre de résultats et ainsi ne plus être en mesure de pouvoir les traiter. La valeur de notre étude reposant entre autres sur la double lecture des 2064 titres et résumés. Nous sommes conscients que l'absence du terme « acute bronchitis » dans nos équations de recherche entraîne une diminution de la sensibilité lors de la prospection des articles.

Faiblesse méthodologique

Selon les recommandations ANAES 2000 et la méthode anglo-saxonne PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis), (28) la lecture du titre et du résumé, la lecture du texte en entier, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité des articles doivent être réalisées par au moins deux lecteurs distincts. Dans ce travail, nous avons effectué une double lecture uniquement pour les titres et les résumés des publications. Ainsi, on peut suspecter que la qualité de l'extraction des données et de l'analyse des articles est moindre que si elle avait été effectuée en binôme. Ce choix méthodologique réside dans l'objectif final de ce travail à savoir une thèse d'exercice.

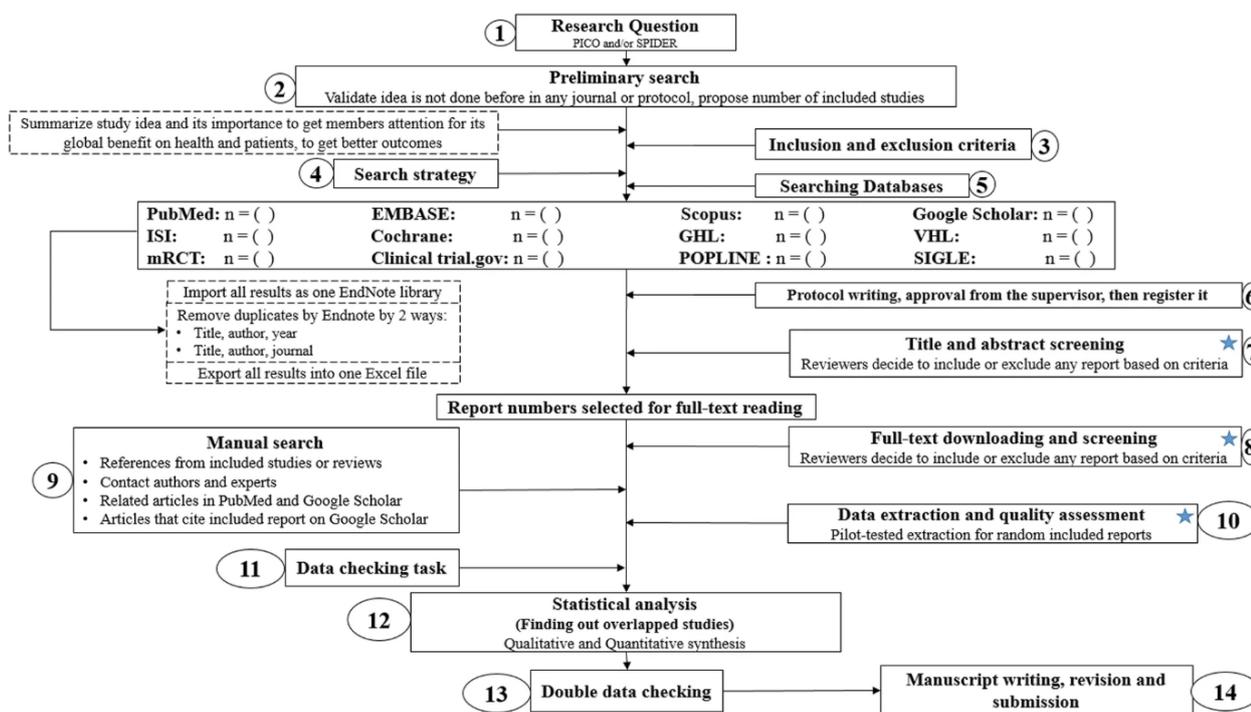


Figure 19 : Diagramme représentant les étapes de réalisation d'une revue de la littérature (28)

Perspectives de cette revue

Nécessité d'une étude dédiée

Une étude pronostique descriptive ayant pour but de suivre l'évolution naturelle de la toux aiguë en soins primaires serait la plus adaptée pour répondre à la question posée. Cependant, au vu de l'investissement nécessaire, de la bibliographie déjà existante et des résultats des différentes revues de la littérature, une telle étude ne paraît pas justifiée. Les résultats des revues de la littérature réalisées en 2012 (thèse précédente) et 2013 (10) associés à cette revue sont concordants. Du fait de la variabilité inter-individuelles des durées de la toux au sein d'un groupe de patients, un résultat plus précis ne semble pas nécessaire.

Faisabilité d'une méta-analyse

A l'issue de ce travail, nous nous interrogeons sur la pertinence d'effectuer une méta-analyse des données obtenues sur la période 1960-2021. Une méta-analyse se justifierait si les résultats des études étaient davantage discordants. Dans notre cas, les résultats sont compris dans un intervalle relativement restreint. Il est probable que les fluctuations de durées de la toux entre les études soient liées à la méthode utilisée et à la diversité des scores et des seuils. Une méta-analyse n'est donc pas utile.

La grande variabilité des scores et des seuils selon les études constitue également un frein à la réalisation d'une méta-analyse. Il serait nécessaire de comparer les études utilisant des scores identiques. Sachant que pour les 10 études que comporte notre revue 7 scores différents ont été utilisés, l'homogénéisation des résultats paraît difficile.

Privilégier un score unique

Nous regrettons donc la diversité des scores utilisés par les auteurs pour évaluer le retentissement de la toux. Le score de Leicester, adapté à la toux aiguë nous a paru le plus à même d'évaluer le retentissement de la toux. En effet le nombre important d'items et les sept valeurs différentes attribuées à chacun permet une bonne exhaustivité des questions posées et une bonne précision de l'évaluation. A l'avenir, l'utilisation plus systématique d'un seul score comme celui de Leicester pourrait apporter plus de clarté et une meilleure comparabilité entre les études lorsqu'il s'agit d'évaluer la durée et le retentissement d'une toux aiguë.

Conclusion

Cette revue de la littérature met en évidence, grâce à l'inclusion de 8 essais thérapeutiques et de 2 études observationnelles, que la toux aiguë a une durée médiane comprise entre 2.5 et 11 jours à partir du premier contact médical et entre 9 et 15 jours à partir du début du symptôme.

Il apparaît donc que la durée de la toux peut paraître longue pour une partie des patients, ce qui engendre un taux de reconsultation non négligeable, de l'ordre de 10%. L'inquiétude des patients est présente mais n'est pas en adéquation avec le taux de complication qui est très faible, de l'ordre de 0.5%.

Le retentissement de la toux sur la qualité de vie a fait l'objet d'une évaluation approfondie dans les études incluses dans cette revue. Il est significatif sur une durée de 4 à 6 jours. Le score de Leicester nous a paru être le plus à même d'évaluer le retentissement et devrait être privilégié à l'avenir.

Le but de cette revue était de constituer un message fiable, reposant sur « une médecine fondée sur les preuves », pouvant être délivré au patient en consultation. La connaissance du pronostic d'une maladie et de son histoire naturelle est essentiel pour rationaliser la prise en charge et ce travail peut aider les soignants à limiter les traitements inutiles dans la prise en charge de ce symptôme.

La force de cette revue réside principalement dans le nombre de bases de données consultées, le nombre d'articles consultés, l'absence de recours à des filtres automatiques pour exclure les articles, la double lecture de l'intégralité des titres et des résumés et une extraction des données rigoureuse et exhaustive. Parmi les faiblesses méthodologiques, on peut pointer l'absence de double lecture des articles et dans l'extraction des données.

En utilisant la même méthode qu'Helène Champod et Elise Gagez dans leur revue de la littérature réalisée sous la direction du Dr Kowalski sur la période 1960-2012, nous sommes en mesure de regrouper ces deux travaux et de rédiger un article. L'objectif est de le soumettre à une revue de médecine générale.

Bibliographie

1. *Collège des Enseignants de Pneumologie*. 2021.
2. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/traitement_de_la_toux_et_lexpectoration_dans_les_bronchites.pdf. [En ligne]
3. *Les propositions Prescrire - Guider un patient gene par une toux liee a une infection respiratoire aigue*.
4. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the american college of chest physician*. coll, Irwin RS et. 1998, Chest.
5. *Impact of chronic cough on quality of life.*, . Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. 1998, Arch Intern Med, pp. 158:1657-1661 .
6. *Short-term insomnia and common cold: A cross-sectional study*. Simmon Gomi, MD. 2019.
7. *Allergic rhinitis and the common cold – high cost to society*. J Hellgren, A Cervin, S Nordling, A Bergman, L O Cardell. 2010.
8. *Productivity Losses Related to the Common Cold*. Thomas J Bramley 1, Debra Lerner, Matthew Sames. 2002.
9. *Predictors of Adverse Outcomes in Uncomplicated Lower Respiratory Tract Infections*. Michael Moore, Beth Stuart, Mark Lown, Ann Van den Bruel, Sue Smith, PhD,2 Kyle Knox, MBCh Matthew J. Thompson, and Paul Little,.
10. *How Long Does a Cough Last? Comparing Patients' Expectations With Data From a Systematic Review of the Literature*. Mark H Ebell, Jerold Lundgren, Surasak Youngpairoj. 2003.
11. *Antibiotics for acute bronchitis*. *Cochrane Database Syst Rev*. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. 2014, Vol. CD000245.
12. *Prise en charge des infections respiratoires basses en soins primaires en France : une étude transversale*. Matthieu Schuers^{1, 2}, Louise Rossignol^{3,4}, Cédric Laouenan^{5,6}, Josselin Le Bel^{5,7}, Aubane Pasque¹,. 2011.
13. *Le traitement de la littérature grise, Extrait du Rapport annuel du Conseil supérieur des bibliothèques*. 1993.
14. *11e Conférence internationale sur la littérature grise The Grey Mosaic - Piecing it all together* . Stock, Hélène Prost Joachim Schöpfel Christiane.
15. *Leicester cough questionnaire acute selon l'hopital universitaire de birmingham*.
16. *Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method*. AB Chang, RG Newman, JB Carlin, PD Phelan, CF Robertson. s.l. : European Respiratory Journal 1998 11: 462-466; DOI: 10.1183/09031936.98.11020462.
17. *Illness perception and related behaviour in lower respiratory tract infections, a European study*. 2015.
18. *Symptoms, signs, and prescribing for acute lower respiratory tract illness*. William F Holmes, John T Macfarlane, Rosamund M Macfarlane and Richard Hubbard. 2001.

19. *prescription d'arrêt de travail, motif : bronchite aigue.* . pro, Ameli. 2023.
20. *Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston.* s.l. : Baron S, editor., 1996.
21. *Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study.* Michael Moore¹, Beth Stuart ¹, Paul Little¹, Sue Smith², Matthew J. Thompson³, Kyle Knox², Anne van den Bruel², Mark Lown¹ and David Mant.
22. *Anatomy and Neurophysiology of Cough : CHEST Guideline and Expert Panel Report .*
23. *Anatomy and Neurophysiology of Cough : CHEST Guideline and Expert Panel Report.*
24. *Epithelial Barrier Integrity During in Vitro Wound Repair of the Airway Epithelium.* . HERARD AL, ZAHM JM, PIERROT D, HINNRASKY J, FUCHEY C, PUCHELLE. Vol. Am J Respir Cell Mol Biol 1996b ; 15 (5) : 624-632.
25. *De la toux aiguë à la toux chronique chez l'adulte : mise au point sur un motif de consultation fréquent.* . Laurent Guilleminault, Danielle Brouquières, Alain Didier.
26. *Critical reading of medical articles. V. Judging the value of new therapeutic methhods.* J P Collet ¹, L R Salmi. 1992.
27. *A longitudinal assessment of acute cough.* Lee KK, Matos S, Evans DH, et al. s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 2013.
28. *A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data,* . Tawfik, Gehad Mohamed.

Annexes

Annexe 1 : grille de lecture d'un article thérapeutique extrait du guide HAS 2000

Annexe 2 : grille de lecture d'un article de pronostic (analyse de cohorte)

Annexe 3 : grille d'extraction des données

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE THERAPEUTIQUE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie de l'étude			
• L'étude est comparative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- l'étude est prospective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- l'étude est randomisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'analyse statistique est adaptée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'analyse est faite en intention de traiter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La signification clinique est donnée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les modalités de traitement sont applicables en routine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 2 : grille de lecture d'un article de pronostic (analyse de cohorte)

**GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE PRONOSTIC
(ANALYSE DE COHORTE)**

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les modalités de constitution de la cohorte sont précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tous les patients de la cohorte ont été identifiés au même stade de la maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les biais possibles sont exposés et les méthodes pour les prendre en compte sont décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le suivi est complet et correctement réalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de jugement sont pertinents, fiables et tous utilisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Les résultats			
• L'interprétation de ces critères est objective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les résultats sont ajustés pour les autres facteurs pronostiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 3 : grille d'extraction des données

<u>I. Publication</u>	
→Titre :	
→Auteurs :	
→Année :	
→Revue :	
→Impact Factor :	
→Références bibliographiques :	
<u>II. Etude</u>	
→Type :	
→Qualité (grille HAS) :	
→Population :	
Caractéristiques démographiques	
Mode d'inclusion	
Critères d'inclusion et d'exclusion	
Date d'inclusion	
Délai entre le début des symptômes et la date d'inclusion	
Effectifs	
Lieux milieu rural / urbain Pays développé / PED Uni / multicentrique	
Caractéristiques du groupe témoin si différent	
En quoi le groupe témoin (=échantillon) est-il représentatif de la population source ?	

→ Critères de jugement (principaux/secondaires) :	
→ Outil d'évaluation :	
→ Suivi (durée, perdus de vue, écart au protocole..) :	
III. Résultats à extraire	
→ Nombre de sujets à inclure pour notre recherche :	
→ Diagnostic initial :	
→ Traitements reçus :	
→ Durée de la toux :	
→ Complications :	
Définition	
Type (respiratoire, extra respiratoire, iatrogène)	
→ Taux de reconsultation (volontaire ou selon protocole) :	
→ Résultats en termes de qualité de vie :	

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Directeur de Thèse

(qui atteste du respect des procédures éthiques et réglementaires)

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2023

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : MAUBOUSSIN Valentin

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Evolution naturelle de la toux aiguë en soins primaires, une revue systématique de la littérature.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Introduction : La toux aiguë est un symptôme fréquent en médecine générale et a un impact sur la qualité de vie des patients. Les traitements ne sont que peu efficaces et ne font pas l'objet d'un consensus.

Objectifs : mieux connaître l'évolution naturelle de la toux, sa durée, son retentissement ainsi que le taux de complications.

Matériel et méthodes : une revue systématique de la littérature a été réalisée en interrogeant les bases de données Medline, Embase, Cochrane, Science Direct, ainsi que plusieurs sources appartenant à la littérature grise. La lecture des titres et des résumés des articles regroupés a été faite en double aveugle. La sélection finale, l'extraction des données et l'analyse de la qualité ont été réalisés par un chercheur unique.

Résultats : 2064 références ont été consultées. 10 articles ont été retenus pour l'analyse. La durée médiane de la toux se situe entre 2.5 et 11 jours à partir du premier contact médical. Le retentissement sur le sommeil et les activités quotidiennes est significatif pendant 4 à 6 jours. Le taux de complication retrouvé est de 0.5% et le taux de reconsultation de l'ordre de 10%.

Conclusion : Malgré sa durée d'évolution longue pour une partie des patients et son retentissement significatif, la toux aiguë est bénigne dans l'immense majorité des cas.

MOTS-CLÉS : Toux ; Pronostic ; soins de santé primaires ; appareil respiratoire ; infection virale

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Natural evolution of acute cough in primary care, a systematic review.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS:

Introduction: Acute cough is a frequent symptom in primary care and has an impact on the quality of life. The treatments are only slightly effective and are not the subject of a consensus.

Objective: better understand the natural evolution of cough, its duration, its impact on quality of life and the rate of complications

Materials and methods: A systematic review was performed by querying the Medline, Embase, Cochrane, Science direct databases, as well as several sources belonging to the gray literature. The reading of the titles and abstracts of all articles was done double-blind. Final selection, data extraction and quality analysis were performed by a single researcher.

Results: 2064 references were consulted. 10 articles were selected for analysis. The median cough duration is between 2.5 and 11 days from the first medical contact. The impact on sleep and daily activities lasts 4 to 6 days. The complication rate is 0.5% and the reconsultation rate around 10%.

Conclusion: Despite its long duration for some patients and its significant impact, acute cough is benign in most cases.

KEY WORDS : cough ; prognosis; primary care; respiratory system ; viral infection