



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

2022 - N° 21

Efficacité des corticoïdes per os versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux, en soins primaires: revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 10 Février 2022
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Fanély CHARRA
Née le 29 Mars 1991 à Lyon

Sous la direction du Professeur Rémy BOUSSAGEON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

| | |
|---|--------------------|
| Président | Pr Frédéric FLEURY |
| Présidente du Comité de Coordination des Etudes Médicales | Pr Carole BURILLON |
| Directeur Général des services | M. Pierre ROLLAND |

Secteur Santé :

| | |
|--|--------------------------|
| Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est | Pr Gilles RODE |
| Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux | Pr Carole BURILLON |
| Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB) | Pr Christine VINCIGUERRA |
| Doyenne de l'UFR d'Odontologie | Pr Dominique SEUX |
| Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR) | Dr Xavier PERROT |

Secteur Sciences et Technologie :

| | |
|---|-----------------------------|
| Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences | Pr Kathrin GIESELER |
| Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies | Pr Bruno ANDRIOLETTI |
| Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | M. Yannick VANPOULLE |
| Directeur de Polytech | Pr Emmanuel PERRIN |
| Directeur de l'IUT | Pr Christophe VITON |
| Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA) | M. Nicolas LEBOISNE |
| Directrice de l'Observatoire de Lyon | Pr Isabelle DANIEL |
| Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Education (INSPÉ) | M. Pierre CHAREYRON |
| Directrice du Département Composante Génie Electrique et Procédés (GEP) | Pr Rosaria FERRIGNO |
| Directeur du Département Composante Informatique | Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN |
| Directeur du Département Composante Mécanique | Pr Marc BUFFAT |



Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2021/2022

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

| | | |
|--|---------------|--|
| BLAY | Jean-Yves | Cancérologie ; radiothérapie |
| BORSON-CHAZOT | Françoise | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| BRETON <i>compteur du 01/01/2022)</i> | Pierre | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (<i>en retraite à</i> |
| CHASSARD | Dominique | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| CLARIS | Olivier | Pédiatrie |
| DUCERF | Christian | Chirurgie viscérale et digestive |
| FINET | Gérard | Cardiologie |
| GUERIN | Claude | Réanimation ; médecine d'urgence |
| LACHAUX | Alain | Pédiatrie |
| LERMUSIAUX | Patrick | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| LINA | Bruno | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| MIOSSEC | Pierre | Immunologie |
| MORNEX | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| MOULIN | Philippe | Nutrition |
| NEGRIER | Sylvie | Cancérologie ; radiothérapie |
| NIGHOGHOSSIAN | Norbert | Neurologie |
| OBADIA | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| OVIZE | Michel | Physiologie |
| PONCHON | Thierry | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| REVEL | Didier | Radiologie et imagerie médicale |
| RIVOIRE | Michel | Cancérologie ; radiothérapie |
| VANDENESCH | François | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| ZOULIM | Fabien | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

| | | |
|-----------|------------------|---|
| ARGAUD | Laurent | Réanimation ; médecine d'urgence |
| BERTRAND | Yves | Pédiatrie |
| BOILLOT | Olivier | Chirurgie viscérale et digestive |
| CHEVALIER | Philippe | Cardiologie |
| COLIN | Cyrille | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| COTTIN | Vincent | Pneumologie ; addictologie |
| D'AMATO | Thierry | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| DELAHAYE | François | Cardiologie |
| DENIS | Philippe | Ophtalmologie |
| DOUEK | Charles-Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| DUMONTET | Charles | Hématologie ; transfusion |
| DURIEU | Isabelle | Médecine interne ; gériatrie et biologie du |

| | | |
|-----------------|-----------------|--|
| EDERY | Charles Patrick | vieillessement ; médecine générale ; addictologie |
| FROMENT | Caroline | Génétique |
| GAUCHERAND | Pascal | Physiologie |
| GUEYFFIER | François | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| | | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| HONNORAT | Jérôme | Neurologie |
| KODJIKIAN | Laurent | Ophthalmologie |
| MABRUT | Jean-Yves | Chirurgie générale |
| MERTENS | Patrick | Anatomie |
| MORELON | Emmanuel | Néphrologie |
| RODE | Gilles | Médecine physique et de réadaptation |
| SCHOTT-PETHELAZ | Anne-Marie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| TRUY | Eric | Oto-rhino-laryngologie |
| TURJMAN | Francis | Radiologie et imagerie médicale |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

| | | |
|------------------|---------------|--|
| ADER | Florence | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| AUBRUN | Frédéric | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| BADET | Lionel | Urologie |
| BERTHEZENE | Yves | Radiologie et imagerie médicale |
| BESSEREAU | Jean-Louis | Biologie cellulaire |
| BRAYE | Fabienne | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie |
| BUZLUCA DARGAUD | Yesim | Hématologie ; transfusion |
| CALENDER | Alain | Génétique |
| CHAPURLAT | Roland | Rhumatologie |
| CHARBOTEL | Barbara | Médecine et santé au travail |
| COLOMBEL | Marc | Urologie |
| COTTON | François | Radiologie et imagerie médicale |
| DAVID | Jean-Stéphane | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| DEVOUASSOUX | Mojgan | Anatomie et cytologie pathologiques |
| DI FILLIPO | Sylvie | Cardiologie |
| DUBERNARD | Gil | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| DUBOURG | Laurence | Physiologie |
| DUCLOS | Antoine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| DUMORTIER | Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| FANTON | Laurent | Médecine légale |
| FAUVEL | Jean-Pierre | Thérapeutique |
| FELLAHI | Jean-Luc | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| FERRY | Tristan | Maladie infectieuses ; maladies tropicales |
| FOURNERET | Pierre | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| GUENOT | Marc | Neurochirurgie |
| GUIBAUD | Laurent | Radiologie et imagerie médicale |
| HOT | Arnaud | Médecine interne |
| JACQUIN-COURTOIS | Sophie | Médecine physique et de réadaptation |
| JAVOUHEY | Etienne | Pédiatrie |
| JUILLARD | Laurent | Néphrologie |
| JULLIEN | Denis | Dermato-vénéréologie |
| KROLAK SALMON | Pierre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie |
| LEJEUNE | Hervé | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; |
| MERLE | Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| MICHEL | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MURE | Pierre-Yves | Chirurgie infantile |
| NICOLINO | Marc | Pédiatrie |

| | | |
|-------------|-----------------|--|
| PERETTI | Noël | Nutrition |
| PICOT | Stéphane | Parasitologie et mycologie |
| PONCET | Gilles | Chirurgie viscérale et digestive |
| POULET | Emmanuel | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| RAVEROT | Gérald | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| RAY-COQUARD | Isabelle | Cancérologie ; radiothérapie |
| RICHARD | Jean-Christophe | Réanimation ; médecine d'urgence |
| ROBERT | Maud | Chirurgie digestive |
| ROMAN | Sabine | Physiologie |
| ROSSETTI | Yves | Physiologie |
| ROUVIERE | Olivier | Radiologie et imagerie médicale |
| ROY | Pascal | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| SAOUD | Mohamed | Psychiatrie d'adultes et addictologie |
| SCHAEFFER | Laurent | Biologie cellulaire |
| THAUNAT | Olivier | Néphrologie |
| VANHEMS | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| VUKUSIC | Sandra | Neurologie |
| WATTEL | Eric | Hématologie ; transfusion |

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe**

| | | |
|--------------------|-----------------|---|
| BACCHETTA | Justine | Pédiatrie |
| BOUSSEL | Loïc | Radiologie et imagerie médicale |
| CHENE | Gautier | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| COLLARDEAU FRACHON | Sophie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| CONFAVREUX | Cyrille | Rhumatologie |
| COUR | Martin | Médecine intensive de réanimation |
| CROUZET | Sébastien | Urologie |
| CUCHERAT | Michel | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| DI ROCCO | Federico | Neurochirurgie |
| DUCRAY | François | Neurologie |
| EKER | Omer | Radiologie ; imagerie médicale |
| GILLET | Yves | Pédiatrie |
| GLEIZAL | Arnaud | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| GUEBRE-EGZIABHER | Fitsum | Néphrologie |
| HENAINE | Roland | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| HUISSOUD | Cyril | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| JANIER | Marc | Biophysique et médecine nucléaire |
| JARRAUD | Sophie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| LESCA | Gaëtan | Génétique |
| LEVRERO | Massimo | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| LUKASZEWICZ | Anne-Claire | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| MEWTON | Nathan | Cardiologie |
| MEYRONET | David | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MILLON | Antoine | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| MOKHAM | Kayvan | Chirurgie viscérale et digestive |
| MONNEUSE | Olivier | Chirurgie générale |
| NATAF | Serge | Cytologie et histologie |
| PIOCHE | Mathieu | Gastroentérologie |
| RHEIMS | Sylvain | Neurologie |
| RIMMELE | Thomas | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| SOUQUET | Jean-Christophe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| THIBAULT | Hélène | Cardiologie |

| | | |
|----------------|----------|----------------|
| VENET | Fabienne | Immunologie |
| VOLPE-HAEGELEN | Claire | Neurochirurgie |

**Professeur des Universités
Classe exceptionnelle**

| | | |
|-------|---------|--|
| PERRU | Olivier | Epistémologie, histoire des sciences et techniques |
|-------|---------|--|

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Première classe**

| | |
|-------------|---------|
| FLORI | Marie |
| LETRILLIART | Laurent |

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Deuxième classe**

| | |
|--------|------|
| ZERBIB | Yves |
|--------|------|

Professeurs associés de Médecine Générale

| | |
|-------|---------|
| FARGE | Thierry |
| LAINÉ | Xavier |

Professeurs associés autres disciplines

| | | |
|-----------|--------|------------------------|
| CHVETZOFF | Gisèle | Médecine palliative |
| GAZARIAN | ARAM | Chirurgie Orthopédique |

Professeurs émérites

| | | |
|-----------|---------------|--|
| BEZIAT | Jean-Luc | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| COCHAT | Pierre | Pédiatrie (<i>en retraite à compter du 01/03/2021</i>) |
| CORDIER | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| DALIGAND | Liliane | Médecine légale et droit de la santé |
| DROZ | Jean-Pierre | Cancérologie ; radiothérapie |
| ETIENNE | Jérôme | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| FLORET | Daniel | Pédiatrie |
| GHARIB | Claude | Physiologie |
| GUERIN | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| LEHOT | Jean-Jacques | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| MAUGUIERE | François | Neurologie |
| MELLIER | Georges | Gynécologie |
| MICHALLET | Mauricette | Hématologie ; transfusion |
| MOREAU | Alain | Médecine générale |
| NEGRIER | Claude | Hématologie ; transfusion |
| PUGEAT | Michel | Endocrinologie |
| RUDIGOZ | René-Charles | Gynécologie |
| SINDOU | Marc | Neurochirurgie |
| TOURAINÉ | Jean-Louis | Néphrologie |
| TREPO | Christian | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| TROUILLAS | Jacqueline | Cytologie et histologie |

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Hors classe**

| | | |
|-----------------|----------------|--|
| BENCHAIB | Mehdi | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| BRINGUIER | Pierre-Paul | Cytologie et histologie |
| CHALABREYSSE | Lara | Anatomie et cytologie pathologiques |
| HERVIEU | Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| KOLOPP-SARDA | Marie Nathalie | Immunologie |
| LE BARS | Didier | Biophysique et médecine nucléaire |
| MENOTTI | Jean | Parasitologie et mycologie |
| PERSAT | Florence | Parasitologie et mycologie |
| PIATON | Eric | Cytologie et histologie |
| SAPPEY-MARINIER | Dominique | Biophysique et médecine nucléaire |
| STREICHENBERGER | Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| TARDY GUIDOLLET | Véronique | Biochimie et biologie moléculaire |
| TRISTAN | Anne | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

| | | |
|-------------------|----------------|---|
| BONTEMPS | Laurence | Biophysique et médecine nucléaire |
| BUTIN | Marine | Pédiatrie |
| CASALEGNO | Jean-Sébastien | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| CHARRIERE | Sybil | Nutrition |
| COUTANT | Frédéric | Immunologie |
| COZON | Grégoire | Immunologie |
| CURIE | Aurore | Pédiatrie |
| DURUISSEAUX | Michaël | Pneumologie |
| ESCURET - PONCIN | Vanessa | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| HAESEBAERT | Julie | Médecin de santé publique |
| JOSSET | Laurence | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| LEMOINE | Sandrine | Physiologie |
| PLOTTON | Ingrid | Biochimie et biologie moléculaire |
| RABILLOUD | Muriel | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| SCHLUTH-BOLARD | Caroline | Génétique |
| VASILJEVIC | Alexandre | Anatomie et cytologie pathologiques |
| VLAEMINCK-GUILLEM | Virginie | Biochimie et biologie moléculaire |

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

| | | |
|-----------------|------------|--|
| BOUCHIAT SARABI | Coralie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| BOUTY | Aurore | Chirurgie infantile |
| CORTET | Marion | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| HAESEBAERT | Frédéric | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| JACQUESSON | Timothee | Anatomie |
| LACQIN REYNAUD | Quitterie | Médecine interne ; gériatrie ; addictologie |
| LILLOT | Marc | Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence |
| NGUYEN CHU | Huu Kim An | Pédiatrie |
| ROUCHER BOULEZ | Florence | Biochimie et biologie moléculaire |
| SIMONET | Thomas | Biologie cellulaire |
| VILLANI | Axel | Dermatologie, vénéréologie |

**Maître de Conférences
Classe normale**

| | | |
|-----------|------------|--|
| DALIBERT | Lucie | Epistémologie, histoire des sciences et techniques |
| GOFFETTE | Jérôme | Epistémologie, histoire des sciences et techniques |
| LASSERRE | Evelyne | Ethnologie préhistoire anthropologie |
| LECHOPIER | Nicolas | Epistémologie, histoire des sciences et techniques |
| NAZARE | Julie-Anne | Physiologie |
| PANTHU | Baptiste | Biologie Cellulaire |
| VIALLO | Vivian | Mathématiques appliquées |
| VIGNERON | Arnaud | Biochimie, biologie |
| VINDRIEUX | David | Physiologie |

Maitre de Conférence de Médecine Générale

| | |
|---------------|--------|
| CHANELIERE | Marc |
| LAMORT-BOUCHE | Marion |

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

| | |
|----------------|------------|
| BREST | Alexandre |
| DE FREMINVILLE | Humbert |
| PERROTIN | Sofia |
| PIGACHE | Christophe |
| ZORZI | Frédéric |

REMERCIEMENTS

A ma présidente de jury, Madame la Professeure Marie FLORI

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. ; soyez assurée de mon profond respect. Par ailleurs, je vous remercie pour votre disponibilité et l'attention que vous m'avez portée ces dernières semaines.

A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON

Vous avez accepté de diriger ma thèse et de m'orienter dans ce travail, je vous en suis sincèrement reconnaissante. Parfois, votre patience a été mise à rude épreuve mais vous avez toujours répondu avec bienveillance.

Merci d'avoir renforcé mon esprit critique.

A Monsieur le Professeur Christian DUPRAZ

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expertise en siégeant dans mon jury de thèse. Veuillez croire en l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Philippe BISMUTH

J'ai fait mes premiers pas en médecine générale avec toi. Tu m'as fait grandir en tant que médecin mais aussi, en tant que personne. Le semestre passé à tes côtés restera un souvenir marquant de mon internat. J'ai vu en toi, un mentor.

Je te remercie et suis ravie que tu aies accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Docteur Benoit GIROUD

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Veuillez croire en l'assurance de ma gratitude.

Aux Docteurs Maëva MAUCOURANT et Marc ADOU,

Nous étions dans la même gare, mais vous avez pris le train de la thèse avant nous ! Les sessions de travail ensemble restent un bon souvenir ; merci de nous avoir partagé votre itinéraire.

A tous les maitres de stage, praticiens que j'ai cotoyés au cours de ma formation,

Je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances avec sollicitude. Je suis fière de devenir l'un de vos confrères.

A ma co-thésarde mais avant tout amie, Camille,

Travailler avec toi est toujours un plaisir, mais te côtoyer au quotidien est encore mieux! A toutes nos "journées thèse" et celles qui l'étaient moins! A nos échanges sincères et singuliers! L'aventure qu'a été ce travail se termine ici, mais bien d'autres nous attendent, tout autour du globe et pour longtemps ! Merci d'être toujours là pour moi, pour ton écoute, ta BH et ton HHP !

A ma maman,

Merci pour ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille. Tu as été mon pilier durant toutes ces années, du lycée jusqu'à l'internat, toujours à m'encourager et à me reconforter lorsque j'en avais besoin. Cet équilibre, essentiel, m'a permis de devenir la personne et le médecin que je suis aujourd'hui.

A Puce, qui veille à ce que je ne manque de rien, présent en toute discrétion, et qui me soutient depuis le début.

A mon papa,

Tu m'as toujours encouragée à l'école et suivie dans mes activités. Ma réussite est aussi la tienne aujourd'hui. Merci de m'avoir fait grandir dans l'amour, de m'avoir accompagnée tout au long des étapes de ma vie et d'être là pour moi.

A mes frères et sœurs,

Plusieurs années nous séparent, et mes études ont parfois empiété sur le temps passé avec vous, mais c'est toujours un bonheur de vous avoir près de moi.

Elisa, mon petit lapin, merci pour ton écoute et ton soutien ; avec toi, je peux baisser les armes et tu sais me reconforter en toutes circonstances.

Océane et Clément, merci pour l'amour et la tendresse qui nous unient.

A mes grands parents,

A Mamie Jacqueline et Papy Pierrot, les meilleurs grands-parents dont on puisse rêver. Merci pour tout : chaque moment passé avec vous, et chaque kilomètre que vous avez parcouru pour moi !

A Mamie Yvette, pour sa bienveillance et les petits plats qu'elle me préparait pour ma semaine à Lyon.

A Lisette, qui m'a toujours encouragée et suivie avec tendresse.

A ceux partis trop tôt, Jeannot et Joseph, qui veillent sur moi et à qui je pense aujourd'hui.

A l'ensemble de ma famille,

Merci pour votre soutien, et l'affection que vous me portez. J'ai grandi avec bonheur parmi vous.

Une pensée particulière à JC, je sais que tu me regardes aujourd'hui :)

A Pauline,

Merci d'être entrée dans ma vie, pour ton amour et tes attentions du quotidien. Je prends beaucoup de plaisir à découvrir peu à peu ton univers et à le partager...je te remercie également pour ton soutien et ta patience, notamment ces derniers mois !

Merci aussi à tous tes copains trop chouettes, qui ont toujours eu un mot pour m'encourager dans ce travail, en particulier Justine, Camille et Ju, ainsi que Remy.

A la team du plaisir,

Je sais que je peux et pourrai toujours compter sur vous ; merci pour cette amitié si précieuse.

Chantou, mon Allemande préférée qui fait des audios à rallonge: « La vraie amitié ce n'est pas d'être inséparable, c'est d'être séparé et que rien ne change ». C'est exactement ça!

Claire, ma copine-maitresse de longue date, à la bonne humeur légendaire, merci pour ton sourire, ton oreille attentive et tes conseils avisés.

Laurie, avec qui nos destins sont liés depuis le basket, que de bons souvenirs passés ensemble !

Mathou, aka Blondiminus, grâce à toi, j'ai pris pour la première fois l'avion ! Contemporain d'un envol personnel ! Merci pour ton soutien et les moments qu'on partage.

A mes amis de Lamastre et des environs,

Max, on a partagé de belles années ensemble, merci pour ton soutien et ta tendresse.

Joelle et Bast, mon couple de blonds que j'adore ! Ces moments de détente autour d'un verre ou plusieurs !

Pompom, ma partenaire de voyage préférée et amie depuis de nombreuses années ! que d'aventures et de rires ensemble !

Steph, toujours disponible et avec le sourire ! merci d'être toi !

Mais aussi Elo, Mandouns, Nono et Gab, Marie-Ange, Camille, Tom, Chacha, Salomé et Clémence-Marie, avec qui j'ai vécu des moments forts de ma vie, merci pour vos encouragements.

A mes amis lyonnais,

Cécile, ma rencontre du premier semestre à Valence et coloc du 140, merci d'être toujours là pour moi, et d'avoir enrichi ma vie de nouvelles perspectives ! pour ton soutien, nos échanges, nos soirées et nos escapades passées et à venir !

Roxane, ma petite princesse réunionnaise, merci d'être encore là, pour ta bienveillance et ton écoute privilégiée.

Nicolas et Mariana, Arthur, et Nico M., mes colocs pref' du 140, avec qui j'ai partagé mon quotidien. Merci pour nos repas, nos sorties et votre soutien. Et aussi une petite dédicace à Clara, dernière arrivée, pour ce sprint final commun.

Zinzin, Jaco, Boris et Danitza, Tim, Francois, Anne-So, Camille, la team de Lyon, un groupe plein d'amour et ressourçant ! vous êtes au top, la vie ici serait moins belle sans vous !

A la team des urgences de Valence

Chloé, Léa, JB, Clémence et Florence, que de chemin parcouru depuis notre rencontre au premier semestre ! On est resté soudés et c'est toujours un plaisir de vous voir en Drôme ou à l'autre bout de la planète !

A la team de l'internat de Valence

Marine, Coralie, Julia, Bastien et Marion, merci pour ces mois passés ensemble, nos discussions passionnantes et votre amitié.

A la team de l'externat,

Sara, Hana, Claudine, Cécile, Quentin, Baptiste et Remi, un petit groupe qui s'est perdu de vue, mais tout a commencé avec vous ! je ne vous oublie pas.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AMM : autorisation de mise sur le marché
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CDJ : critère de jugement
CP : Camille PELTIER
CPO : corticoïdes per os
CRQ : Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CSI : corticoïdes inhalés
DXM : dexaméthasone
ECR : essai clinique randomisé
EI : effets indésirables
FC : Fanély CHARRA
FEV1 : volume maximum d'air expiré en 1 seconde
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance
IQR : interquartile range
ITT : intention de traiter
M : moyenne
MD : mean difference
MP : méthylprednisolone
PEF : peak expiratory flow
OR : Odd-ratio
RB : Remy BOUSSAGEON
RR : risque relatif
SD : standard difference, écart type
SMD : standard mean difference
VA : voies aériennes
VAS : visual analogic scale, échelle analogique visuelle

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION | 17 |
| 1. La toux | 17 |
| 2. Les corticoïdes per os (CPO)..... | 18 |
| a) Présentation | 18 |
| b) Autorisation de mise sur le marché (AMM) des corticoïdes per os..... | 19 |
| 3. Motivations de prescription des corticoïdes per os dans la toux..... | 20 |
| 4. Objectifs de l'étude..... | 21 |
| II. MATERIEL ET METHODES | 22 |
| 1. Protocole et enregistrement | 22 |
| 2. Critères d'éligibilité..... | 22 |
| 3. Sources d'information..... | 23 |
| 4. Recherche..... | 23 |
| 5. Sélection des études | 23 |
| 6. Extraction de données | 24 |
| 7. Risque de biais et risque lié à la multiplicité des tests statistiques et de l'erreur de type I des études | 24 |
| 8. Quantification des résultats..... | 26 |
| 9. Analyses en sous-groupes | 26 |
| 10. Synthèse des résultats..... | 26 |
| 11. Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve..... | 28 |
| III. RESULTATS | 28 |
| 1. Sélection des études | 28 |
| a) Prednisolone | 30 |
| b) Methylprednisolone (MP)..... | 35 |
| c) Dexamethasone (DXM)..... | 36 |
| d) Betamethasone..... | 36 |
| e) Prednisone | 36 |
| 3. Risques de biais relatifs aux études | 37 |
| a) Etudes en groupes parallèles..... | 37 |
| b) Etudes en cross-over | 38 |
| c) Risque de biais de l'ensemble des études incluses | 40 |
| 4. Résultats de chaque étude | 40 |
| a) Etudes chez l'enfant..... | 40 |
| i. Toux aiguë..... | 40 |
| Toux chronique..... | 44 |
| ii. | 44 |
| b) Etudes chez l'adulte..... | 45 |
| Toux aiguë..... | 45 |
| i. | 45 |
| ii. Toux chronique | 47 |
| 5. Synthèse des résultats..... | 49 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| a) | Evaluation de la toux..... | 50 |
| i. | Critère de jugement principal | 50 |
| ii. | Critères de jugement secondaires..... | 50 |
| b) | Qualité de vie | 52 |
| c) | Effets indésirables..... | 52 |
| i. | Troubles gastro-intestinaux | 52 |
| ii. | Perturbations du sommeil..... | 53 |
| iii. | Augmentation de l'appétit..... | 53 |
| iv. | Troubles de l'humeur..... | 53 |
| v. | Fatigue..... | 54 |
| 6. | Analyses en sous groupes | 54 |
| 7. | Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve..... | 55 |
| a) | Critère de jugement principal : le soulagement de la toux | 55 |
| b) | Critère de jugement secondaire n°1 : sévérité de la toux | 55 |
| c) | Critère de jugement secondaire n°2 : durée de la toux..... | 56 |
| IV. | DISCUSSION | 57 |
| 1. | Interprétation des résultats..... | 57 |
| a) | Evaluation de la toux..... | 57 |
| b) | Effets indésirables..... | 60 |
| 2. | Confrontation avec la littérature..... | 61 |
| 3. | Limites | 64 |
| 4. | Implication pour la recherche..... | 64 |
| 5. | Implication pour la pratique..... | 65 |
| V. | Conclusion | 65 |
| VI. | Financement | 67 |
| VII. | Références | 68 |
| VIII. | Annexes..... | 74 |
| 1. | Caractéristiques des études incluses..... | 74 |
| 2. | Evaluation du risque de biais de chaque étude..... | 85 |
| 3. | Méthode REB..... | 96 |

I. INTRODUCTION

En France, la toux est un des motifs de consultations les plus fréquents en Médecine générale. Selon l'étude ECOGEN parue en 2014, elle se place en 4^e position, toute population confondue, soit environ 4,8% des consultations (1) et elle représente le 1^{er} motif pour les consultations associées à un motif d'origine respiratoire (2).

Outre son incidence élevée dans des pathologies courantes, cela peut s'expliquer par l'impact négatif de la toux sur la qualité de vie des patients (3)(4), mais aussi en raison du stress important qu'elle peut engendrer chez les parents (5).

Du fait de l'absentéisme au travail (6) ou scolaire, elle représente également un poids pour la société.

1. La toux

La toux est une expulsion brusque et sonore de l'air contenu dans les poumons, provoquée par l'irritation des voies respiratoires. Il s'agit d'un réflexe visant à assurer la protection des voies aériennes, en aidant à l'extériorisation des sécrétions bronchiques ou en évitant l'intrusion de corps étrangers (7). En dépit de ce rôle protecteur, ce réflexe peut s'exacerber et donc devenir un symptôme gênant pour les patients.

Selon la Société de Pneumologie de Langue Française, tout comme l'American College of Chest Physicians, la toux est divisée en 2 entités, selon sa durée.

Elle est qualifiée d'aiguë si présente depuis moins de 3 semaines, ou bien de chronique, si supérieure à 8 semaines.

La toux subaiguë se situe entre les 2 entités précédentes avec une durée de 3 à 8 semaines.

La toux aiguë est majoritairement représentée par les infections aiguës des voies aériennes d'origine virale (8). On regroupe sous ce terme les infections des voies aériennes supérieures, avec en chef de file, la rhino-pharyngite (rhume), et les infections des voies aériennes inférieures comme la bronchite, le *distinguo* n'étant pas toujours évident cliniquement (9).

La toux est d'ailleurs le symptôme le plus fréquent au cours du rhume (10). D'après une étude d'Eccles et al., elle persiste durant 1 jour à 4 semaines après la disparition des autres symptômes dans presque 70% des cas (11).

Parmi les autres étiologies de toux aiguë, il ne faut pas méconnaître les exacerbations de pathologies bronchiques chroniques (asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), dilatations des bronches) qui sont à l'origine d'une toux aiguë voire subaiguë.

Concernant la toux chronique, les étiologies les plus fréquentes sont : le syndrome de toux des voies aériennes supérieures dû à des pathologies rhino-sinusiennes (12), l'asthme, la BPCO, le reflux gastro-oesophagien, la toux d'origine médicamenteuse et la bronchite à éosinophiles non asthmatiforme. (13)

Le diagnostic étiologique de la toux s'appuie sur une approche basée selon sa durée, d'après les recommandations de la CHEST en 2006, réévaluées en 2017 (14). Cette démarche est essentielle dans la prise en charge thérapeutique, car le diagnostic permettra la mise en place d'un traitement spécifique, lorsque cela est possible.

Parfois, la toux reste sans cause clairement établie et fait alors figure de « symptôme diagnostique » (2).

2. Les corticoïdes per os (CPO)

a) Présentation

Issus de la famille des glucocorticoïdes, les corticoïdes sont principalement utilisés en thérapeutique pour leurs effets : anti-inflammatoire, immunosuppresseur et anti-allergique (15).

Les corticoïdes disponibles en France sous forme orale sont : betaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone et prednisone.

L'activité anti-inflammatoire et la demi-vie varient selon les molécules. (cf. Tableau 1)

| Denomination Commune Internationale | Nom commercial forme PO | Activité anti- inflammatoire | Equivalence de dose | Demi- vie |
|--|----------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------|
| Cortisol (*) | Hydrocortisone | 1 | 20mg | 8-12h |
| Prednisone | Cortancyl | 4 | 5mg | 18-36h |
| Prednisolone | Solupred | 4 | 5mg | 18-36h |
| Méthylprednisolone | Médrol | 5 | 4mg | 18-36h |
| Betaméthasone | Celestene | 25 | 0,75mg | 36-54h |
| Dexaméthasone | Dectancyl | 25 | 0,75mg | 36-54h |

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacologiques et équivalence des corticoïdes per os
(* cortisol = hormone naturelle de référence)

b) Autorisation de mise sur le marché (AMM) des corticoïdes per os

En France, un médicament a besoin d'obtenir une AMM attribuée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) au niveau national, ou par l'European Medicine Agency (EMA) au niveau européen, pour être commercialisé.

L'AMM est octroyée sur la base de données de qualité pharmaceutique et si le rapport bénéfice/risque est jugé favorable dans l'indication revendiquée.

Elle est dans un premier temps valide durant 5 ans, puis réévaluée avant d'être prolongée sur le long terme. L'objectif est d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments commercialisés. (16)(17)

D'après un rapport de l'ANSM paru en 2014, le marché du médicament en officine représente 20,6 Milliards € en France, et on peut noter que la prednisolone pointe à la 22^{ème} place des ventes en terme de quantité.

Les indications de la corticothérapie orale sont vastes et touchent les divers appareils du corps humain.

D'après les rapports de la Haute Autorité de Santé (HAS), les corticoïdes per os ont obtenu l'AMM chez l'adulte pour les pathologies ORL et respiratoires suivantes :

- certaines otites séreuses
- rhino-sinusites aiguës
- sinusites chroniques avec polypose nasale
- rhinites allergiques saisonnières, en cure courte
- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses; exacerbations d'asthme
- laryngite aiguë striduleuse chez l'enfant
- broncho-pneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif
- Des maladies moins fréquentes telles que la sarcoïdose, les fibroses pulmonaires et les pneumopathies interstitielles diffuses

Si comme on peut le constater les CPO ont obtenu une AMM pour plusieurs pathologies responsables de la toux, notamment l'asthme, cela ne laisse en rien présager d'un effet antitussif. Or, dans la pratique, il est fréquent que les CPO soient prescrits hors AMM, notamment dans la prise en charge de la toux.

En effet, une fois l'AMM obtenue, le médicament est disponible en officine, et la responsabilité de la prescription est alors à la charge du médecin. Dans ces conditions, il est possible que les prescriptions s'écartent des indications établies. D'après un rapport des Académies de Médecine et de Pharmacie publié en 2018, elles représenteraient environ 20% des prescriptions.

Une étude rétrospective de 1997 à 2003 sur la prescription de corticothérapie courte par les médecins généralistes français relate d'ailleurs « d'une faible concordance avec les recommandations » (18). De même, une étude observationnelle datant de 2016 fait état de 18,5% de prescriptions hors AMM. L'analyse de ces prescriptions a permis d'observer que la prednisolone fait partie du top 10 des médicaments prescrits hors AMM, avec pour principale indication la toux (19).

On peut également citer une autre étude qui renforce l'idée d'un usage répandu des corticoïdes dans la toux, cette fois sans préjuger d'une prescription hors AMM : l'analyse de 65 prescriptions de médecins généralistes de Seine-Saint-Denis dans la prise en charge thérapeutique de la toux aiguë et subaiguë d'origine infectieuse a retrouvé que les CPO représentaient la 3ème classe de médicaments la plus prescrite, avec une prescription dans près d'une consultation sur 4. (20)

3. Motivations de prescription des corticoïdes per os dans la toux

La prescription d'un médicament est un événement qui se joue entre le médecin et le patient. Le patient vient consulter, apportant une problématique, qu'il soumet au médecin. Le médecin essaie alors d'y répondre avec son savoir-faire médical, son expérience et son expertise scientifique. Il a un rôle d'informateur et de conseiller, le tout pour aboutir à une « décision médicale partagée ».

Comme nous l'avons vu, le vécu pénible de la toux explique le recours fréquent des patients à une consultation médicale. Une étude sur l'analyse des consultations pour la toux en médecine générale (21) nous indique que dans 39% des cas, les patients consultent entre le 1^{er} et le 3^e jour des symptômes. A propos des attentes de cette consultation, 67% des patients déclaraient une attente « très importante à importante » de prescription médicamenteuse. A noter toutefois, que 73% avaient aussi une attente « très importante à importante » de réassurance.

Une large gamme de médicaments antitussifs est disponible sur le marché, cependant aucun ne fait véritablement consensus (22). Le recours aux CPO est une alternative qui s'appuie essentiellement sur une attitude empirique. D'expérience, les médecins relatent une « amélioration rapide » avec les CPO, dans un travail de thèse mené par Jordan BIBAS en 2017 sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes (23). Une autre thèse sur les représentations et déterminants de prescription de la corticothérapie orale de courte durée chez les médecins généralistes marseillais (24), retrouve également cette notion d'efficacité avec pour avantage, sa facilité d'usage, en prise unique.

Enfin, il semblerait que la volonté des patients participe aussi à l'aboutissement de cette prescription. Toujours dans la thèse de J.BIBAS, les médecins évoquent une « pression des patients » ayant « souvenir d'une expérience passée satisfaisante » avec les CPO.

D'un point de vue purement médical, l'hypothèse d'un effet antitussif des CPO dans la toux peut s'expliquer par la recherche de son effet anti inflammatoire sur les voies aériennes. En effet, que ce soit dans la toux aiguë ou la toux chronique, l'inflammation est présente et seule la localisation varie : nez, sinus, larynx, voies aériennes basses, ou encore œsophage. (25)

La plupart du temps, les CPO sont utilisés en cure courte (< 10 jours) par les médecins généralistes, afin de prévenir d'éventuels effets indésirables rencontrés généralement lors d'une corticothérapie au long cours (24).

De manière plus large, la corticothérapie reste donc répandue et soumise à une prescription empirique devant le manque de données scientifiques. (26)

4. Objectifs de l'étude

Au vu des éléments soulevés concernant la prescription hors AMM des corticoïdes per os dans la toux, en vertu du principe médical « *primum non nocere* », et selon le concept de « balance bénéfique/risque » utile lors de toute prescription médicamenteuse, il est pertinent de se poser la question de l'efficacité des corticoïdes per os par rapport au placebo. Cela l'est d'autant plus que l'existence d'un effet placebo dans le soulagement de la toux est aujourd'hui démontré (27).

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'efficacité des corticoïdes per os versus placebo dans la prise en charge de la toux, en soins primaires, chez l'adulte et chez l'enfant, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Ce travail complète 3 autres revues systématiques de la littérature concernant les sirops codéinés (28), les anti-histaminiques (29) et les traitements anti-tussifs non codéinés non-antihistaminiques (parution à venir).

II. MATERIEL ET METHODES

1. Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue systématique de la littérature a été enregistré le 2 Octobre 2020 sur la plateforme OSF : <https://osf.io/4vbj9>

Nous avons suivi les recommandations PRISMA pour la rédaction de cette revue systématique de la littérature (30).

2. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des études pour cette revue systématique de la littérature ont été les suivants :

- Essais cliniques randomisés ;
- Comparaison des CPO versus placebo, à savoir : betaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone et prednisone;
- Evaluation de l'efficacité des CPO versus placebo dans la toux, toute étiologie confondue, chez l'enfant et l'adulte, sans limitation d'âge
- En soins primaires
- Rédaction en anglais ou en français.

Il n'y a pas eu de restriction quant à la durée du traitement, la posologie ou l'année de publication de l'étude.

Le critère étudié était la toux en soins primaires. Les études sélectionnées concernent donc des patients vus en ambulatoire ou de passage aux urgences. Les études concernant les toux provoquées par inhalation d'acide citrique ou de capsaïcine n'ont pas été retenues.

3. Sources d'information

La recherche des études éligibles a été menée dans les principales bases de données bibliographiques médicales en accès libre :

- Medline (PubMed) ;
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ;
- ClinicalTrials.gov.
- Embase

Les études absentes des bases de données choisies, mais présentes dans les méta-analyses issues de la recherche systématique, et satisfaisant les critères d'éligibilité ont été incluses.

La recherche bibliographique s'est déroulée jusqu'au 31 Octobre 2020.

4. Recherche

Les mots clefs ont été choisis après une recherche sur la base de termes MeSH.

L'équation de recherche utilisée est :

((glucocorticoid) OR (betamethasone) OR (dexamethasone) OR (methylprednisolone) OR (prednisolone) OR (prednisone)) AND (cough) AND (randomized controlled trials)

5. Sélection des études

Le résultat de la recherche bibliographique a été téléchargé sur le logiciel ZOTERO®. A partir du logiciel, les doublons ont pu être identifiés et éliminés.

Deux chercheurs (FC et CP) ont passé en revue tous les titres et résumés des études pour identifier celles qui seraient potentiellement éligibles. Pour conclure à leur réelle éligibilité, les textes intégraux de ces études ont été récupérés et analysés par les mêmes chercheurs. En cas de désaccord, un troisième intervenant était sollicité (RB).

Le processus de sélection des études a été résumé à l'aide d'un diagramme de flux selon PRISMA 2020.

6. Extraction de données

Deux chercheurs (FC et CP) ont extrait indépendamment les caractéristiques suivantes de chaque étude :

- Méthode de l'étude ;
- Participants : critères d'inclusion et d'exclusion, nombre de patients inclus dans l'étude, nombre de patients inclus dans l'analyse pour l'efficacité, nombre de patients ayant complété l'étude ;
- Intervention: caractéristiques du CPO utilisé (forme, posologie), présence ou non d'une phase de « Wash-out », autorisation ou non de prise de traitement concomitant ;
- Critères de jugement (CDJ) : principaux et secondaires, et méthode d'évaluation de la toux
- Résultats de l'étude

7. Risque de biais et risque lié à la multiplicité des tests statistiques et de l'erreur de type I des études

La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide de l'outil « Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials » (RoB2) (31) par deux chercheurs (FC et CP). En cas de désaccord, le troisième chercheur (RB) était sollicité.

Cinq domaines de biais ont été analysés :

- Biais émergent du processus de randomisation ;
- Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues ;
- Biais dû à des données finales manquantes ;
- Biais dû à la mesure du critère de jugement ;
- Biais dans la sélection des résultats rapportés.

Pour chaque domaine, le risque de biais a été noté comme « low risk » (risque faible), « some concerns » (quelques inquiétudes) ou « high risk » (risque important). Une étude a été définie comme étant à faible risque de biais si tous les domaines étaient à « low risk », ou à haut risque de biais si au moins un domaine était à « high risk » ou si plusieurs domaines étaient à « some concerns ». Dans les autres cas, le risque de biais de l'étude a été classé en « quelques inquiétudes ».

Nous avons jugé que nous manquions d'information s'il n'était pas décrit dans l'article que la randomisation était centralisée, que la délivrance des traitements avait lieu à l'aide de contenants numérotés ou que le packaging des traitements correspondait à des enveloppes numérotées, opaques, et scellées.

Dans cette nouvelle version du ROB, le biais d'attrition (ancienne dénomination) a été scindé en 2 biais : d'une part, le biais « dû à des déviations par rapport aux interventions prévues » et d'autre part, le biais « dû à des données finales manquantes ».

Le premier s'assure que l'analyse soit bien réalisée « en intention de traiter » (ITT), ce qui consiste à analyser les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale, quel que soit le traitement qu'ils aient réellement reçu et quelle que soit leur évolution par rapport à l'étude. L'ITT est la référence.

Cependant, et en considération de la *tool-box* du ROB2, nous avons jugé que le recours à l'intention de traiter modifiée (ITTm), c'est à dire que la randomisation est respectée mais que les patients avec des données manquantes pour le CDJ étudié sont exclus, était approprié.

Le deuxième qui évalue les données manquantes, a quant à lui été jugé à « haut risque » si le nombre de perdus de vue excédait 5% et s'il n'y avait pas de preuve que le résultat n'était pas biaisé par le manque de données.

Concernant le biais de « mesure du critère de jugement », nous avons jugé comme appropriée l'échelle visuelle analogique pour mesure de la toux (32), en cas d'auto-évaluation par le patient ou d'hétéro-évaluation par les parents. Sur la base de ce raisonnement, les échelles de Likert ont également été jugées comme appropriées. En cas de score composite, c'est à dire si la toux était évaluée parmi d'autres critères, ou en cas de score côtant l'ensemble des symptômes, la méthode de mesure a été jugée comme inappropriée, et relevant de « quelques inquiétudes » par manque de spécificité.

En complément, pour les études présentant des critères de jugement principaux multiples, des méthodes de contrôle de la multiplicité des tests statistiques permettant le contrôle de l'inflation du risque alpha global étaient recherchées (Analyse séquentielle hiérarchique, Méthode de Bonferroni, etc..). Dans le cas où il n'existait pas de méthode d'ajustement, l'étude était considérée comme exploratoire et non concluante (même dans le cas d'une différence statistique trouvée) du fait d'un risque élevé de faux positif lié à la multiplicité des tests statistiques.

8. Quantification des résultats

Notre critère de jugement principal est le soulagement de la toux. Nous avons décidé a priori que ce critère serait présenté sous forme dichotomique, c'est à dire résolution ou non de la toux.

Nos critères de jugement secondaires fixés a priori étaient :

- Le soulagement de la toux avec une variable continue, soit la sévérité
- la durée de la toux
- la qualité de vie
- les effets indésirables (EI)

Dans chacune des études, la toux n'est évaluée que de manière déclarative, donc subjective. Il n'y a pas d'enregistrement microphonique.

9. Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes étaient prévues a priori selon :

- âge de la population : les enfants et les adultes
- étiologie
- durée de la toux : toux aiguë/subaiguë et toux chronique
- durée du traitement : corticothérapie de courte durée (<10 jours) et corticothérapie de longue durée

10. Synthèse des résultats

Une synthèse qualitative de toutes les études incluses a été réalisée.

Une synthèse quantitative a également été réalisée à l'aide du logiciel Review Manager version 5.4 (RevMan®).

Seules certaines études ont pu être utilisées pour réaliser cette analyse quantitative.

Pour les études où le CDJ était continu (sévérité, durée), nous avons extrait les valeurs de la moyenne (M) et de l'écart-type (SD) après traitement de chaque groupe. A partir de ces données, nous avons calculé la différence de moyenne (MD) ou la différence de moyennes standardisée (SMD) et les intervalles de confiance à 95%. La différence de moyenne

standardisée (SMD) a été utilisée pour la sévérité du fait de la diversité des échelles d'évaluation de la toux. La signification statistique était fixée pour un risque alpha à 0,05.

Pour les études où le CDJ est présenté sous forme dichotomique (résolution ou non de la toux), nous avons extrait la valeur de l'événement étudié par rapport à la population globale, après traitement de chaque groupe. A partir de ces données, nous avons calculé le risque relatif (RR) et les intervalles de confiance à 95%. La signification statistique était fixée pour un risque alpha à 0,05.

L'hétérogénéité des résultats des différents essais cliniques randomisés a été évaluée par un calcul du Chi² (I²). Elle était considérée comme forte si I² était supérieur ou égal à 50%. Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des études, l'analyse statistique a été réalisée avec un modèle d'effet aléatoire.

A noter que pour certaines études, nous ne disposons pas des écarts-types concernant la durée de la toux nécessaires à la réalisation de la méta-analyse sur le logiciel RevMan® ; les résultats étaient rendus sous formes d'autres données statistiques (interquartile range). A l'aide du Cochrane Handbook (33), des articles *Wan 2014* (34) et *Luo 2020* (35), nous avons pu déterminer une approximation de la moyenne (M) et de l'écart type (SD) manquants à partir de la médiane et de l'écart interquartile selon la formule suivante : $SD \approx IQR/1.35$ et $M = (Q1 + med + Q3)/3$.

Des méta-analyses exploratoires ont été réalisées en utilisant les données des ECR, quel que soit leur risque de biais global.

Puis, quand cela était possible, des méta-analyses ont été réalisées en intégrant uniquement les ECR à faible risque de biais. Parmi ces essais, nous avons recherché l'existence d'un ECR « concluant », selon la méthode REB (36).

Un ECR « concluant » doit remplir les conditions suivantes :

- être de haute qualité globale (à faible risque de biais)
- être un « ECR de confirmation », c'est à dire un essai ayant pré-spécifié les critères de jugement principaux avec prise en compte de la multiplicité des tests statistiques et du risque d'inflation du risque alpha, dont les résultats sont statistiquement significatifs pour les CDJ en question.

11. Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve

Le niveau de preuve de cette revue systématique de la littérature a donc été apprécié selon la méthode REB qui comprend quatre niveaux (preuve solide, preuve à confirmer, résultats à confirmer, absence de preuve).

Cette méthode prend en compte l'existence d'essais concluants, le résultat des méta-analyses d'ECR uniquement à faible risque de biais, l'hétérogénéité des résultats et le risque de biais de publication (funnel plot et analyse des registres de protocoles d'études).

Le niveau de preuve a également été estimé selon la méthode GRADE (37) qui comporte quatre niveaux (haute qualité, qualité moyenne, qualité faible, qualité très faible). Cette méthode se base sur l'analyse de cinq domaines :

- Le risque de biais des études
- L'hétérogénéité des résultats (*inconsistency*)
- Le caractère indirect des données scientifiques (*indirectness*)
- L'imprécision des données
- Le biais de publication (funnel plot)

III. RESULTATS

1. Sélection des études

Le diagramme de flux résumant le processus de sélection des études est présenté en Figure 1 (cf. infra).

La recherche bibliographique dans les quatre bases de données (Medline-PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE et ClinicalTrials.gov) a permis de repérer 1040 études. 61 études ont été trouvées via des méta-analyses COCHRANE. Après suppression des doublons, il restait 890 résultats.

Parmi ces 890 études, 41 documents ont été recherchés dans leur intégralité :

- 2 non pu être récupérés : l'un était une présentation de poster (38), l'autre une étude en cours (39)
- 5 documents n'étaient pas des ECR
- 13 ECR n'évaluaient pas la toux, et 1 la toux rauque seulement (40)
- 5 n'étaient pas en soins primaires

- 2 avaient recours à une voie injectable
- 2 n'évaluaient pas les CPO contre un placebo

Au total, 11 articles ont été inclus dans l'analyse qualitative. 6 articles ont pu être utilisés pour l'analyse quantitative de l'évaluation de la toux.

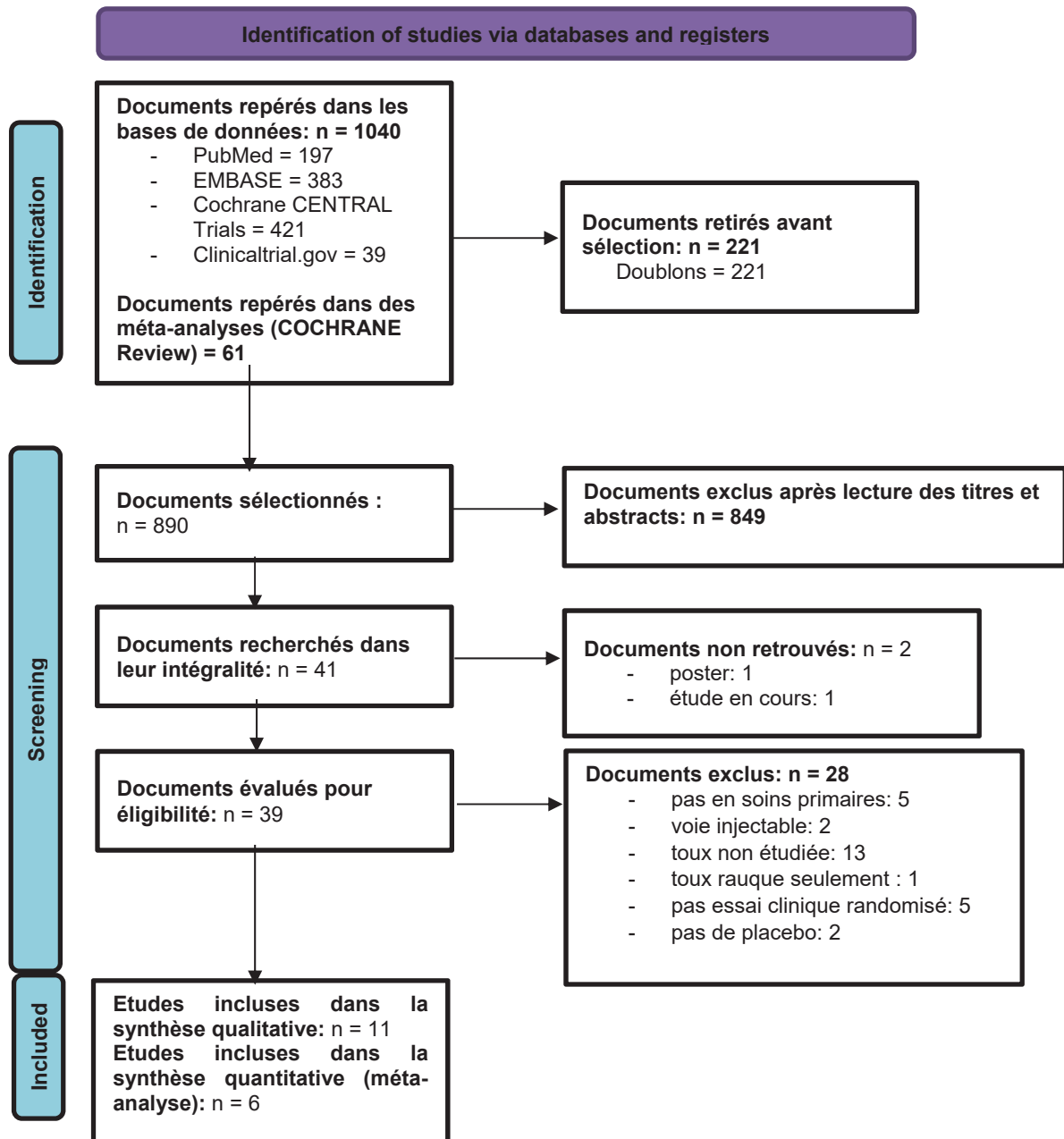


Figure 1. Flow-chart

2. Caractéristiques des études sélectionnées

L'ensemble de ces études sont des essais cliniques randomisés, contre placebo. Deux (41,42) ont un design en cross over, les autres (43–51) sont en groupes parallèles.

Pour chacune des études, nous précisons le risque de biais global ainsi le caractère exploratoire ou confirmatoire des résultats portant sur la toux.

Un critère est dit « confirmatoire » s'il s'agit d'un critère de jugement principal avec prise en compte de l'inflation du risque alpha.

Sont disponibles en annexe 1, des tableaux décrivant précisément les 11 études incluses (design, population étudiée, critères de jugement).

a) Prednisolone

Parmi les études sélectionnées, 9 évaluent la prednisolone.

Webb 1986 (43) étudie l'intérêt d'un traitement par prednisolone à la dose de 2mg/kg/j pendant 5 jours, chez des nourrissons de 0 à 18 mois, présentant un épisode de respiration sifflante non sévère, au moins pour la troisième fois, donc asthmatiques.

Cette étude monocentrique est composée de 38 nourrissons, de 10 mois d'âge moyen. Une évaluation en groupe parallèles a d'abord été menée, puis en l'absence d'amélioration à J7, recours à un cross over pour 18 patients ; soit au total, 29 patients dans le groupe prednisolone et 27 dans le groupe placebo.

La poursuite des bronchodilatateurs ou des antibiotiques était autorisée si déjà débutée.

Les CDJ ne sont pas clairement définis ni hiérarchisés et le risque alpha non précisé : comparaison des scores de symptômes à J1, J3, J5 et J7 ; comparaison du nombre d'améliorations et dégradations sur intervalle J1-J3, J1-J5, J1-J7 ; comparaison des différences de scores sur intervalle J1-J3, J1-J5, J1-J7 et comparaison des avis positifs des parents sur le traitement à l'issue de celui-ci. **Nous considérons donc les résultats de cette étude comme exploratoires.**

Les parents ont évalué la sévérité de chaque symptôme (toux, respiration sifflante et essoufflement) de jour et de nuit à J1, J3, J5 et J7. Chaque symptôme est coté de 0 à 3 ; donc, au final on obtient un score composite total de 0 à 18.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à **haut risque de biais.**

Deshpande 1986 (44) est une étude monocentrique qui évalue l'intérêt d'un traitement par prednisolone à dose dégressive sur 3 jours (2mg/kg le jour de leur présentation/J1, 1mg/kg le lendemain/J2 et 0,5mg/kg le 3^e jour/J3) chez 50 enfants vus aux urgences présentant une crise d'asthme, ne nécessitant pas une hospitalisation. La valeur du peak flow au moment de l'exacerbation devait être comprise entre 15 et 80% de la valeur du peak flow de la meilleure valeur personnelle. L'âge moyen est de 10ans et demi.

Dans cette étude en groupes parallèles, tous ont reçu un aérosol de salbutamol à leur présentation avec poursuite toutes les 4 heures, jusqu'à la fin du traitement.

Deux critères sont étudiés sans qu'ils soient clairement définis ni hiérarchisés : comparaison en pourcentage du peak flow au 2^e et 3^e jour (matin et soir) par rapport au jour de présentation et comparaison de la différence du score (de 0 à 12) des symptômes (toux et respiration sifflante) entre J0 et J3. **Le risque alpha est fixé à 0.01, sans prise en compte de la multiplicité des tests. Les résultats sont donc considérés comme exploratoires.**

Il s'agit d'un score composite de symptômes (toux et respiration sifflante) : chaque symptôme était noté de 0 à 3, avec évaluation jour et nuit, soit un score total possible de 12.

L'évaluation du score était faite rétrospectivement par les parents à J1 et J4 (jour de visite).

D'après le RoB2, cette étude a été jugée **à haut risque de biais**.

Jartti 2014 (45) est une étude monocentrique en groupes parallèles, conduite sur 12 mois, sur 79 nourrissons de 3 à 23 mois, vus aux urgences pour un premier épisode de bronchiolite de sévérité modérée ou grave, rhinovirus-induite. Elle s'intéresse aux effets à court et long terme d'un traitement par prednisolone durant 3 jours. Une première dose à 2mg/kg/j est donnée à J0 (présentation), puis répartie en 2 prises à J1-2-3.

Parmi les nourrissons inclus, 61 ont été hospitalisés (80%). La randomisation a été effectuée en tenant compte des patients hospitalisés ou ambulatoires : respectivement, 29 dans le groupe prednisolone et 31 dans le groupe placebo, et 7 dans le groupe prednisolone et 9 dans le groupe placebo. Du fait d'une part de patients ambulatoires, nous avons décidé d'inclure cette étude. Il est important de noter qu'il existe un délai entre l'entrée aux urgences et le début du traitement en raison de l'attente du résultat de la PCR positive pour le rhinovirus, d'environ 48h.

Les CDJ primaires sont le taux d'occurrence d'un nouvel épisode confirmé par un médecin à 2 mois, le nombre d'épisodes de wheezing confirmé par un médecin sur 12 mois, ainsi que la mise en route d'un traitement de fond pour l'asthme à 12 mois, avec un risque alpha de 0.05 sans prise en compte de la multiplicité des tests.

La durée et la sévérité de la toux durant les 2 premières semaines font partie des CDJ secondaires. Les résultats sont donc considérés comme exploratoires. L'enregistrement et l'évaluation des symptômes était faite quotidiennement par les parents pendant 15 jours, avec une échelle de sévérité allant de 1 à 4.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à haut risque de biais.

Oommen 2003 (47) évalue l'intérêt d'une corticothérapie précoce (maximum à 48h du début des symptômes) chez des enfants de 1 à 5 ans, présentant un épisode de respiration sifflante viro-induit (« preschool viral wheeze »). 217 enfants ont été randomisés suite à un précédent passage aux urgences pour un épisode de respiration sifflante, mais seuls ceux ayant déclaré un épisode ultérieurement ont bénéficié du traitement : 70 enfants ont reçu 20mg/j de prednisolone pendant 5 jours, et 83 un placebo.

Un traitement par salbutamol toutes les 4h était autorisé si nécessaire.

L'asthme n'était pas un critère d'exclusion ; parmi les patients analysés, 31% des enfants dans le groupe prednisolone et 36% dans le groupe placebo avait un diagnostic d'asthme.

À noter, qu'une prise de sang était réalisée avant randomisation afin de stratifier la population selon la numération des éosinophiles sanguins (taux faible ou élevé). L'objectif était de mener une analyse soulevant l'hypothèse que le taux de réponse à la corticothérapie pouvait être lié au taux sanguin d'éosinophiles.

Les parents ont évalué de manière globale la sévérité des symptômes diurnes (toux, respiration sifflante, dyspnée, et limitation des activités) et nocturnes (toux, respiration sifflante et sommeil perturbé) pendant 7 jours, avec un score de 0 à 3.

Les CDJ principaux sont la moyenne sur 7 jours des scores de sévérité (de 0 à 3) des symptômes DIURNES d'une part, et les symptômes NOCTURNES d'autre part, avec un risque alpha fixé à 0.05, sans prise en compte de la multiplicité des tests. Les résultats sont donc exploratoires.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à haut risque de biais.

Hay 2017 (49) est une étude anglaise évaluant l'efficacité de 5 jours de prednisolone à 40mg/j versus placebo dans les infections aiguës des voies respiratoires basses chez l'adulte, non asthmatique.

Cette étude multicentrique, en groupes parallèles compte 401 patients : 199 dans le groupe prednisolone et 202 dans le groupe placebo.

Les 2 CDJ principaux sont :

- la durée d'une toux évaluée comme "modérément pénible (3) à insupportable (6)" sur 28j
- moyenne des scores des symptômes (toux, crachats, essoufflement, troubles du sommeil, sensation de mal être général, perturbations des activités) de J2 à J4

Les auteurs tiennent compte du risque lié à la multiplicité des tests, et le risque alpha est fixé à 0.05 pour le premier CDJ principal et à 0.001 pour le deuxième. Les résultats de ces critères sont donc confirmatoires.

Les patients ont procédé à l'auto évaluation de leurs symptômes, au moyen d'une échelle de Likert allant de 0 à 6, via un journal de symptômes rempli quotidiennement.

Parmi les CDJ secondaires on retrouve la durée et la sévérité de chaque symptôme, dont la toux, sur 28 jours ainsi que la durée de toute toux confondue sur 56 jours.

A noter que des analyses exploratoires ont été menées à J7 (résolution de toute toux confondue et toux modérément pénible à insupportable), estimé comme point d'intérêt pour les médecins et les patients en raison du bénéfice espéré à ce terme.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée **à faible risque de biais.**

Venekamp 2012 (50) est un essai évaluant l'efficacité de la prednisolone à la dose de 30mg/j pendant 7 jours, en monothérapie, chez des adultes ayant un diagnostic clinique de rhino-sinusite aiguë non compliquée. Cette étude multicentrique, en groupes parallèles, compte 185 patients : 93 dans le groupe prednisolone et 92 dans le groupe placebo.

Le CDJ principal est la proportion de patients avec résolution (score = 0 ou 1) de la douleur/pression faciale à J7.

La durée de la toux et la résolution de la toux à J7 font partie des critères de jugement secondaires. **Les résultats sur la toux sont donc considérés comme exploratoires.**

Les patients ont évalué la sévérité de chaque symptôme (douleur faciale, congestion nasale, jetage postérieur, écoulement nasal, toux), quotidiennement, pendant 14 jours, au moyen d'une échelle de Likert de 0 à 5.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à **faible risque de biais.**

Kirtsreesakul 2012 (51) est une étude monocentrique, en groupes parallèles, qui s'intéresse à l'utilisation de la prednisolone en cas de polyposse nasale chez l'adulte. Dans cet essai, la randomisation était de 3:2. 69 patients ont reçu 50mg/j de prednisolone pendant 14 jours, et 48 un placebo, puis tous ont reçu une cure de mométasone furoate en topique intrasal pendant 10 semaines.

Les CDJ ne sont pas clairement définis ni hiérarchisés ; le risque alpha est fixé à 0.05 pour l'ensemble des CDJ, sans prise en compte de la multiplicité des tests. Les résultats de cette étude seront donc considérés comme exploratoires. Parmi les critères étudiés, on retrouve le peak expiratory flow index (PEFI), un score d'évaluation de la taille des polypes (TNPS) et le score de sévérité individuelle de chaque symptôme, dont la toux. L'ensemble de ces critères est évalué lors des visites à S2, S7 et S12. Chaque symptôme est coté au moyen d'une échelle de Likert de 0 à 6 par les patients ; le TNPS est évalué par endoscopie. D'après le RoB2, cette étude a été jugée à haut risque de biais.

Enfin, 2 études s'intéressent à l'intérêt d'une corticothérapie orale dans la prise en charge de la BPCO chez l'adulte. Elles présentent un design similaire, en cross-over avec un effectif limité.

La première **Nishimura 2000** (42) évalue l'effet d'une cure de 2 semaines de prednisolone à 30mg/j versus placebo chez des adultes atteints de BPCO stable, avec poursuite de leur traitement de fond par beclométhasone dipropionate 1600ug/j, salbutamol et ipratropium. Le VEMS moyen de la population était d'environ 34%, soit une BPCO sévère, stade 3.

Il s'agit d'une étude de 24 patients, avec une période de wash out d'une semaine ; à l'issue de cette semaine de wash-out, soit à 3 semaines du début du traitement une visite a lieu.

Les CDJ ne sont pas clairement définis ni hiérarchisés ; le risque alpha est fixé à 0.05 pour l'ensemble des CDJ, sans prise en compte de la multiplicité des tests. Les résultats de cette étude seront donc considérés comme exploratoires. Les critères étudiés sont les suivants : mesures spirométriques (FEV1 (l), FEV1 (%pred), FVC (%pred)) lors de la visite, moyenne du PEF journalier sur les 7 jours de wash out avant et après bronchodilatateurs, score moyen (de 0 à 6) de sévérité de chaque symptôme (dyspnée, toux, sifflement, crachat, activité) sur les 7 jours de wash out, score de chaque critère du Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ : dyspnée, fatigue, émotion, maîtrise de la maladie) lors de la visite, mesures biologiques de plusieurs critères (éosinophiles, glucose, ostéocalcine) lors de la visite.

L'évaluation des symptômes est journalière, faite par les patients, au moyen d'une échelle de Likert de 0 à 6.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à haut risque de biais.

La seconde **Brightling 2000** (41) évalue la prednisolone à même posologie et durée, avec poursuite des B2LA et du salbutamol à la demande mais pas des corticoïdes inhalés, chez 67 patients BPCO, également stable et de stade 3 ; le VEMS moyen est d'environ 40%. En revanche, la période de wash out est différente, égale à 4 semaines.

Dans cette étude, une stratification de la population en 3 sous groupes selon le nombre d'éosinophiles dans les crachats a été réalisée afin de tester l'hypothèse selon laquelle la réponse à la prednisolone est corrélée positivement au taux d'éosinophiles. Il s'agit de l'objectif principal de l'étude, **les résultats concernant l'efficacité du traitement sont donc considérés comme exploratoires.**

Les CDJ principaux sont le FEV1 post-BD, le score total CRQ et le test de la navette, tous à la fin de la période de traitement. Pour cela, une visite a lieu le jour même de la fin du traitement.

Le score de sévérité de la toux à la fin du traitement est un des CDJ secondaires. La sévérité de la toux a été évaluée au moyen d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100mm, lors de la visite, par les patients.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à haut risque de biais.

b) Methylprednisolone (MP)

Une seule étude **Ozturk 2011** (48) évalue la méthylprednisolone. Il s'agit d'une étude multicentrique, en groupes parallèles, de faible effectif (N = 48) : 24 dans le groupe MP et 24 dans le groupe placebo. La MP est évaluée en traitement adjuvant d'une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique orale pendant 30 jours, chez des enfants ayant une sinusite chronique, sans polyposose nasale, avec anomalies au TDM. La MP est utilisée pendant 15 jours : 1mg/kg/j pendant 10 jours, puis décroissance sur les 5 derniers jours (0,75mg/kg/j J11-J12, 0,5mg/kg/j à J13-J14, 0,25mg/kg/j à J15).

Les CDJ principaux sont la différence du score total (de 0 à 60) de sévérité des 6 symptômes (écoulement nasal, obstruction nasale, jetage postérieur, halitose, céphalées/douleur faciale, toux) entre J0 et J30 et la différence du score TDM entre J0 et J30. Chaque symptôme, dont la toux, est évalué au moyen d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10, par le patient ou les parents. La différence du score de chaque symptôme, dont la toux, entre J0 et J30 fait partie des CDJ secondaires.

Le risque alpha est fixé à 0.05 pour l'ensemble des CDJ, sans prise en compte de la multiplicité des tests. Les résultats de l'étude sont donc considérés comme exploratoires.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à haut risque de biais.

c) Dexaméthasone (DXM)

Une seule étude **Plint 2009** (46) évalue la DXM. Il s'agit d'une étude multicentrique, en groupes parallèles. La population étudiée (N= 800) sont des nourrissons de 6 semaines à 12 mois, atteints de bronchiolite de stade modéré, vus aux urgences.

Il existe 4 groupes d'intervention :

- adrénaline nébulisée + dexaméthasone (DXM) orale (1) (n = 200)
- adrénaline nébulisée + placebo oral (2) (n= 199)
- placebo nébulisé + DXM orale (3) (n=200)
- placebo nébulisé + placebo oral (4) (n= 201)

La séquence médicamenteuse était la suivante : premier aérosol d'adrénaline, suivi d'une prise de DXM à 1mg/kg, puis second aérosol à 30 minutes d'intervalle du premier, et ensuite prise journalière de DXM à 0,6mg/kg pendant 5 jours.

La durée moyenne de passage aux urgences tout groupe confondu était de 5 heures ; en raison d'une sortie rapide en ambulatoire, nous avons décidé de retenir cette étude.

Les CDJ principaux sont le taux d'hospitalisation le jour de la présentation, à J7 et à J22 avec un risque alpha fixé à 0,05 sans prise en compte de la multiplicité des tests.

Parmi les critères de jugement secondaires, on retrouve la durée et la sévérité de la toux.

Les résultats sur la toux sont donc exploratoires.

Le recueil des informations a été fait via un appel téléphonique par un IDE journalier la première semaine, puis tous les 2 jours jusqu'à J14, puis tous les 3 jours jusqu'à J22.

D'après le RoB2, cette étude a été jugée à **faible risque de biais.**

d) Betaméthasone

Il n'y a pas d'étude incluse concernant cette molécule.

e) Prednisone

Il n'y a pas d'étude incluse concernant cette molécule.

3. Risques de biais relatifs aux études

Au total, selon le RoB2, trois études (46,49,50) sont à faible risque de biais, une (51) à risque intermédiaire et sept (41–45,47,48) à haut risque de biais.

Pour chacune des études, un tableau avec une justification pour chaque domaine de biais est disponible en annexe 2.

a) Etudes en groupes parallèles

| Unique ID | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall | |
|--------------------|----|----|----|----|----|---------|---|
| Ozturk 2011 | + | - | - | + | + | - | + |
| Hay 2017 | + | + | + | + | + | + | ! |
| Kirtsreesakul 2012 | + | + | + | + | ! | ! | - |
| Venekamp 2012 | + | + | + | + | + | + | |
| Jartti 2014 | + | + | - | + | + | - | D1 Randomisation process |
| Plint 2009 | + | + | + | + | + | + | D2 Deviations from the intended interventions |
| Oomen 2003 | + | - | - | - | + | - | D3 Missing outcome data |
| Webb 1986 | ! | - | + | - | ! | - | D4 Measurement of the outcome |
| Deshpande 1986 | - | + | - | - | ! | - | D5 Selection of the reported result |

Figure 2. Evaluation des différents biais pour chaque étude incluse en groupes parallèles

2 études *Webb 1986* (43) et *Deshpande 1986* (44) ne précisait pas leur méthode de randomisation, c'est pourquoi nous ne leur avons pas attribué un risque de biais « faible ». Le risque a même été jugé « élevé » dans pour *Deshpande 1986* (44), car le code d'allocation des traitements a été révélée avant la fin de l'inclusion du nombre de patients prévus initialement.

Les autres études présentent un risque de biais lié au processus de randomisation « faible ». En effet, la méthode de randomisation est aléatoire et bien détaillée. Seule *Kirtsreesakul 2012* (51) fournit une méthode de randomisation un peu moins détaillée, cependant en raison d'une conservation des séquences d'allocation de traitement sous scellés, et de groupes comparables, le risque a été estimé comme « faible ».

3 études *Ozturk 2011* (48), *Oommen 2003* (47) et *Webb 1986* (43) ne respectent pas le principe de l'analyse en intention de traiter. Pour cette raison, le risque de biais lié aux

déviations par rapport à l'intervention prévue a été jugé « élevé ». Seule une étude, *Deshpande 1986* (44) est en intention de traiter classique, les autres sont en ITT modifiée.

Concernant le biais lié aux données manquantes, 6 études *Ozturk 2011* (48), *Hay 2017* (49), *Venekamp 2012* (50), *Jartti 2014* (45), *Oommen 2003* (47) et *Deshpande 1986* (44) présentent un nombre de perdus de vue supérieur à 5% justifiant un risque de biais « élevé » ; si inférieur à 5%, le risque a été estimé comme « faible ».

Etant donné que des analyses de sensibilité ont été menées pour *Hay 2017* (49) et *Venekamp 2012* (50), ne retrouvant pas de différence significative en lien avec les perdus de vue, nous leur avons attribué un risque de biais « faible » conformément au guide du RoB2.

A propos du biais concernant la mesure du critère de jugement, en l'occurrence la toux, nous avons attribué un risque de biais « faible » à l'ensemble des études qui étudiaient spécifiquement la toux. La méthode était à chaque fois subjective, soit par auto-évaluation, soit par hétéro-évaluation si l'étude portait sur des enfants. En cas de score non spécifique, c'est à dire, si la toux était côtée parmi un ensemble de symptômes respiratoires, nous avons évalué le risque de biais comme « élevé » ; c'est le cas pour *Webb 1986* (43), *Oommen 2003* (47) et *Deshpande 1986* (44).

Enfin, le biais lié à la sélection des résultats rapportés, a été jugé comme « intermédiaire » pour *Deshpande 1986* (44) , *Webb 1986* (43), et *Kirstreesakul 2012* (46)en raison d'une méthodologie d'étude trop peu fournie et de CDJ non hiérarchisés.

b) Etudes en cross-over

| <u>Unique ID</u> | <u>D1</u> | <u>D5</u> | <u>D2</u> | <u>D3</u> | <u>D4</u> | <u>D5</u> | <u>Overall</u> | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|---|
| Nishimura 2000 | ! | - | - | - | + | ! | - | + |
| Brightling 2000 | + | ! | - | + | + | + | - | ! |
| | | | | | | | | - |

| | |
|----|--|
| D1 | Randomisation process |
| D5 | Bias arising from period and carryover effects |
| D2 | Deviations from the intended interventions |
| D3 | Missing outcome data |
| D4 | Measurement of the outcome |
| D5 | Selection of the reported result |

Figure 2 bis. Evaluation des différents biais pour chaque étude incluse en cross-over

Contrairement aux autres études, *Nishimura 2000* (42) et *Brightling 2000* (41) ont donc un design en cross-over. Pour rappel, elles évaluent toutes deux la prednisolone à même posologie et durée, dans l'indication de la BPCO stade 3, stable.

Le processus de randomisation n'est pas décrit dans l'étude japonaise (42), induisant un risque de biais « intermédiaire ». Celle de Brightling et al., au contraire atteste d'une randomisation par tables de nombre aléatoire justifiant un risque de biais « faible ».

Un biais propre aux études en cross over est le biais lié à l'effet période (A-B vs B-A) et l'effet de report, dû aux effets résiduels des traitements.

Dans les 2 études, des patients sont retirés notamment en raison d'exacerbations. De ce fait, les groupes ne sont plus de taille comparable, et il y a donc un effet période qui s'exerce. Concernant, l'effet de report, la période de « wash out » est d'une semaine pour *Nishimura 2000* (42), contre 4 semaines pour *Brightling 2000* (41); aucun effet n'a été rapporté par les auteurs.

Nous avons attribué un risque « intermédiaire » pour *Brightling 2000* (41), et un risque « élevé » pour *Nishimura 2000* (42) car période de wash out courte.

L'analyse en intention de traiter n'a pu être respectée étant donné les retraits, le risque de biais est donc jugé comme « élevé » pour les 2 études.

Concernant les données manquantes, l'étude *Nishimura 2000* (42) rapporte les résultats de seulement 21 patients sur 24, justifiant un risque de biais « élevé ». Brightling et al. ont décidé de mettre en place une stratégie de remplacement des données manquantes en attribuant un changement net de zéro pour les 8 patients retirés, ainsi le risque a été jugé « faible ».

Le risque de biais pour la mesure du critère de jugement a été jugé « faible » pour les 2 études : score de sévérité subjectif, sur échelle de Likert ou VAS de 0 à 100, évalué par les patients.

Enfin, le biais concernant la sélection des résultats rapportés semble « faible » pour *Brightling 2000* (41), avec respect du protocole a priori. Il a été jugé comme « intermédiaire » pour *Nishimura 2000* (42) car la méthodologie est peu décrite, et les CDJ non hiérarchisés.

c) Risque de biais de l'ensemble des études incluses

La Figure 3 représente l'évaluation de chaque risque de biais de toutes les études incluses sous forme de pourcentages.

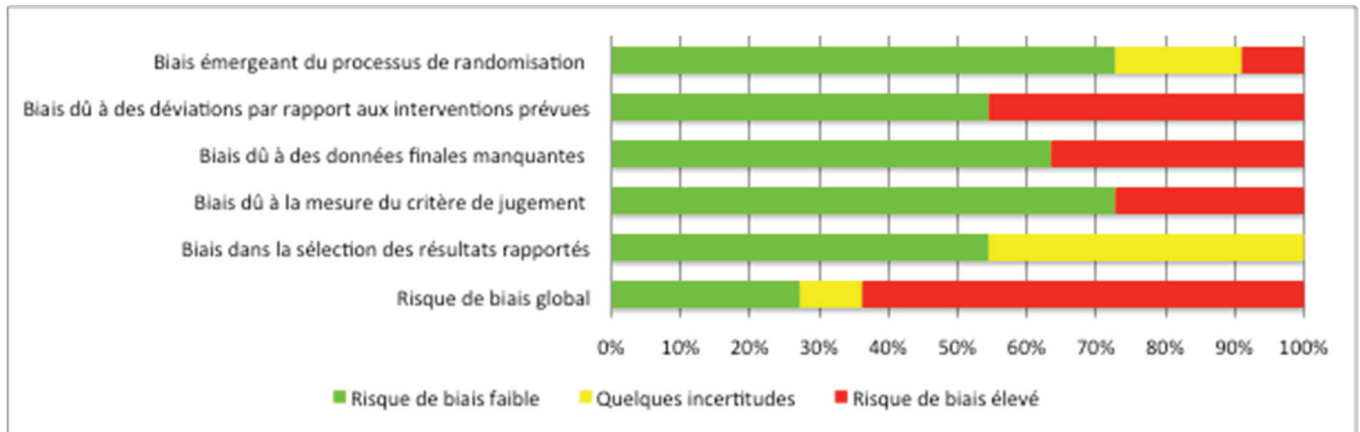


Figure 3. Evaluation de chaque risque de biais de toutes les études incluses

4. Résultats de chaque étude

La majorité des études évalue la prednisolone, les résultats sont donc présentés en sous groupes selon l'âge et la durée de la toux.




Les tableaux ci-dessous résument les résultats des CDJ principaux de chaque étude, ainsi que le résultat sur notre **critère d'intérêt, la toux**.



a) Etudes chez l'enfant

Six ECR inclus (43–48) dans notre analyse étudient l'impact des CPO sur la toux chez l'enfant; cinq (43–47) concernent la toux aiguë, et un seul (48) la toux chronique. La classification de la toux a été déterminée en fonction de l'étiologie.

i. Toux aiguë

Pour l'ensemble de ces études, la toux est évaluée en tant que CDJ de nature exploratoire.

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la prednisolone | Résultat | | | |
|--|---|--|--|--------------|---------|------|
| W e b b 1 9 8 6 | Prednisolone (n= 29) Placebo (n= 27)  | | <i>Patients analysés : pred (29/29) ; placebo (26/27) pour l'ensemble des résultats</i> | | | |
| | | Scores de sévérité des symptômes à J1, J3, J5 et J7 | J | Prednisolone | Placebo | p |
| | | | J1 | 9 | 9,5 | 0.64 |
| | | | J3 | 8 | 9 | |
| | | | J5 | 7 | 5,5 | |
| | | | J7 | 5 | 6 | |
| Nb de changement positif et négatif sur intervalle | J1 - J3 : NS J1- J5: NS J1 – J7: NS | | | | | |
| Différence de score sur intervalle | J1 - J3 : pred (-1) et placebo (+0,5) ; NS J1 - J5 : pred (-2) et placebo (-4) ; NS J1 - J7 : pred (-4) et placebo (-3) ; NS | | | | | |
| Avis positif des parents sur le ttt à l'issue de celui-ci | Prednisolone : 12/29 vs Placebo : 10/27 ; NS | | | | | |
| D e s h p a n d e 1 9 8 6 | N= 50 Prednisolone (n= ?) Placebo (n= ?)  | Comparaison de l'amélioration en pourcentage du peak flow durant le 3e jour (matin/soir) par rapport au jour de présentation | <i>Patients analysés (44/50) : 21 dans groupe pred et 23 placebo pour l'ensemble des résultats</i> | | | |
| | | | <u>Matin</u> Pred : 26% ; placebo 11% ; soit une différence de 15% [5.6 ;24.4] ; p non connu (S) <u>Soir</u> Pred : 43% ; placebo 18% ; soit une différence de 25% [15 ;35] ; p non connu (S) | | | |
| O o m m e n 2 0 0 3 | Prednisolone (n=109) Placebo (n= 108)  | primaire : moyenne des scores de sévérité sur 7 jours des symptômes diurnes | <i>Patients analysés : pred (51/51) ; placebo (69/69)</i> Pred : 0,95 ; Placebo : 0,96 soit différence de -0,01 [-0,22 ; 0,20] ; p non connu (NS) | | | |
| | | primaire: moyenne des scores de sévérité sur 7 jours des symptômes nocturne | <i>Patients analysés : pred (50/51) ; placebo (67/69)</i> Pred : 0,92 ; Placebo : 0,82 soit différence de 0,10 [-0,12 ; 0,32] ; p non connu (NS) | | | |

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la MP ou DXM | Résultat |
|---|---|---|---|
| J a r t i 2 0 1 4 | Prednisolone (n= 39) Placebo (n= 40)  | | <i>Patients analysés : pred (34/39) ; placebo (40/40) pour l'ensemble des résultats</i> |
| | | <u>primaire</u> : taux d'occurrence d'un nouvel épisode confirmé par un médecin à 2 mois | Pred : 12/34 ; Placebo : 18/40 soit HR 0.7 [0.3 ;1.4] et p 0.30 (NS) |
| | | <u>primaire</u> : nombre d'épisodes de wheezing confirmé par un médecin sur 12 mois | Pred : 58 ; placebo : 83 Soit RR 0.9[0.6 ;1.2] et p 0.43 (NS) |
| | | <u>primaire</u> : mise en route d'un traitement de fond pour l'asthme à 12 mois | Pred : 15/34 ; placebo : 20/40 Soit HR 0.8 [0.4 ;1.7] et p 0.63 (NS) |
| | | <u>secondaire</u> : - durée la toux (jours) - moyenne score de sévérité sur les 2 premières semaines | Pred : 6,2 jours ; placebo : 8,9 jours soit une différence de -2,8[4,5 ; -1,0] et p= 0,002 Pas de données numériques sur la sévérité (NS) |
| P l i n t 2 0 0 9 | Adrénaline + DXM (n = 200) – G1 Adrénaline + placebo (n= 199) – G2 Placebo + DXM orale (n=200) – G3 Placebo + placebo (n= 201) – G4  | | <i>Patients analysés : 199/200 G1 ; 198/199 G2 ; 199/200 G3 ; 201/201 G4 pour l'ensemble des résultats</i> |
| | | <u>Primaire</u> : taux d'hospitalisation le jour de la présentation | DXM : 31/200 ; placebo : 36/201 Soit RR 0,85 [0.51–1.43] ; p non connu (NS) |
| | | <u>Primaire</u> : taux d'hospitalisation à J7 | DXM : 51/200 ; placebo : 53/201 Soit RR à 0,96 [0.65–1.42] ; p non connu (NS) |
| | | <u>Primaire</u> : taux d'hospitalisation à J22 | DXM : 53/200 ; placebo 54/201 Soit RR à 0,98 [0.66–1.44] à J22 ; p non connu (NS) |
| | | <u>Secondaire</u> : durée et sévérité de la toux (médiane) | DXM : 13,8 Placebo : 13,3 Soit Mean Ratio (MR) 1,04 [0,89 ; 1,21] ; p non connu (NS) Pas d'information sur la sévérité |

Dans l'étude **Webb 1986** (43) portant sur les exacerbations d'asthme du nourrisson, il n'y a **pas de différence statistiquement significative** pour l'ensemble des critères.

La qualité de vie et les effets indésirables n'étaient pas étudiés spécifiquement. Cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté, ni par les parents, ni à J8 lors de la visite médicale.

Dans l'étude **Oommen 2003** (47) portant sur les épisodes de respiration sifflante viro-induits, **les résultats sont non significatifs.**

Il n'y a pas d'information concernant les effets indésirables.

Dans l'étude **Deshpande 1986** (44) portant sur les exacerbations d'asthme, les auteurs rapportent un résultat statistiquement significatif en faveur de la prednisolone à propos du PEF et du score de symptômes. **Cependant, en raison du caractère exploratoire de ces critères et du risque de biais élevé, nous ne pouvons conclure à une efficacité de la prednisolone.**

La qualité de vie et les effets indésirables ne sont pas étudiés.

Concernant les 2 études sur la bronchiolite :

Dans l'étude **Plint 2009** (46), il n'y a pas de résultat statistiquement significatif de la DXM par rapport au placebo sur les CDJ principaux ni sur la durée de la toux. **Il n'y a donc pas de preuve d'efficacité de la DXM sur la toux chez des enfants présentant une bronchiolite de stade modérée.**

Le sommeil et l'alimentation, qui sont assimilables à la qualité de vie, sont également étudiés en tant que CDJ secondaires : pas de différence significative en faveur de la DXM versus placebo.


Les effets indésirables ont été étudiés uniquement pendant le passage aux urgences ; il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Dans l'étude **Jartti 2014** (45), il n'y a pas de différence significative sur les CDJ principaux. En revanche, les auteurs rapportent une différence statistiquement significative en faveur de la prednisolone sur la durée de la toux. **Cependant, nous ne pouvons conclure à une efficacité de la prednisolone en raison de la nature exploratoire de ce résultat et du risque de biais élevé de l'étude.**

La qualité de vie comme les effets indésirables n'étaient pas étudiés spécifiquement dans l'étude. Toutefois, les auteurs ne rapportent aucune différence entre les 2 groupes concernant les effets indésirables.

En résumé, pour chacun des essais de la toux aiguë de l'enfant, dont 2 sur la bronchiolite (45,46), il n'y a pas d'efficacité démontrée des CPO versus placebo sur la toux.

ii. Toux chronique

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la MP ou DXM | Résultat |
|--|---|--|--|
| O z t u r k 2 0 1 1 | Méthylprednisolone (n= 24) Placebo (n= 24)  | <u>Primaire</u> : comparaison score total de sévérité des 6 symptômes (écoulement nasal, obstruction nasale, jetage postérieur, halitose, céphalées/douleur faciale, toux) entre J0 et J30 | <i>Patients analysés : MP (22/24) et placebo (23/24) pour l'ensemble des résultats</i> MP : J0 = 35.1 ; J30 = 3 Soit une différence de -32.1 points Placebo : J0= 36.5 ; J30= 15.2 Soit une différence de -21.2 points > comparaison entre les groupes statistiquement significative en faveur de la MP, p=0.001 |
| | | <u>Primaire</u> : comparaison score TDM entre J0 et J30 | MP : J0 = 12.8 ; J30 = 1.2 Soit une différence de -11.5 points Placebo : J0= 11.2 ; J30= 4.1 Soit une différence de - 7 points > comparaison entre les groupes statistiquement significative en faveur de la MP, p=0.001 |
| | | <u>Secondaire</u> : différence du score de chaque symptôme, dont la toux, entre J0 et J30 | MP : J0 = 7.4 ; J30 = 0.7 Soit une différence de -6.6 points Placebo : J0= 7 ; J30= 2.8 Soit une différence de - 4.1 points > comparaison entre les groupes statistiquement significative en faveur de la MP, p=0.009 |

Dans l'étude **Ozturk 2011** (48) portant que la rhino-sinusite chronique, les auteurs rapportent une différence statistiquement significative en faveur de la MP sur les 2 CDJ principaux.

Concernant la sévérité de la toux, il existe également une différence significative. **Cependant, en raison du caractère exploratoire de ce résultat et du haut risque de biais de l'étude, nous ne pouvons conclure à une efficacité de la MP dans la toux.**

La tolérance du traitement était également un CDJ secondaire. Le détail des événements indésirables n'est pas disponible. On sait seulement que 16 parents du groupe MP, et 11 du groupe placebo, ont rapporté une augmentation de l'appétit de leur enfant. La prise de poids moyenne dans le groupe MP était de 420g , versus 270g dans le groupe placebo ; d'après les auteurs, la différence de poids n'est statistiquement pas significative avec un $p= 0,08$; l'intervalle de confiance n'est pas connu.

La qualité de vie n'était pas étudiée.

b) Etudes chez l'adulte

Cinq ECR (41,42,49–51) inclus dans notre analyse étudient l'impact des CPO sur la toux chez l'adulte ; deux (49,50) concernent la toux aiguë, et trois (41,42,51), la toux chronique.

L'étude **Hay 2017** (49) est la seule qui évalue la toux en critère « de confirmation », c'est à dire critère de jugement principal avec prise en compte de l'inflation du risque alpha.


i. Toux aiguë

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la prednisolone | Résultat |
|---|---|---|--|
| H a y 2 0 1 7 | Prednisolone (n= 199) Placebo (n= 202) | Primaire : durée d'une toux évaluée comme "modérément pénible (3) à insupportable (6)" sur 28j (médiane) | <i>Patients analysés : 173/199 pred et 161/202 placebo</i> Pred : 5 jours ; placebo : 5 jours Soit HR 1,09 avec IC95% [0,87 ;1,37] et p = 0,44 (NS) |
| | | Primaire : moyenne des scores des symptômes (toux, crachats, essoufflement, troubles du sommeil, sensation de mal être général, perturbations des activités) de J2 à J4 | <i>Patients analysés : 188/199 pred et 181/202 placebo</i> Pred = 1.99 ; placebo = 2.16 Soit HR -0,17 avec IC95% [-0,37 ;0,04] et p= 0,11 (NS) |
| | | Secondaire : durée et la sévérité de chaque symptôme, dont la toux, sur 28 jours | <i>Patients analysés : 192/199 pred et 182/202 placebo</i> Résultats données sous forme d'aire sous la courbe Pour la toux, pred : 40.16 et placebo : 42.88 soit une différence de -2.43 [-7.66 ; 2.80] et p= 0.36 |
| | | Secondaire : durée de toute toux confondue sur 56 jours (médiane) | <i>Patients analysés : 191/199 pred et 182/202 placebo</i> Pred : 18 jours ; placebo : 20 jours soit un HR 1,13 [0,90 ;1,42] et p= 0.29. |
| | | Exploratoire : - résolution de toute toux confondue à J7 - résolution d'une toux de modérément pénible à insupportable à J7 | Pred : 27/191 ; placebo : 28/182 > résultats ajustés sur centre et durée antérieure de la toux : -3.61% [-10.64 ;4.23] en faveur du groupe pred Pred : 122/173 ; placebo : 117/161 > résultats ajustés sur centre et durée antérieure de la toux : -1.28% [-4.07;1.00] en faveur du groupe pred |

Aucune différence statistiquement significative en faveur de la prednisolone n'est retrouvée parmi les CDJ principaux et secondaires, tout comme pour les CDJ exploratoires à J7.

Au total, dans cette étude les CPO n'ont pas démontré d'efficacité sur la toux aigue chez l'adulte présentant une infection des voies aériennes supérieures, non asthmatique.

A noter que les EI tous confondus ont été analysés ; on retrouve un OR 1,26 avec IC 95% [0,77 ;2,07], et p= 0.36. Les EI majoritaires dans le groupe prednisolone étaient les troubles gastro-intestinaux et les vertiges/évanouissements.

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la prednisolone | Résultat |
|--|--|---|--|
| V e n e k a m p 2 0 1 2 |  Prednisolone (n= 93) Placebo (n= 92) | <u>primaire</u> : proportion de patients avec résolution (score = 0 ou 1) de la douleur/pression faciale à J7 | <i>Patients analysés : pred (88/93) ; placebo (86/92)</i> Pred : 55 / 88 (62,5%) ; placebo : 48/86 (55,8%) soit RR à 1.12 [0.87 ; 1.44] ; p non connu (NS) |
| | | <u>secondaire</u> : durée de la toux (médiane) | <i>Patients analysés : pred (86/93) ; placebo (84/92)</i> Pred : 2 jours ; placebo : 3 jours et p= 0,046 |
| | | <u>secondaire</u> : résolution de la toux à J7 | <i>Patients analysés : pred (86/93) ; placebo (84/92)</i> Pred : 57/86 (66,3%) ; placebo : 46/84 (54,8%) soit RR 1,21[0,95 ;1,55] ; p non connu (NS) |

Dans l'étude **Venekamp 2012** (50) portant sur la rhino-sinusite aiguë, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le CDJ principal, ni sur le critère « résolution de la toux à J7 ».


En revanche, pour la durée de la toux, il y a une différence significative; **cependant, en raison du caractère exploratoire de ce critère, nous ne pouvons conclure à une efficacité de la prednisolone sur la toux.**

La qualité de vie était aussi un des CDJ secondaires de l'étude. Aucune donnée chiffrée n'est disponible mais les auteurs ne rapportent pas de différence significative entre les 2 groupes.

Enfin, les EI survenus dans les 15 jours sont rapportés dans l'étude. La comparaison entre groupes a été faite spécifiquement pour chaque EI (par ordre décroissant de survenue : perturbation du sommeil, troubles de l'humeur, diarrhée, augmentation de l'appétit, épigastralgie); aucune différence statistiquement significative a été retrouvée.

En résumé, pour chacun des essais de la toux aiguë chez l'adulte, il n'y a pas d'efficacité démontrée des CPO versus placebo sur la toux.

ii. Toux chronique

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la prednisolone | Résultat |
|---|--|---|---|
| K i r t s r e e s a k u l 2 0 1 2 | Prednisolone (n= 69) Placebo (n= 48)  | | <i>Patients analysés : pred (67/69) ; placebo (47/48) pour l'ensemble des résultats</i> Aucune donnée numérique n'est disponible, les résultats sont présentés sous forme de graphique |
| | | Score de sévérité de chaque symptôme (obstruction nasale, écoulement nasal, éternuement, picotement nasal, hyposmie, jetage postérieur, toux , douleur naso-sinusienne) à S2, S7 et S12 | Comparaison du score de la <u>toux</u> selon les traitements (prednisolone/ placebo) : À S2, p< 0.001 à S7, p< 0.05 à S7 et p non précisé à S12 (NS) |
| | | Peak expiratory index (PEFI) à S2, S7 et S12 | Comparaison du PEFI selon les traitements (prednisolone/ placebo) : A S2, p< 0.001 ; S7, p< 0.01 ; S12, p< 0.05 |
| | | Total nasal polyps score (TNPS) à S2, S7 et S12 | Comparaison du TNPS selon les traitements (prednisolone/ placebo) : A S2, p< 0.001 ; S7, p< 0.01 ; S12, p< 0.01 |



Dans l'étude **Kirtsreesakul 2012** (51) portant que la polypose nasale, il y a une différence statistiquement significative en faveur de la prednisolone pour le PEFI et le score TNPS à chaque moment d'évaluation.

Concernant la sévérité de la toux, les auteurs rapportent des résultats significatifs uniquement à S2 et S7, et pas à S12. **Cependant, du fait du caractère exploratoire des résultats, nous ne pouvons conclure à une efficacité de la prednisolone sur la toux dans cette étude.**

Il n'y a pas d'information spécifique relative à la qualité de vie.

Les effets indésirables survenus lors des 3 mois de traitement sont rapportés. Les auteurs les considèrent comme légers ou modérés ; il n'y a aucun EI grave. Des troubles gastro-intestinaux, avec dyspepsie étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients du groupe prednisolone, lors de la phase de traitement oral.

Concernant les 2 études sur la BPCO :

| | Nb de patients randomisés / Risque de biais | Critères de jugement en lien avec l'efficacité de la prednisolone | Résultat |
|---|--|---|---|
| N i s h i m u r a 2 0 0 0 | Prednisolone (n= 24) Placebo (n= 24)  | | <i>Patients analysés : pred (21/24) ; placebo (21/24) pour l'ensemble des résultats</i> |
| | | Mesures spiromériques à la visite après traitement: FEV1 (L) FEV1 (%pred) FVC (%pred) | FEV1 (L) à J0 0.86 // pred 0.90 ; placebo 0.86 FEV1(%pred) à J0 33.8% //pred 35.4% ; placebo 34.5% FVC (%pred) à J0, 63.7% // pred 65.7% ; placebo 64.6% > p non connus ; (NS) |
| | | Moyenne du PEF sur les 7 jours après traitement, avant et après-BD (L/min) | Avant BD : à J0 270 // pred 280 ; placebo 270 ; p<0.05 Après BD : à J0 300 // pred 320 ; placebo 300 ; p<0.01 |
| | | Moyenne du score de sévérité de chaque symptôme sur 7 jours après traitement, dont la toux | Pour la toux : À J0, 0.9 // pred 0.9 ; placebo 1.2 > p non connu (NS) |
| | | Score de chaque critère du CRQ à la visite | p non connus (NS) |
| | | Mesures biologiques à la visite : - éosinophiles (Eo) - glucose - ostéocalcine | - baisse significative des Eo (p< 0.05) - hausse significative glucose (p< 0.05) - baisse significative ostéocalcine (p< 0.05) |
| | | B r i g h t l i n g 2 0 0 0 | Prednisolone (n= 67) Placebo (n= 67)  |
| <u>primaire</u> : FEV1 post-BD à la fin du traitement | Amélioration de 0.07L en faveur de la pred, IC95%[0.01 ;0.14] et p= 0.02 | | |
| <u>primaire</u> : score total CRQ à la fin du traitement | Amélioration de 0.32 en faveur de la pred, IC95%[0.17 ;0.47] et p= 0.0001 | | |
| <u>primaire</u> : test de marche à la fin du traitement | Amélioration de 12m en faveur de la pred, IC95%[3 ;12] et p= 0.01 | | |
| secondaire : score de sévérité de la toux à la fin du traitement | <i>Seules les valeurs numériques pour chaque sous groupe sont disponibles, exprimés en % de baisse par rapport au placebo :</i> - groupe Eo faible : 2% [-27; 31] p non connu - groupe intermédiaire : 41% [9 ;74] avec p< 0.05 -groupe élevé : 53%[-1 ; 106] p non connu Pour le groupe prednisolone dans son ensemble, p< 0.01 | | |

Dans l'étude **Nishimura 2000** (42), hormis les résultats sur le PEF moyen, l'ensemble des résultats ne sont pas statistiquement significatifs. **Ainsi, la prednisolone n'a pas démontré d'efficacité sur la toux.**

Il n'y a pas d'information à propos des effets indésirables.

Dans l'étude **Brightling 2000** (41), les résultats sont significatifs pour l'ensemble des CDJ principaux et la sévérité de la toux. **Cependant, les résultats de cette étude sur l'efficacité de la prednisolone sont purements exploratoires ; il n'y a donc pas de preuve d'efficacité de la prednisolone sur la toux.**

En résumé, pour chacun des essais de la toux chronique chez l'adulte, dont 2 sur la BPCO, il n'y a pas d'efficacité démontrée des CPO versus placebo sur la toux.

5. Synthèse des résultats

Au total, 3 articles (46,49,50) sur 11 présentent un faible risque de biais global d'après le RoB2, 7 articles (41–45,47,48) un risque de biais global élevé et un seul (51) est à risque de biais global intermédiaire.

Les 3 études à faible risque sont *Hay 2017* (49), *Venekamp 2012* (50) et *Plint 2009* (46).

Parmi ces études, seule *Hay 2017* (49) évalue la toux en critère « de confirmation » c'est à dire critère de jugement principal avec prise en compte de l'inflation du risque alpha. Cette étude conclut à un résultat statistiquement non significatif en faveur du groupe prednisolone. Ainsi, selon la méthode REB, on peut donc conclure à l'absence de preuve d'efficacité des CPO sur la toux aiguë ou chronique, de l'enfant ou de l'adulte.

Des méta-analyses exploratoires avec nos CDJ fixés a priori ont été réalisées avec les données disponibles des ECR inclus, quel que soit leur risque de biais.

Quand cela était possible, des méta-analyses avec seulement les données des ECR à faible risque ont été réalisés, afin d'appliquer la méthode REB.

a) Evaluation de la toux

i. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était le soulagement de la toux, sous forme dichotomique. Seules 2 études nous permettent d'extraire des données concernant ce CDJ. Il s'agit de *Venekamp 2012* (50) et *Hay 2017* (49), qui évaluent toutes deux l'effet d'un traitement par prednisolone à 7 jours du début du traitement, dans le cadre d'une toux aiguë.

Cette méta-analyse concerne la résolution de la toux toutes sévérités confondues. L'effectif total est de 543 patients adultes.

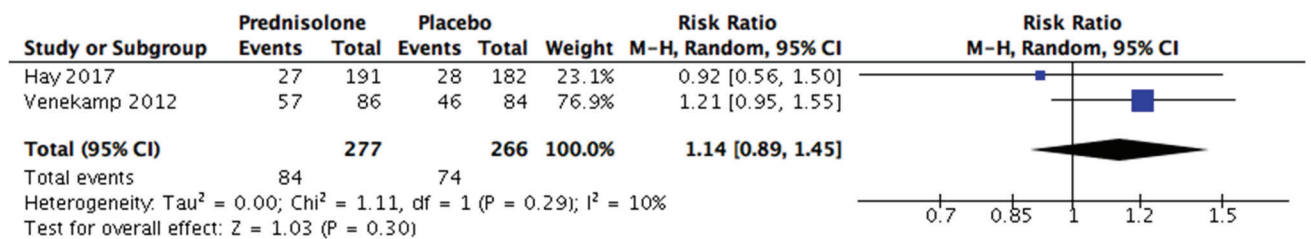


Figure 4. Méta-analyse sur le soulagement de la toux

Au total, 84 patients sur 277 présentent une toux résolue à J7 dans le groupe prednisolone, versus 74 sur 266 dans le groupe placebo. Le risque relatif (RR) est 1.14 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,89 ;1,45] et une hétérogénéité I² de 10%. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

ii. Critères de jugement secondaires

Nos CDJ secondaires étaient la sévérité de la toux d'une part, et sa durée, d'autre part.

Les données sur la sévérité de la toux ont pu être extraites de 2 études, *Ozturk 2011* (48) et *Nishimura 2000* (42), qui sont à risque de biais élevé.

Nishimura 2000 concerne la prednisolone dans la prise en charge de la BPCO stable chez l'adulte, et *Ozturk 2011* la méthylprednisolone dans la prise en charge de la sinusite chronique chez l'enfant. Bien que toutes deux évaluent une toux considérée comme chronique, elles ont donc une population très hétérogène. Par ailleurs, elles ont une échelle de sévérité différente, ce qui explique l'utilisation de la *standard mean difference*.

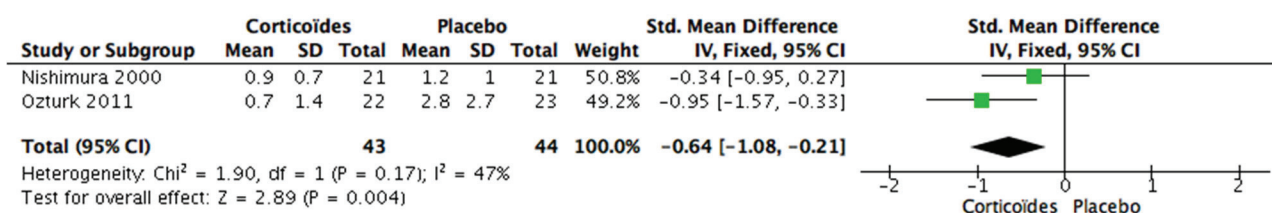


Figure 5. Méta-analyse sur la sévérité de la toux

La méta-analyse comprend au final 87 patients : 43 dans le groupe corticoïdes et 44 dans le groupe placebo. La SMD est de -0.64 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre [-1,08; -0.21] et une hétérogénéité modérée avec un test I² à 47%. On a donc une SMD statistiquement significative en faveur des corticoïdes par rapport au placebo.

La méta-analyse en lien avec la durée de la toux regroupe 3 études évaluant une toux aiguë ; les données de Hay 2017 (49) sur ce critère ne sont pas exploitables car l'IQR n'est pas disponible.

2 études (42,51) sont à faible risque de biais global, et une, Jartti 2014 (45) est à haut risque de biais.

Venekamp 2012 (50) et Jartti 2014 (45) concernent la prednisolone, et Plint 2009 (46) la méthylprednisolone.

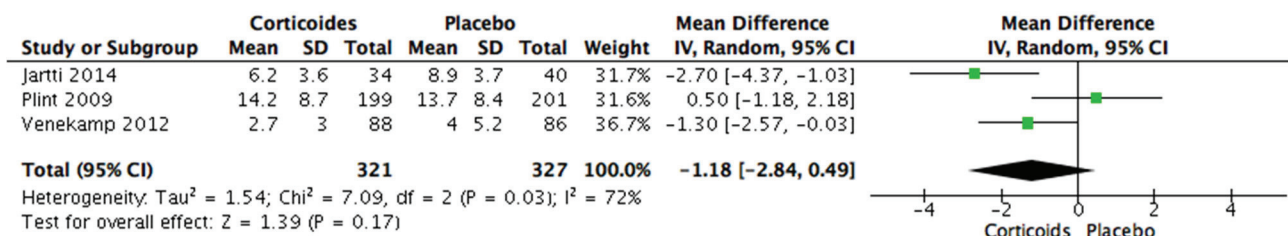


Figure 6. Méta-analyse sur la durée de la toux avec ECR à risque de biais variable

Cette méta-analyse de 648 patients, avec 321 dans le groupe corticoïdes et 327 dans le groupe placebo, retrouve une MD de -1,18 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre [-2,84; 0.49] et une hétérogénéité forte avec un test I² à 72%. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

A noter que l'étude de Jartti qui est à haut risque de biais semble la plus favorable ; elle représente 31.7 % du poids de la méta-analyse.

Ci-dessous, la méta-analyse utilisant seulement les données des ECR à faible risque de biais (46,50). On note une MD de -0.49 et IC95% [-2.24 ;1.27]. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

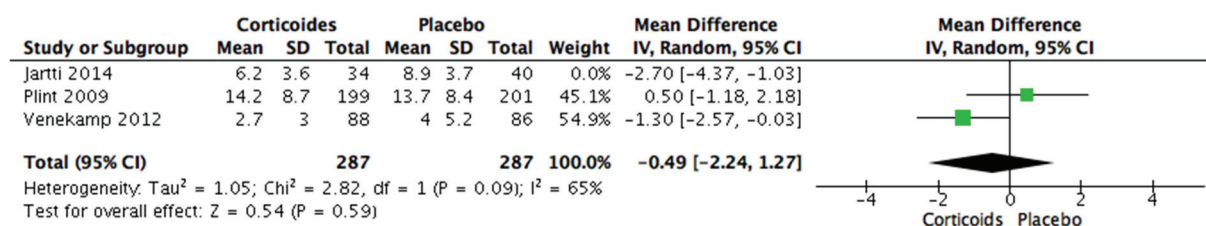


Figure 7. Méta-analyse sur la durée de la toux avec ECR à risque de biais faible

b) Qualité de vie

Nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse à propos de la qualité de vie en raison de données trop disparates.

c) Effets indésirables

Quatre études (48–51) ont pu nous fournir des données exploitables concernant les EI: deux (49,50) à risque de biais faible, une (51) à risque intermédiaire, et une (48) à risque élevé. Etant donné qu'il nous était impossible de produire une méta-analyse pour l'ensemble des effets indésirables, nous avons choisi de les présenter sous forme individuelle.

Il est important de noter qu'aucun EI grave n'a été rapporté ; tous ont été considérés comme légers ou modérés par les auteurs des articles.

i. Troubles gastro-intestinaux

Sont rassemblés sous ce terme, les intitulés suivants : douleur gastrique, dyspepsie, diarrhée et troubles gastro-intestinaux.

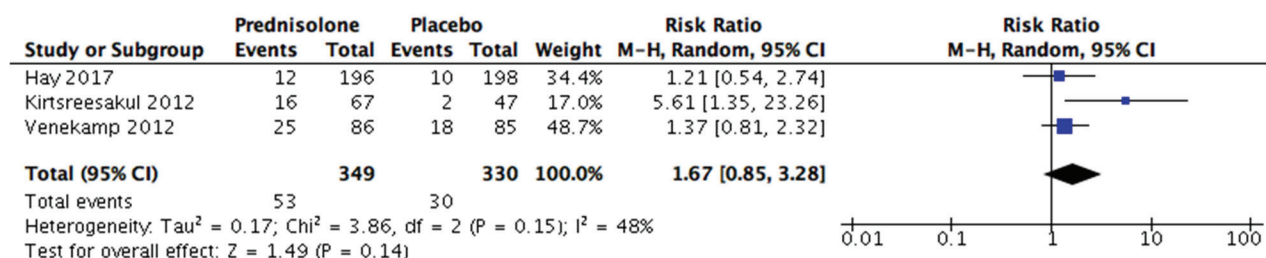


Figure 7. Méta-analyse sur les EI gastro-intestinaux

Le RR est de 1.67 avec IC95% [0.85 ;3.28] et une hétérogénéité I² à 48%. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

ii. Perturbations du sommeil

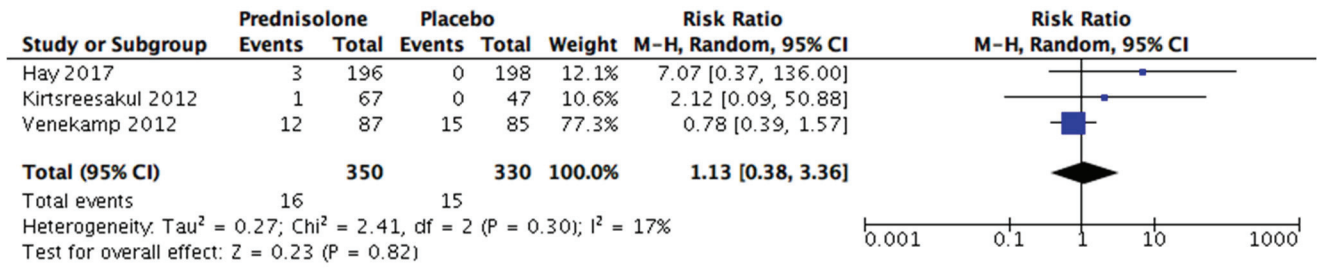


Figure 8. Méta-analyse sur les EI liés au sommeil

Le RR est de 1.13 avec IC95% [0.38 ;3.36] et une hétérogénéité I² à 17%. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

iii. Augmentation de l'appétit

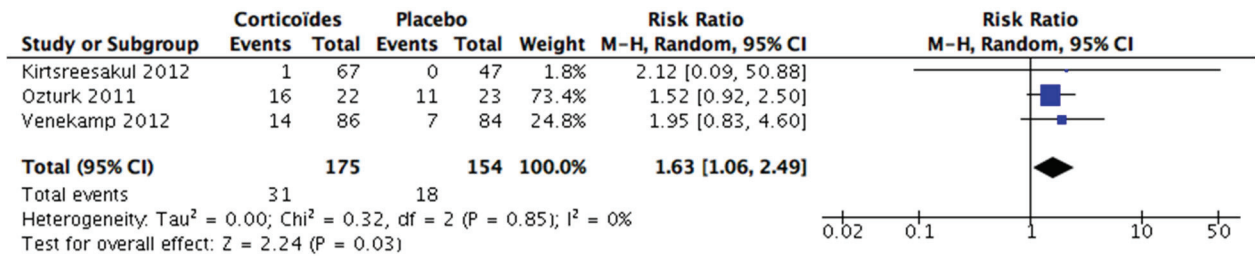


Figure 9. Méta-analyse sur les EI liés à l'appétit

Le RR est de 1.63 avec IC95% [1.06 ;2.49] et une hétérogénéité I² nulle. Le résultat est statistiquement significatif : il existe une majoration de l'appétit dans le groupe corticoïde.

iv. Troubles de l'humeur

Sont rassemblés sous ce terme, les intitulés suivants : anxiété ou dépression, hypersensibilité et perturbation de l'humeur.

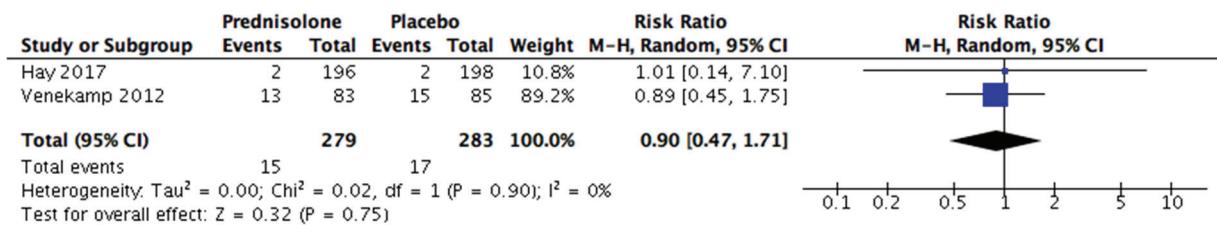


Figure 10. Méta-analyse sur les EI liés aux troubles de l'humeur

Le RR est de 0.90 avec IC95% [0.47 ;1.71] et une hétérogénéité I² nulle. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

v. Fatigue

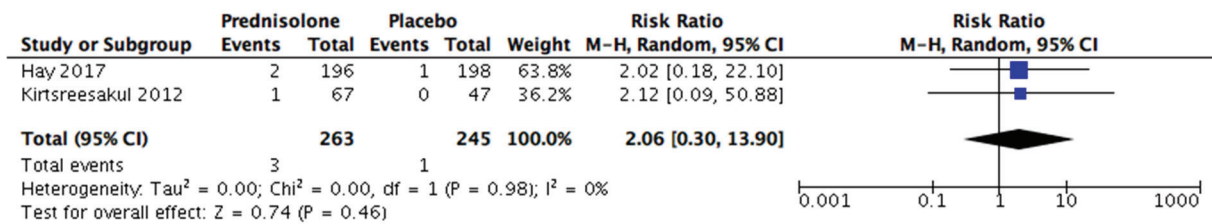


Figure 11. Méta-analyse sur les EI liés à l'état de forme

Le RR est de 2.06 avec IC95% [0.30 ;13.90] et une hétérogénéité I² nulle. Le résultat n'est pas statistiquement significatif.

6. Analyses en sous groupes

Des analyses en sous-groupes étaient prévues a priori.

Nous n'avons pu en réaliser qu'une en raison des informations disponibles. Elle concerne la durée de la toux, selon l'âge des patients.

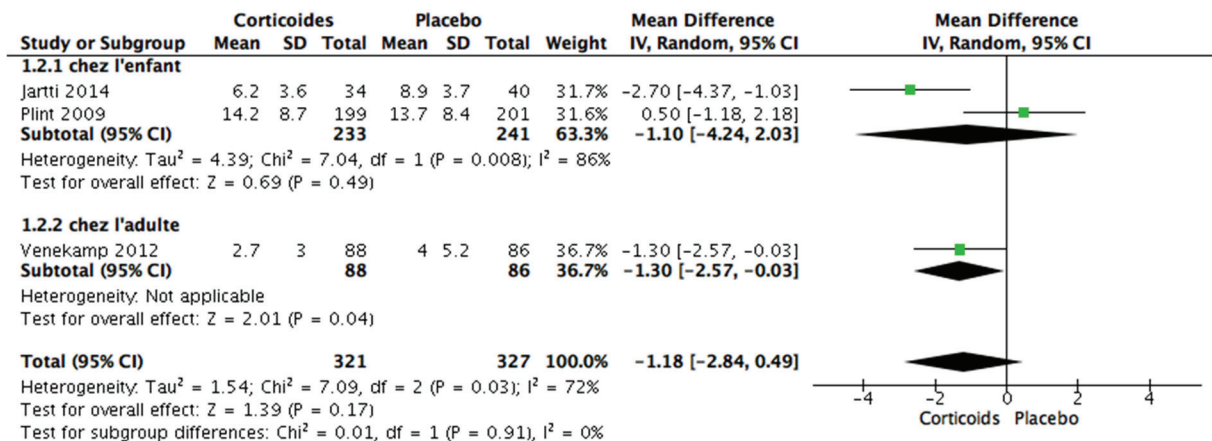


Figure 12. Méta-analyse sur la durée de la toux, selon l'âge

On note chez l'enfant, une MD à -1.10 avec IC95% [-4.24 ; 2.03] et une hétérogénéité importante I² à 86%. Le résultat n'est pas statistiquement significatif. A noter que les 2 études (45,46) utilisées pour cette analyse en sous-groupe portent sur des nourrissons atteints de bronchiolite.

7. Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve

a) Critère de jugement principal : le soulagement de la toux

Deux études, *Hay 2017 (49)* et *Venekamp 2012 (50)*, intègrent des données sur ce critère. Ces 2 études sont à faible risque de biais.

La méta-analyse réalisée retrouve un RR 1.14 avec IC95% [0,89 ;1,45] ; le résultat n'est donc pas statistiquement significatif.

Aucune étude complète non publiée n'a été recensée dans clinicaltrials.gov, nous supposons donc qu'il n'existe pas de biais de publication.

Selon la méthode REB, il existe un **manque de preuve** de l'efficacité des corticoïdes dans le soulagement de la toux, en raison d'une méta-analyse négative et d'absence d'essai concluant.

Selon la méthode GRADE, le niveau de preuve est de **faible qualité**.

Les essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés donc "de haute qualité" et d'après le ROB tool 2, ces 2 études à faible risque de biais. Il n'y a donc pas de perte de point.

L'hétérogénéité statistique des résultats est faible avec I^2 à 10%, ce qui n'entraîne pas la perte d'un point.

Au sujet du caractère indirect des données scientifiques, les études incluses étudient la prednisolone versus placebo, mais uniquement chez l'adulte. Les données sur le soulagement de la toux sont exploratoires dans les 2 études. De ce fait, nous avons décidé de retirer un point.

Concernant l'imprécision des données, le RR est 1.14 avec IC95% [0,89 ;1,45]. Il a été décidé d'enlever un point car le nombre total d'événement est faible (< 300)

Il n'existe pas de biais de publication.

b) Critère de jugement secondaire n°1 : sévérité de la toux

Deux études, *Nishimura 2000 (42)* et *Ozturk 2011 (48)* intègrent des données sur ce critère. Ces 2 études sont à haut risque de biais. La méta-analyse réalisée retrouve une SMD de -0.64 avec IC 95% [-1,08; -0.21] et une hétérogénéité I^2 à 47%. La SMD est statistiquement significativement en faveur des corticoïdes par rapport au placebo.

Selon la méthode REB, il existe un **manque de preuve** de l'efficacité des corticoïdes dans la réduction de la sévérité de la toux. En effet, ces 2 études sont à haut biais et ne sont donc pas analysables avec la méthode REB.

Selon la méthode GRADE, le niveau de preuve est de **très faible qualité**.

Tous les essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés donc "de haute qualité". Avec le ROB tool 2, nous avons jugé les 2 études à haut risque de biais, ce qui entraîne la perte d'un point.

L'hétérogénéité statistique des résultats est acceptable avec I^2 à 47%, et un effet du traitement qui va dans le même sens pour les 2 études.

Au sujet du caractère indirect des données scientifiques, le design des études est différent et les données sur la sévérité de la toux sont exploratoires. Cela justifie le retrait d'un point.

Concernant l'imprécision des données, la SMD est -0.64 avec IC 95% [-1,08 ; -0,21]. Les bornes de l'IC sont toute deux négatives, donc significatives d'un bénéfice, cependant le nombre total de participants est faible ($n < 400$). Nous avons donc retiré un point.

Il n'existe pas de biais de publication.

c) Critère de jugement secondaire n°2 : durée de la toux

Trois études (42,47,51) intègrent des données sur ce critère. Une seule étude, *Jartti 2014* (45) est à haut risque de biais, les autres (42,51) sont à faible risque de biais.

La méta-analyse réalisée retrouve une MD de -1,18 [-2,84; 0.49] et une hétérogénéité I^2 à 72%. Le résultat n'est pas statistiquement significatif

Selon la méthode REB, il existe un **manque de preuve** de l'efficacité des corticoïdes dans la réduction de la durée de la toux. En effet, la méta-analyse utilisant uniquement les ECR à faible risque est négative : MD de -0.49 avec IC95% [-2.24 ;1.27] et il n'existe pas d'essai concluant.

Selon la méthode GRADE, le niveau de preuve est de **très faible qualité**.

Tous les essais cliniques inclus sont des essais cliniques randomisés donc "de haute qualité", mais un essai est à haut risque de biais, ce qui entraîne la perte d'un point.

L'hétérogénéité statistique des résultats est forte avec I^2 à 72%, ce qui entraîne également la perte d'un point.

Au sujet du caractère indirect des données scientifiques, les données sur la durée de la toux sont exploratoires. Cela justifie le retrait d'un point.

Concernant l'imprécision des données, la MD est -1,18 avec IC95% [-2,84; 0.49]. En raison d'un intervalle de confiance large nous avons décidé de retirer un point, bien que le nombre de patients inclus soit correct (n= 648).

Il n'existe pas de biais de publication.

IV. DISCUSSION

1. Interprétation des résultats

Au total, 11 études (41–51) ont été retenues dans cette revue de littérature, seulement trois (46,49,50) étaient à faible risque de biais. Parmi elles, six (42,45,46,48–50) ont été utilisées pour les méta-analyses concernant l'évaluation de la toux. Ces méta-analyses ne sont qu'exploratoires car elles utilisent des essais à risque de biais variable, et les données qui sont utilisés proviennent de critères non confirmatoires.

Hay 2017 (49) présentait un intérêt particulier pour notre revue car c'est la seule étude qui était confirmatoire et à faible risque de biais, cependant cet essai est non concluant. L'absence de résultats significatifs en faveur des CPO pour l'ensemble de ses CDJ incitent à ne pas utiliser de CPO dans le cadre d'infections virales des VA basses.

Nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse à propos de la qualité de vie.

Les données intégrées à la méta-analyse des effets secondaires, sont issus de 4 articles (48–51).

a) Evaluation de la toux

La méta-analyse sur le soulagement de la toux a intégré 2 études (49,50). Elles traitent toute deux de la toux aiguë chez l'adulte d'origine infectieuse avec un traitement par prednisolone de courte durée. L'évaluation a été faite à J7. Nous n'avons pas retrouvé de bénéfice des CPO sur placebo dans le soulagement de la toux avec un risque relatif (RR) est de 1.14 [0.89 ;1.45] et une hétérogénéité I^2 faible (10%).

Concernant la méta-analyse sur la durée de la toux, nous avons pu inclure 3 études (42,47,51) qui traitent de la toux aiguë d'origine infectieuse. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs avec une MD de -1.18 [-2.84; 0.49]. Ces données sont positivement influencées par les résultats de *Jartti 2014* (45) qui est une étude à risque de biais élevé. Le fait que sa population soit composée exclusivement de patients avec une PCR rhino-virus positive, engendre un problème dans l'applicabilité des résultats et laisse supposer que ce sous-groupe de patients puisse être répondeur à la corticothérapie. Enfin, une large part de la population était hospitalisée ce qui limite d'autant plus l'interprétation de nos résultats, car nous nous intéressons aux soins primaires.

L'analyse en sous-groupes selon l'âge est intéressante car elle concerne spécifiquement des enfants atteints de bronchiolite. Bien que la MD soit similaire à -1.10, l'intervalle de confiance est encore plus large [-4.24 ; 2.03]; ce qui remet clairement en cause un effet positif des CPO sur la réduction de la durée de la toux, et plus particulièrement dans cette indication.

Enfin, la dernière méta-analyse retrouve une amélioration statistiquement significative de la sévérité de la toux en faveur des CPO avec une SMD -0.64 et IC95% [-1.08 ; -0.21]. Cependant, ce résultat est à considérer avec prudence. Il manque de preuve selon REB et a un très faible niveau de preuve selon GRADE. Cette méta-analyse présente plusieurs faiblesses : elle ne comprend que 87 patients, donc très peu puissante, et ne concerne que des ECR à haut risque de biais. Les études utilisées ont un design différent : *Ozturk 2011* (48) en groupes parallèles et *Nishimura 2000* (42) en cross-over. Par ailleurs, elles traitent toutes deux de la toux chronique. Les données sont issues de scores évalués soit à la fin de la corticothérapie soit à 15 jours de la fin ; dans la mesure où la toux est chronique, il aurait été intéressant d'évaluer les effets sur le long terme.

Au total, nous concluons à aucun effet bénéfique des CPO dans le traitement symptomatique de la toux chez l'enfant ou l'adulte.

Etant donné, la diversité des populations étudiées, la faiblesse de nos résultats est évidente. Il peut donc être intéressant d'essayer d'analyser nos résultats selon l'étiologie de la toux.

3 études (43,44,47) s'intéressent à la toux lors d'épisodes aigus de respiration sifflante chez l'enfant.

Webb 1986 (43) pour l'asthme du nourrisson et *Oommen 2003* (47) pour les épisodes de respiration sifflante viro-induits chez l'enfant de 1 à 5 ans ne retrouvent pas d'amélioration des symptômes statistiquement significative en utilisant la prednisolone versus placebo,

contrairement à *Deshpande 1986* (44) qui s'intéresse à des enfants asthmatiques de 5 à 15 ans. Ces résultats incitent à limiter le recours aux CPO chez les moins de 5 ans, en cas de toux aiguë avec respiration sifflante, en l'absence de signes de détresse respiratoire. En revanche, cela paraît cohérent en cas de crise d'asthme. Ces conclusions restent hypothétiques car issues d'ECR à risque de biais élevé avec un score composite.

Concernant la bronchiolite, la tendance est plutôt à ne pas utiliser de CPO comme le suggère notre méta-analyse en sous groupe, qui rassemble les études de *Plint* (46) et *Jartti* (45). Ce, d'autant plus, que les CDJ principaux de ces études sont non significatifs.

En ce qui concerne la toux aiguë d'origine virale chez l'adulte, *Hay 2017* (49) qui est une étude à faible risque de biais ne retrouve pas de preuve d'efficacité des CPO dans le cadre des infections des VA basses. L'étude *Venekamp 2012* (50) retrouve quant à elle un effet positif des CPO sur la durée de la toux en cas de sinusite. Toutefois, ce résultat est exploratoire car il ne s'agit pas du CDJ principal de l'étude, et que l'étude est à risque de biais élevé. Par ailleurs, la toux est le seul symptôme significativement amélioré au cours de cet essai.

La tendance est donc plutôt à déconseiller l'utilisation des CPO dans ce contexte. De manière plus globale, l'évolution naturelle spontanément favorable de la toux aiguë d'allure virale en l'absence de prise de traitement pose la question de la balance bénéfice /risque d'un traitement et impose des études complémentaires pour statuer sur l'intérêt d'une prescription.

Deux études (41,42) à risque de biais global élevé, s'intéressent à la toux de la BPCO stade 3 (sévère), stable. *Brightling 2000* (41) retrouve une amélioration statistiquement significative du score de sévérité de la toux, alors que ce n'est pas le cas pour *Nishimura 2000* (42).

Cette différence peut s'expliquer en raison de l'utilisation d'un traitement adjuvant par corticoïdes inhalés (CSI) dans l'étude japonaise (42). Il est probable que les CSI exercent de base un contrôle suffisant sur les symptômes, et que l'utilisation de CPO ne présente donc pas d'intérêt supplémentaire. Ces résultats restent exploratoires ; les CPO ne doivent pas être prescrits pour soulager une toux chronique chez un patient BPCO stable.

Dans le cadre de la polypose nasale chez l'adulte, l'étude *Kirtreesakul 2012* (51) rapporte un effet positif des CPO sur la sévérité de la toux, mais transitoire. Ce résultat est exploratoire, et la pertinence de l'évaluation de ce symptôme semble limitée car il s'agit du symptôme le moins sévère selon cette l'étude.

Enfin, d'après l'étude d'Ozturk (48), les CPO semblent pouvoir jouer un rôle bénéfique, au moins à court terme, sur la toux en cas de sinusite chronique chez l'enfant. Effet non négligeable puisque la toux apparaît comme aussi sévère que l'obstruction ou la congestion nasale. Cependant, ce résultat reste exploratoire et issu d'une étude à risque de biais élevé. Il reste donc à confirmer.

b) Effets indésirables

Concernant les effets indésirables, 4 études ne nous donnent aucune information (41,42,44,47).

Parmi celles (43,45,46,48–51) où les EI sont répertoriés, il est important de souligner qu'aucune ne rapporte d'effet indésirable considéré comme grave ; tous ont été jugés comme légers ou modérés par les auteurs des articles.

2 études chez l'enfant, *Plint 2009 (46)* et *Jartti 2014 (45)*, ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Il en est de même chez l'adulte, pour les études *Hay 2017 (49)* et *Venekamp 2012 (50)*.

Ozturk 2011 (48) relate une majoration de l'appétit dans le groupe MP, sans que la prise de poids ne soit pas statistiquement significative.

Dans l'étude *Kirtsreesakul 2012 (51)*, on note une tendance plus élevée à la dyspepsie dans le groupe prednisolone, lors de la phase de traitement oral. C'est l'étude qui a recours à la plus haute dose de prednisolone chez l'adulte (50mg/jour).

Pour l'interprétation de nos résultats, il est important de noter que la durée de la corticothérapie est courte (<10j) pour le traitement des toux aiguës, et de maximum 2 semaines pour le traitement des toux chroniques. Nos constatations ne présagent en rien des effets d'une corticothérapie de longue durée, où les EI sont bien connus.

D'après les méta-analyses que nous avons réalisées, il n'y a pas de sur-risque d'EI digestifs statistiquement significatif. Le RR est de 1.67 [0.85 ;3.28]. Nous pouvons toutefois remarquer que si l'on considère uniquement l'étude *Kirtsreesakul 2012 (51)* pour laquelle la durée de la corticothérapie est supérieure à 10 jours, il existe une différence statistiquement significative avec un RR à 5.61 [1.35, 23.26].

Il n'y a pas non plus de différence significative pour les troubles du sommeil avec un RR à 1.13 [0.38 ;3.36].

Concernant les troubles de l'humeur, seules des études (49,50) avec une corticothérapie de courte durée ont pu être intégrées. Il n'y a pas de différence statistiquement significative avec un RR à 0.90 [0.47 ;1.71].

Il n'y a pas non plus de différence significative concernant la fatigue, avec un RR à 2.06 [0.30 ;13.90].

Le seul EI statistiquement significatif retrouvé dans notre méta-analyse est une majoration de l'appétit, avec un RR à 1.63 [1.06 ; 2.49]. A noter que si l'on ne considère que les études avec une corticothérapie supérieure à 10 jours (48,51), le résultat n'apparaît plus comme significatif avec un RR à 1.53 [0.94 ; 2.51].

Au total, d'après nos analyses, le sur-risque d'EI n'est pas clairement établi en cas d'utilisation de CPO pour une durée maximale de 15 jours, bien qu'une tendance soit observée, notamment pour les EI digestifs. La posologie est souvent plus élevée chez l'enfant, de 2 à 0,6mg/kg/j, alors qu'elle ne dépasse pas 1mg/kg/j chez l'adulte.

Nos données restent limitées car le nombre de patients observés est faible.

2. Confrontation avec la littérature

A notre connaissance, aucune revue de littérature sur ce sujet a été publiée. Cela peut s'expliquer par le fait que les CPO ne sont pas considérés comme un agent antitussif à proprement parler (52). En effet, ils n'interfèrent pas directement dans la boucle régulatrice de la toux. Leur action anti-inflammatoire s'exerce sur l'épithélium des voies aériennes (53). Mais, une inflammation des voies aériennes n'est pas un facteur suffisant à leur efficacité, et le type d'inflammation épithéliale semble jouer un rôle dans la réponse aux corticoïdes (54). Etant donné que l'identification et le traitement des causes de la toux constituent le pilier de la prise en charge actuelle, la plupart des études évaluent les CPO par pathologie. Malgré une prescription répandue dans la prise en charge de la toux en soins primaires, les études sur les CPO sur la toux sont très rares. En effet, seul l'article de Hay et al. (49) s'intéresse spécifiquement à ce sujet chez les patients souffrant d'infections aiguës des VA.

En cas de pathologies susceptibles d'engendrer des complications telles que l'altération des fonctions pulmonaires ou la détresse respiratoire, il est logique que la toux soit un critère peu pertinent. Il en est de même lorsque la toux n'est pas le symptôme principal d'une pathologie. La plupart des revues sur les CPO témoignent de ce constat.

Ainsi, les CPO sont recommandés lors des exacerbations d'asthme en raison d'une diminution des hospitalisations et d'une amélioration du peak flow. La toux n'est pas étudiée dans cette indication (55).

Concernant la bronchiolite, dont 2 de nos articles faisant référence, les CPO ne sont pas recommandés. Cette recommandation s'établit principalement sur le fait qu'ils ne réduisent pas la durée de passage aux urgences, ni le taux de réadmission ou encore les symptômes de manière générale (56). On peut noter que nos résultats sont donc plutôt concordants avec cette revue, bien que l'article de Jartti et al. (45) retrouve une amélioration significative de la durée. Une explication possible est l'infection au rhinovirus, qui pourrait être un marqueur prédisposant à la réponse aux corticoïdes.

En cas de laryngite aiguë, les CPO sont recommandés en raison de l'amélioration du score intégrant des signes de lutte respiratoire sans la toux, mais aussi de la diminution du temps de passage aux urgences et du taux de réadmission (57). Une étude sur la laryngite (40) évaluant une dose unique de 0,6mg/kg/j de DXM contre placebo aurait pu intéresser notre analyse, mais nous avons décidé de l'exclure en raison de l'utilisation d'un score composite, parmi lequel seule la toux rauque était côtée. Sur ce score noté de 0 à 3, le stridor comptait pour 2 points et la toux rauque pour 1 point. L'évaluation des symptômes était un critère secondaire : les auteurs concluent à une amélioration significative à J+1.

Concernant la BPCO stable, la dernière revue (58) ne recommande pas les CPO après avoir étudié l'impact sur le peak-flow et la qualité de vie. En revanche, les CPO sont évidemment recommandés en cas d'exacerbations en réduisant la probabilité d'échec du traitement et de rechute, et la mortalité (59). La toux n'est là encore qu'un critère secondaire, une étude répondait à nos critères d'inclusion mais les données n'étaient pas disponibles (38).

Concernant la sinusite aiguë chez l'adulte, les CPO en monothérapie ne sont pas recommandés (60) sur la base de l'essai inclus dans notre revue (50), la toux étant le seul symptôme amélioré.

Dans le cas de la sinusite chronique chez l'enfant, la revue évaluant les CPO en traitement adjuvant d'une antibiothérapie (61), ne fait état que d'un seul article, que nous avons intégré (48). Les auteurs concluent à un niveau de preuve faible, avec une amélioration du score de sévérité des symptômes, dont la toux.

Dans le cas de la sinusite chronique avec polyposse nasale, la revue évaluant l'efficacité d'une corticothérapie seule (62) conclut à un niveau de preuve faible, sans que la toux ne fasse partie des CDJ principaux.

Il est important de souligner le manque de données pour les pathologies ORL et respiratoires infectieuses, où la toux est souvent un symptôme de premier plan et gênant, alors que c'est dans ce cadre qu'ont lieu les prescriptions hors AMM.

En 2013, El-Gohary et al. publiaient une revue sur les corticostéroïdes dans la toux aiguë et subaiguë suite à une infection des voies respiratoires (63), et aucun article sur les CPO n'avait été retrouvé. Parue en 2018, la dernière revue de Speich et al. sur les traitements de la toux subaiguë en soins primaires (64) ne retrouve, elle aussi, aucun ECR sur les CPO.

Comme dit précédemment, *Hay 2017* (49) est la première étude à analyser l'efficacité des CPO dans la prise en charge de la toux aiguë, en soins primaires, et elle nous incite à limiter leur utilisation. Cependant, des recherches supplémentaires sont à mener. Une étude suisse, nommée *OSPIC* (39), prévue pour 2022, devrait nous apporter de nouveaux éléments de réponse.

Comparativement, il existe davantage d'études évaluant les corticostéroïdes inhalés (CSI) dans la prise en charge de la toux, hors asthme. Dans la revue de Speich et al. (64), 2 études évaluent les CSI contre placebo sur la toux subaiguë de l'adulte. L'une (65) retrouve une amélioration statistiquement significative du score de la toux à J14, tandis que l'autre, non (66). Une méta-analyse de 2019 sur les CSI dans la toux subaiguë et chronique chez l'adulte (67), comptant 9 études, laisse quant à elle supposer un effet faible à modéré, bien que l'amélioration de la toux soit également substantielle dans les groupes placebo. Chez les enfants, en revanche, une revue publiée en 2013 sur la toux subaiguë (68) fait état de peu de données, avec seulement 2 articles disponibles. La revue conclut à une absence de preuve des CSI.

Concernant nos données sur les EI, elles sont plutôt rassurantes car aucun EI grave n'a été répertorié au cours de ces différentes études. Cependant, elles sont issues d'un nombre restreint de patients. Une étude observationnelle rétrospective de grande ampleur aux USA sur la corticothérapie de courte durée chez l'adulte (69), fait état d'une augmentation significative du risque de sepsis, d'évènement thromboembolique veineux et de fracture dans les 30 jours suivant l'introduction d'une corticothérapie, et ce même à une dose inférieure à 20mg/jour avec une moyenne de 6 jours de traitement. La durée maximale de la corticothérapie était fixée à 30 jours. Une autre étude observationnelle (70) sur une corticothérapie de 15 jours maximum est parue en 2020. Celle-ci retrouve également une augmentation du risque, notamment dans les 30 premiers jours, d'hémorragie intestinale, de sepsis et d'insuffisance cardiaque.

Une revue de 2014 évaluant l'innocuité d'une corticothérapie de courte durée chez l'enfant en cas d'infection respiratoire aigue (71) se veut quant à elle, rassurante. Elle ne retrouve pas de majoration du risque d'EI chez les enfants traités.

3. Limites

Cette revue systématique de la littérature présente comme principale limite un nombre d'études restreint. En outre, le peu de données disponibles sont difficilement regroupables, en raison d'une forte hétérogénéité entre les populations de chaque étude.

Les méta-analyses réalisées sont donc exploratoires. Elles intègrent des études à risque de biais variable, et surtout les données sur la toux sont, pour la plupart, issues d'études où elle faisait partie des CDJ secondaires.

La méthode d'évaluation de la toux est aussi une faiblesse de notre étude. Un compte objectif permettrait de s'affranchir de la subjectivité personnelle de chaque individu, et permettrait une meilleure comparabilité inter-individuelle.

Pour des raisons pratiques, nous avons limité notre recherche aux études rédigées en anglais ou en français. Cela a pu entraîner un biais de sélection.

Parmi les études sélectionnées, seule *Brightling 2000 (41)* fait état d'un financement par l'industrie pharmaceutique.

4. Implication pour la recherche

Notre travail met en lumière le manque de données sur l'efficacité des CPO dans la toux. La recherche doit essentiellement s'axer sur la toux aiguë ou subaiguë post-infectieuse puisque c'est dans cette situation que la prescription de CPO hors AMM est la plus répandue. L'objectif serait d'aboutir à un consensus sur la prise en charge thérapeutique, en ayant évalué les bénéfices et les risques d'un tel traitement. La réalisation d'ECR de grande ampleur contre placebo, avec une méthode de mesure objective de la toux serait pertinente, et permettrait d'atteindre un niveau méthodologique de haute qualité.

Nos résultats laissent aussi penser que l'identification de certaines populations, notamment dans le cadre de la bronchiolite, pourrait être intéressante.

Si l'absence d'efficacité des CPO se confirme, et en raison de l'absence de consensus sur une efficacité démontrée des autres anti-tussifs, la découverte de nouveaux médicaments pourrait être une solution (52).

5. Implication pour la pratique

Après la réalisation de cette revue systématique des ECR, nous ne pouvons qu'inciter les médecins à limiter l'utilisation des CPO hors indication en cas de toux, en raison de l'absence de preuve claire de leur efficacité. De plus, bien que nos données soient rassurantes concernant les EI, l'innocuité d'une corticothérapie de courte durée reste incertaine (69,70).

Le rôle d'informateur du médecin semble primordial pour faire face à ce symptôme. Une étude menée aux Etats-Unis (72) met en évidence le décalage entre la durée prévisible d'une toux aiguë d'origine infectieuse et la durée que les patients pensent être normale. Alors que les données de la littérature suggèrent une durée moyenne de 17,8 jours, la durée moyenne attendue de la toux par les patients dans cette étude était de 7 à 9 jours. L'expertise médicale est également de mise concernant l'aspect étiologique de la toux. En cas de pathologie bénigne, il est essentiel de rassurer le patient. Enfin, le questionnement des attentes du patient semble pertinent. Une étude analysant les perceptions des médecins et des patients à propos de la prescription d'antibiotique dans les maux de gorge (73) montre que seul un patient sur 17 inclus avait exprimé ses attentes. Son souhait portait sur le fait d'avoir un traitement antibiotique ; il ne l'a pas reçu mais était satisfait des explications du médecin. Le parallèle avec le souhait d'un traitement antitussif peut être fait. L'expression des attentes du patient peut lever la frustration du patient de ne pas recevoir le traitement souhaité et éviter au médecin de prescrire un traitement dont il doute de l'intérêt. Si le patient reste demandeur, le recours à un traitement naturel, tel que le miel, ne présentant pas ou peu d'EI mais ayant un effet bénéfique, notamment chez l'enfant (74), peut être une alternative. Enfin, le recours à des placebos reste lui aussi une possibilité (27,75).

V. Conclusion

La toux est un motif de consultation répandu en Médecine Générale, et représente un enjeu socio-économique majeur en raison d'un impact important sur la qualité de vie du patient et sur son activité professionnelle. Bien que non indiqués, les corticoïdes per os sont largement prescrits, notamment en cas de toux infectieuse.

Notre revue de littérature avait pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles. Après recherche, nous avons retrouvé seulement 11 ECR qui traitent des corticoïdes per os versus placebo, avec une évaluation de la toux. Parmi les 11 études, 8 présentent un risque de biais global non faible. Une seule est à faible risque de biais et évalue la toux en critère « de confirmation », c'est à dire critère de jugement principal avec prise en compte de l'inflation du risque alpha ; il s'agit de *Hay 2017*. Elle conclut à un résultat statistiquement non significatif en faveur du groupe prednisolone. Ainsi, selon la méthode REB, on peut conclure à l'absence de preuve d'efficacité des corticoïdes per os sur la toux aigüe ou chronique, de l'enfant ou de l'adulte.

Des méta-analyses exploratoires avec nos critères de jugement fixés a priori ont été réalisées, en utilisant les données disponibles de l'ensemble des ECR inclus bien qu'ils soient très hétérogènes. Concernant notre critère de jugement principal, qui était le soulagement de la toux, nos résultats ne retrouvent pas de preuve d'efficacité des corticoïdes per os avec un RR 1.14 et IC 95% [0.89 ; 1.45]. Concernant nos critères de jugement secondaires : pour la durée de la toux, la MD est de -1.18 [-2.84; 0.49] et pour la sévérité, la SMD est de -0.64 [-1.08 ; -0.21].

Nous avons effectué ce travail en nous appuyant sur la méthode REB (Rebuild the Evidence Base) qui vise à proposer une interprétation objective des résultats d'ECR et de méta-analyses traitant de l'efficacité de médicaments. Nous avons également utilisé la méthode GRADE pour avoir un point de comparaison. Pour notre critère de jugement principal, le niveau de preuve est faible avec la méthode GRADE, et très faible pour les critères secondaires.

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a pu être intégrée à notre analyse. A propos des effets indésirables, les données sont plutôt rassurantes. Il n'y a pas de sur-risque statistiquement significatif en faveur des corticoïdes per os. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence, en raison, d'une observation faite sur un faible nombre de patients.

Au final, cette revue met en lumière le manque de données disponibles sur les corticoïdes per os dans la prise en charge de la toux. Nos résultats sont limités, et manquent parfois de pertinence car les étiologies de la toux étaient diverses dans les populations étudiées, et de ce fait, la comparabilité est faible. Cependant, ils nous invitent à limiter le recours aux corticoïdes per os hors indication en cas de toux, en raison de l'absence de preuve de leur efficacité.

Etant donné l'absence de consensus sur l'efficacité des médicaments antitussifs disponibles sur le marché, l'information et la réassurance du patient sont des points clés de la prise en charge de ce symptôme, qui est le plus souvent bénin et d'évolution naturelle spontanément favorable.

Des recherches supplémentaires sont à fournir pour statuer sur une potentielle efficacité des corticoïdes per os dans la toux. Le recours à une méthode de mesure objective serait intéressant pour aboutir à une meilleure validité méthodologique.

Le miel ou encore, le recours à un placebo, restent des alternatives ayant l'avantage d'avoir peu ou pas d'effets indésirables, en attendant la découverte de potentielles nouvelles thérapeutiques.

VI. Financement

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt et ne pas avoir reçu de financement pour la réalisation de cette revue systématique de la littérature.

VII. Références

1. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, et al. ECOGEN : étude des Éléments de la COnsultation en médecine GENérale. Vo U M E. :10.
2. Carron M. ECOGEN RESPI : étude des résultats de consultation associés à un motif d'origine respiratoire en médecine générale. :71.
3. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med. 10 août 1998;158(15):1657-61.
4. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. Chest. avr 2002;121(4):1123-31.
5. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? Chest. août 2008;134(2):303-9.
6. Dicipinigaitis PV, Eccles R, Blaiss MS, Wingertzahn MA. Impact of cough and common cold on productivity, absenteeism, and daily life in the United States: ACHOO Survey. Curr Med Res Opin. août 2015;31(8):1519-25.
7. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest. août 1998;114(2 Suppl Managing):133S-181S.
8. Worrall GJ. One hundred coughs: family practice case series. Can Fam Physician Med Fam Can. févr 2008;54(2):236-7.
9. Hueston WJ, Mainous AG 3rd, Dacus EN, Hopper JE. Does acute bronchitis really exist? A reconceptualization of acute viral respiratory infections. J Fam Pract. mai 2000;49(5):401-6.
10. Blaiss MS, Dicipinigaitis PV, Eccles R, Wingertzahn MA. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. Curr Med Res Opin. août 2015;31(8):1527-38.
11. Eccles R, Dicipinigaitis P, Turner RB, Druce HM, Adeleke M, Mann AL. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey. Postgrad Med. juin 2016;128(5):485-91.
12. Pratter MR. Chronic Upper Airway Cough Syndrome Secondary to Rhinosinus Diseases (Previously Referred to as Postnasal Drip Syndrome): ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 1 janv 2006;129(1, Supplement):63S-71S.
13. Guilleminault L, Brouquières D, Didier A. [From acute cough to chronic cough in adults: Overview on a common reason for consultation]. Presse Medicale Paris Fr 1983. avr

2019;48(4):353-64.

14. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. janv 2018;153(1):196-209.

15. Bastian L. Corticosteroid therapy : precautions for use and pharmacy advice. Study on patients quality of life on long-term corticosteroid therapy, La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée [Internet]. Université de Lorraine; 2015. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733604>

16. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

17. Weda M, Hoebert JM, Vervloet M, Puigmarti CM, Damen NL, Marchange S, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. In 2017.

18. Hebbrecht G, Raineri F, Duhot D, Arnould P. Quelle est la part des prescriptions de corticothérapie courte chez les généralistes français ?

19. Netboute A, Drogou F, Letrilliat L. Prescriptions médicamenteuses hors-AMM en médecine générale : une étude transversale. [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://docelec.univ-lyon1.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat06264a&AN=bul.496852&lang=fr&site=eds-live>

20. Berreby I. Enquête sur la prise en charge thérapeutique des toux infectieuses (hors PAC) aiguës et sub-aiguës de l'adulte et de l'enfant (hors nourrissons de moins de 2 ans) par les médecins généralistes de Seine Saint Denis. Enquête sur la prise en charge thérapeutique des toux infectieuses (hors PAC) aiguës et sub-aiguës de l'adulte et de l'enfant (hors nourrissons de moins de 2 ans) par les médecins généralistes de Seine Saint Denis / Berreby Ilan ; sous la direction de Michael Nemorin. 2018.

21. Picard E, Dumont-Beaudonnet V. Analyse des consultations pour toux aiguë en médecine générale: évaluation des attentes des patients en région toulousaine [Internet]. éditeur inconnu; 2016. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=n6ZwzgEACAAJ>

22. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 janv 2008;(1):CD001831.

23. BIBAS, Jordan. Etude qualitative de la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes (ou « de la sphère ORL »). 2017.

24. Allanic H. Représentations et déterminants de prescription de la corticothérapie orale de courte durée chez les médecins généralistes marseillais [Internet]. 2017. Disponible sur:

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01877309>

25. Morice AH. Epidemiology of Cough. *Pulm Pharmacol Ther.* mai 2002;15(3):253-9.
26. Vignes S, Wechsler B. Place de la corticothérapie brève dans les affections non malignes. *Rev Médecine Interne.* nov 1998;19(11):799-810.
27. Eccles R. The Powerful Placebo Effect in Cough: Relevance to Treatment and Clinical Trials. *Lung.* 2019/12/13 éd. févr 2020;198(1):13-21.
28. MAUCOURANT Maeva. Efficacité des antitussifs codéinés versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux en soins primaires : une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés. UCBL; 2019.
29. Adou Marc. Revue systématique de la littérature concernant l'efficacité des antitussifs antihistaminiques. UCBL; 2019.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
31. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 août 2019;366:l4898.
32. Brightling CE, Monterio W, Green RH, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir Med.* déc 2001;95(12):999-1002.
33. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2.* 2021.
34. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 19 déc 2014;14(1):135.
35. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res.* 1 juin 2018;27(6):1785-805.
36. Boussageon R. Project Rebuild the Evidence Base (REB): a method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. 2021.
37. Ryan R, Hill S. *How to GRADE the quality of the evidence.* 2016.
38. Ridha M, FY Sofia T, Amel C, Ali BK. Effect of systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 2006.

39. Merlo C, Essig S, Brancati-Badarau DO, Leuppi JD, Speich B, Erlanger TE, et al. Oral corticosteroids for post-infectious cough in adults: study protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial in Swiss family practices (OSPIC trial). *Trials*. 23 nov 2020;21(1):949.
40. Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, Brant R, Mitton C, Plint A, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med*. 23 sept 2004;351(13):1306-13.
41. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 28 oct 2000;356(9240):1480-5.
42. Nishimura K, Ikeda A, Koyama H, Zhang M, Tsukino M, Hajiro T, et al. Additive effects of prednisolone and beclomethasone dipropionate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2000;13(5):225-30.
43. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child*. janv 1986;61(1):15-9.
44. Deshpande A, McKenzie SA. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma. *Br Med J Clin Res Ed*. 19 juill 1986;293(6540):169-71.
45. Jartti T, Nieminen R, Vuorinen T, Lehtinen P, Vahlberg T, Gern J, et al. Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2015;135(3):691-698.e9.
46. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 14 mai 2009;360(20):2079-89.
47. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1 nov 2003;362(9394):1433-8.
48. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. août 2011;128(2):348-52.
49. Hay AD, Little P, Harnden A, Thompson M, Wang K, Kendrick D, et al. Effect of Oral Prednisolone on Symptom Duration and Severity in Nonasthmatic Adults With Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 2017;318(8):721-30.
50. Venekamp RP, Bonten MJM, Rovers MM, Verheij TJM, Sachs APE. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2 oct 2012;184(14):E751-757.

51. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy*. déc 2012;26(6):455-62.
52. Dicipinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussive drugs--past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468-512.
53. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. déc 2014;146(6):1633-48.
54. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. janv 2016;7(1):34-51.
55. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002178.
56. Fernandes R, Bialy L, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint A, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6).
57. Gates A, Gates M, Vandermeer B, Johnson C, Hartling L, Johnson D, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(8).
58. Walters J, Walters E, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3).
59. Walters J, Tan D, White C, Gibson P, Wood-Baker R, Walters E. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9).
60. Venekamp R, Thompson M, Hayward G, Heneghan C, Del Mar C, Perera R, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3).
61. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 avr 2016;4:CD011992.
62. Head K, Chong L, Hopkins C, Philpott C, Burton M, Schilder A. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4).
63. El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, Moore M, Stuart B, Little P. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review. *Fam Pract*. oct 2013;30(5):492-500.

64. Speich B, Thomer A, Aghlmandi S, Ewald H, Zeller A, Hemkens LG. Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2018/09/10 éd. oct 2018;68(675):e694-702.
65. Ponsioen BP, Hop WCJ, Vermue NA, Dekhuijzen PNR, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* janv 2005;25(1):147-52.
66. Pornsuriyasak P, Charoenpan P, Vongvivat K, Thakkinstian A. Inhaled corticosteroid for persistent cough following upper respiratory tract infection. *Respirol Carlton Vic.* sept 2005;10(4):520-4.
67. Lee SE, Lee JH, Kim HJ, Lee BJ, Cho SH, Price D, et al. Inhaled Corticosteroids and Placebo Treatment Effects in Adult Patients With Cough: A Systematic Review and Meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* nov 2019;11(6):856-70.
68. Anderson-James S, Marchant J, Acworth J, Turner C, Chang A. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2013;(2).
69. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 12 avr 2017;357:j1415.
70. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, Tsai S-Y, Wu AC, Tsai H-J. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 1 sept 2020;173(5):325-30.
71. Fernandes RM, Oleszczuk M, Woods CR, Rowe BH, Cates CJ, Hartling L. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J.* sept 2014;9(3):733-47.
72. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S. How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med.* févr 2013;11(1):5-13.
73. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ.* 5 sept 1998;317(7159):637-42.
74. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CMJ. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* déc 2007;161(12):1140-6.
75. Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS. Placebo Effect in the Treatment of Acute Cough in Infants and Toddlers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 déc 2014;168(12):1107-13.

VIII. Annexes

1. Caractéristiques des études incluses

Brightling 2000

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude prospective, randomisée, multicentrique, contre placebo, en cross over |
| Participants | <p>N = 67</p> <p>Adultes, suivis en ambulatoire, avec BPCO (Tiffeneau <70% et VEMS après BDCA <70% du prédit)</p> <p><u>Rq: Stratification de la population en sous groupe selon contage des éosinophiles dans les crachats (faible/ intermédiaire/ élevé)</u></p> <p>Objectif principal de l'étude = vérifier l'hypothèse selon laquelle la réponse à la prednisolone est corrélée positivement au taux d'éosinophiles.</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> diagnostic d'asthme, antécédents de troubles respiratoires dans l'enfance, antécédents de gêne respiratoire liée à l'exposition à des allergènes, exacerbations dans les 6 dernières semaines, prise de corticoïdes oraux régulière. Inclusion des patients sous ICS, si arrêt au moins 1 mois avant le début de l'essai</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu 30mg/j de prednisolone pendant 2 semaines, ou un placebo.</p> <p>Période wash out de 4 semaines.</p> |
| Outcomes | <p><u>CDJ primaires:</u> (à la fin du traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV1 post-BD - score total CRQ - test de la navette (marche) <p><u>CDJ secondaires:</u> évaluation individuelle de chaque domaine du score CRQ, score de sévérité de chaque symptôme (toux, crachats, dyspnée, respiration sifflante) sur échelle VAS de 0 à 100mm, caractéristiques des expectorations.</p> <p>Evaluation le jour même de la fin du traitement, 4 à 6 heures après la dernière prise, par les patients.</p> |
| Notes | <p><u>Evaluation selon le groupe de traitement dans leur ensemble :</u></p> <p>RESULTATS SIGNIFICATIFS POUR CDJ PRIMAIRES</p> <p>RESULTAT SIGNIFICATIF pour la toux et les autres symptômes</p> <p><u>Evaluation en sous groupe :</u> pour la toux, RESULTAT SIGNIFICATIF seulement pour le groupe intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ne précisent pas leurs conflits d'intérêt - Etude sponsorisée en partie par Astra-Zeneca |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude monocentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N= 50</p> <p>Enfants vus aux urgences présentant une crise d'asthme (épisode de respiration sifflante avec un VEMS de 15 à 80% par rapport à leur VEMS de base)</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> Non précisés</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu de la prednisolone à la dose de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2mg/kg le jour de leur présentation (J1) - 1mg/kg le lendemain - 0,5mg/kg le troisième jour <p>ou un placebo.</p> <p><i>Ils ont tous reçu un aerosol de salbutamol à leur présentation; poursuite toutes les 4h, jusqu'au 4e jour.</i></p> |
| Outcomes | <p><u>CDJ objectif:</u> mesure du peak flow = comparaison de l'amélioration en pourcentage du peak flow durant le 2^e et le 3^e jour (matin/soir) par rapport au jour de présentation</p> <p><u>CDJ subjectif:</u> somme des scores de chaque symptôme (toux, respiration sifflante) noté de 0 à 3, évalués le jour et nuit; soit un score total possible de 12.</p> <p>Comparaison J0 (veille du traitement) vs J3.</p> <p>Evaluation des symptômes faite rétrospectivement par les parents à J4 (jour de visite).</p> |
| Notes | <p>RESULTAT SIGNIFICATIF POUR CDJ OBJECTIF et SUBJECTIF</p> <p>- Les auteurs ne précisent pas leurs conflits d'intérêt, ni l'existence d'une sponsorship pharmaceutique de l'étude</p> |

| | |
|----------------------|---|
| Methods | Etude multicentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N = 401</p> <p>Adultes de 18ans ou plus, vus en consultation MG ambulatoire, présentant une infection aigue des voies respiratoires basses définie par une toux aigue (< ou= 28 jours) comme principal symptôme et au moins un symptôme d'infection des voies basses respiratoires : expectorations, douleur thoracique, sifflement, essoufflement, dans les dernières 24h</p> <p><u>Critères d'exclusion :</u> suspicion ou antécédents de maladie respiratoire chronique ; traitement pour un asthme dans les 5 dernières années ; présence de critères d'infection sévères ou complications ; nécessité d'antibiothérapie ou d'hospitalisation le jour même</p> |
| Interventions | Les patients ont reçu soit 40mg de prednisolone par jour, pendant 5j , soit des comprimés placebo. |
| Outcomes | <p><u>CDJ primaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée d'une toux évaluée comme "modérément pénible (3) à insupportable (6)" sur 28j - moyenne des scores de chaque symptôme (toux, expectoration, essoufflement, troubles du sommeil, sensation de mal être général, perturbations des activités) de J2 à J4 <p>Evaluation par les patients, au moyen d'une échelle de Likert allant de 0 à 6. Journal des symptômes rempli quotidiennement. (0 : pas de symptômes; 3 : symptômes modérément pénibles; 6 : symptômes insupportables)</p> <p><u>CDJ secondaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée et sévérité de chaque symptôme sur 28j - durée d'une toux évaluée comme "modérément pénible (3) à insupportable (6)" sur 56j - durée de la toux sur 56j - durée avec peak flow anormal; utilisation d'antibiotiques; EI; reconsultation qui confirme une aggravation clinique; satisfaction du patient par rapport au traitement; intention de recourir au même traitement la prochaine fois. <p><u>CDJ exploratoire à J7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - persistance de toux "modérément pénible (3) à insupportable (6)" - persistance de toute toux confondue |
| Notes | <p>RESULTATS NON SIGNIFICATIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs précisent leurs conflits d'intérêt - L'étude n'a pas été sponsorisée par l'industrie pharmaceutique |

| | |
|----------------------|---|
| Methods | Etude monocentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N = 79</p> <p>Nourrissons de 3 à 23 mois, né à 36 semaines de grossesse ou plus, premier épisode de bronchiolite rhinovirus-induit, confirmé par PCR sur aspi naso pharyngée ayant des symptômes d'atteinte des voies basses respiratoires (toux, respiration bruyante, ou sifflement)</p> <p><u>vus aux urgences: 61 hospitalisés, 18 ambulatoires.</u></p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> signes de maladie chronique non-atopique, antécédents de traitement par corticothérapie systémique ou inhalée, participation à une autre étude, cas contact de varicelle si pas d'antécédents de varicelle, nécessité de prise en charge en unité de soins intensifs, mauvaise compréhension du finlandais</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu soit de la prednisolone par voie orale à la dose de 2mg/kg/j, répartie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une prise à J0, - en 2 prises à J1-2-3 (max 60mg/j) Soit un placebo <p><u>Rq:</u> Délai entre entrée aux urgences et début du traitement car besoin de PCR positive pour rhinovirus</p> |
| Outcomes | <p><u>CDJ primaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - taux d'occurrence d'un nouvel épisode confirmé par un médecin dans les 2 mois - nombre de nouvel épisode confirmé par un médecin dans les 12 mois - initiation d'un traitement pour l'asthme dans les 12 mois <p><u>CDJ secondaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée et sévérité des symptômes respiratoires dans les 2 semaines (toux, difficultés expiratoires, respiration bruyante, rhinite, symptômes nocturnes) avec une échelle allant de 1 à 4. <p>Evaluation faite par les parents, par le biais d'un journal de symptômes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitements par bronchodilatateurs dans les 2 semaines - RDV chez le medecin non programmés dans les 2 semaines - dans les 2 mois après la sortie: visite chez le medecin, hospitalisation, cure de corticoïdes oraux, initiation de traitement CSI - nouvel épisode dans les 12 mois |
| Notes | <p>RESULTAT NON SIGNIFICATIF POUR CDJ PRIMAIRES</p> <p>RESULTAT SIGNIFICATIF POUR LA TOUX <u>pour la durée</u>; NS pour la sévérité.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs précisent leurs conflits d'intêret, et ne renseignent pas l'existence d'une sponsorship pharmaceutique de l'étude |

| | |
|----------------------|---|
| Methods | Etude monocentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N = 117</p> <p>Adultes suivis en ambulatoire, ayant une polypose nasale diagnostiquée cliniquement et confirmée par endoscopie: présence de polypes nasaux bénins bilatéraux</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> symptômes suggérant une maladie cardiovasculaire/rénale/ hépatique, un diabète, une cataracte ou un glaucome, un asthme instable/ mucoviscidose/ troubles muco-ciliaires, une immunodépression ; une infection aiguë dans les 2 mois précédents ; déviation sévère de la cloison nasale ; utilisation de corticoïdes nasaux ou inhalés, ou per os dans les 2 derniers mois/ d'un antihistaminique dans les 7 derniers jours/ d'un décongestionnant dans les 2 derniers jours ; antécédents de chirurgie des sinus.</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu soit des comprimés de prednisolone à la dose de 50mg/j pendant 14 jours, soit des comprimés placebo.</p> <p><i>Suivi d'un traitement par topique intranasal: 200µg de mometasone furoate, 2 fois par jour pendant 10 semaines.</i></p> |
| Outcomes | <p>- obstruction nasale par mesure du peak flow nasal et oral à S2 (fin prednisolone), S7(milieu MF) et S12 (fin MF)</p> <p>- Score de sévérité de chaque symptôme au moyen d'une échelle de Likert (de 0 à 6 – absence de symptômes à pire symptôme) : obstruction nasale, écoulement nasal, éternuement, picotement nasal, hyposmie, jetage postérieur, toux, douleur sinusienne; la somme étant le total nasal symptoms score (TNSS) à S2 (fin prednisolone), S7(milieu MF) et S12 (fin MF) Evaluation par les patients, lors des visites à S2, S7 et S12.</p> <p>- taille des polypes et total nasal polyps score (TNPS) à S2 (fin prednisolone), S7(milieu MF) et S12 (fin MF)</p> |
| Notes | <p>RESULTAT SIGNIFICATIF pour la toux à S2, S7; NS à S12. A S12, il n'y a plus d'amélioration significative pour la plupart des symptômes hormis hyposmie. RESULTAT SIGNIFICATIF pour peak flow et TNPS sur l'ensemble de la durée.</p> <p>- Les auteurs précisent leurs conflits d'intêtet, et il n'y a pas de sponsorship pharmaceutique de l'étude</p> |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude prospective, monocentrique, randomisée, contre placebo, en cross over |
| Participants | <p>N = 24</p> <p>Adultes > 50ans, suivis en ambulatoire, pour une BPCO (Tiffeneau <70% et VEMS <80% de la valeur prédictive) stable (n'ayant pas reçu de traitement par corticoïdes PO dans les 3 derniers mois) ayant pour antécédents un tabagisme à > 20PA et recevant un traitement par ISC (Beclomethasone dipropionate 1600ug/j) depuis > 3 mois</p> <p><u>Critères d'exclusion</u>: antécédents suggérant un asthme ; autres maladies pulmonaires repérées par radiographie ou TDM ; comorbidités telles que le diabète, mal équilibrées.</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu soit 30mg/j de Prednisolone, pendant 2 semaines soit des comprimés placebo. Wash out d'une semaine.</p> <p><i>Tout au long de l'étude, chaque patient a reçu par voie inhalée: BDP 400ug + salbutamol 400ug + ipratropium 80ug; 4 fois par jour.</i></p> |
| Outcomes | <ul style="list-style-type: none"> - moyenne du peak flow pendant les 7 jours de wash out - spirométrie à J21 - score de qualité de vie (CRQ) à J21 - mesures biologiques: éosinophiles, glycémie, ostéocalcine à J21 - Score moyen de sévérité de chacun des symptôme (dont la toux) durant les 7 jours de wash out <p>Evaluation quotidienne par les patients, avec une échelle de Likert de 0 à 6 (absence de symptômes à pire symptôme)</p> |
| Notes | <p>RESULTAT SIGNIFICATIF pour peak flow et mesures biologiques RESULTATS NON SIGNIFICATIFS pour la toux et les autres CDJ</p> <p>- Les auteurs ne précisent pas leur conflit d'intérêt ; placebo fourni par labo pharmaceutique.</p> |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude monocentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N = 217</p> <p>Enfants de 1 à 5ans, admis pour un épisode de respiration sifflante viro-induit (= symptômes de rhino pharyngite dans les 2 jours qui précèdent)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u>: antécédents de maladie pulmonaire chronique ou anomalie structurelle des VR, maladie nécessitant un traitement pharmacologique systémique continu, antécédents de prématurité ou de détresse respiratoire néonatale, antécédents de rhinite chronique, prise de prednisolone par voie orale dans les 14j</p> |
| Interventions | <p>Intervention qui débute lors de la survenue d'un prochain épisode en ambulatoire; traitement déclenché par les parents.</p> <p>Les patients reçoivent soit 20mg/j de prednisolone pendant 5 jours, soit un placebo.</p> <p><i>Salbutamol toutes les 4h, si nécessaire.</i></p> |
| Outcomes | <p><u>CDJ primaires</u>: moyenne du score de sévérité noté de 0 à 3, sur 7 jours pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptômes DIURNES (toux, respiration sifflante, dyspnée, limitation des activités) - symptômes NOCTURNES (toux, respiration sifflante, sommeil perturbé) <p>soit un score total de 0 à 3.</p> <p>Recueil via un journal de symptômes à remplir quotidiennement.</p> |
| Notes | <p>RESULTATS NON SIGNIFICATIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs précisent leurs conflits d'intérêt. - Packaging fournis par un laboratoire indépendant (Nova Laboratories) |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude multicentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N = 48</p> <p>Enfants, suivis en ambulatoire, avec</p> <p>Diagnostic de sinusite chronique basé sur des symptômes présents depuis plus de 3 mois: rhinorrhée purulente OU jetage postérieur purulent, ET au moins un des symptômes suivants : obstruction nasale, toux, halitose, céphalées, douleur faciale</p> <p>AVEC anomalies au TDM</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> corticoïdes oraux dans les 2 derniers mois ; antibiothérapie ET corticoïdes topiques dans les 4 dernières semaines ; troubles de voies respiratoires (fibrose kystique, dyskinésie ciliaire, polypes nasaux, hypertrophie des amygdales et asthme) ; déficit immunitaire ; maladie systémique ; RGO ; intolérance à l'aspirine ; anomalies naso-sinusales acquises ou congénitales ; contre-indication à l'utilisation des corticoïdes ; rhinite allergique liée au pollen si saison correspondante.</p> |
| Interventions | <p>Tous les patients ont reçu de l'AMX/C oral (45/4,6mg/kg/j) pendant 30 jours</p> <p>ET pendant 15 jours:</p> <p>soit METHYLPREDNISOLONE par voie orale, à la dose de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1mg/kg/j de J1 à J10, - 0,75mg/kg/j J11-J12 - 0,5mg/kg/j à J13-J14 - 0,25mg/kg/j à J15 <p>soit des comprimés placebo</p> |
| Outcomes | <p><u>CDJ primaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison score total des 6 symptômes à J30 - comparaison score TDM à J30 <p><u>CDJ secondaires:</u> Score de sévérité individuel de chaque symptôme à J30; taux de rechute; tolérance</p> <p>Utilisation d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10, renseignée par le patient ou les parents; journal de symptômes.</p> |
| Notes | <p>RESULTATS SIGNIFICATIFS pour CDJ PRIMAIRES</p> <p>RESULTATS SIGNIFICATIF pour la toux (CDJ secondaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ne précisent pas leurs conflits d'intérêt, ni l'existence d'une sponsorship pharmaceutique de l'étude |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude multicentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N = 800</p> <p>Nourrissons de 6 semaines à 12 mois vus aux urgences avec diagnostic de bronchiolite (= 1ere épisode de respiration sifflante avec symptômes d'atteinte des VAS) et Respiratory Distress Assessment Index (RDAI) de 4 à 15</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> traitement par BD aux urgences avant évaluation, traitement par CSI ou CCT PO dans les 2 dernières semaines, ATCD de respiration sifflante ou diagnostic d'asthme ou utilisation de BD, pathologie cardio-pulmonaire chronique, immunodépression, signes de gravité (FC >200bpm, FR >80, RDAI >15, somnolence), contage varicelle dans les 3 semaines, prématurité avec âge corrigé <6semaines, barrière de langage avec la famille.</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - adrénaline nébulisée + dexamethasone (DXM) orale (1) - adrénaline nébulisée + placebo oral (2) - placebo nébulisé + DXM orale (3) - placebo nébulisé + placebo oral (4) <p>La posologie de la DXM sirop était de 1mg/kg (maximum 10mg) pour la 1ere dose aux urgences, puis 0,6mg/kg pendant 5 jours.</p> <p>2 aérosols d'adrenaline à 30 minutes d'intervalle (3ml adrénaline à 0,1%)</p> <p><i>Oxygénothérapie si sat <92%AA, et paracétamol si température >38°C.</i></p> |
| Outcomes | <p><u>Critère de jugement primaire:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - taux d'hospitalisation le jour de la présentation - taux d'hospitalisation à 7 jours et à 22 jours - taux d'hospitalisation à 22 jours <p><u>Critères de jugement secondaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FC/FR/saturation/ score RDAI à 30/60/120/240 minutes - durée et sévérité des symptômes (dont la toux) <p>Evaluation subjective de la toux par les parents, avec recueil téléphonique via IDE: journalier la 1ere semaine, puis tous les 2 jours jusqu'à J14, puis tous les 3 jours jusqu'à J22.</p> <ul style="list-style-type: none"> - temps jusqu'à la sortie ; nouvelle consultation médicale à 22 jours |
| Notes | <p>RESULTAT SIGNIFICATIF seulement pour G1 par rapport à G4 pour CDJ primaire à J7 ; G3 par rapport à G4 NS.</p> <p>RESULTAT NON SIGNIFICATIF pour G3 vs G4 pour la toux (CDJ secondaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs précisent leurs conflits d'intêret, et ne rapportent pas l'existence d'une sponsorship pharmaceutique de l'étude |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude multicentrique, randomisée, contre placebo, en groupes parallèles |
| Participants | <p>N= 185</p> <p>Adultes vus en consultation de MG ambulatoire avec diagnostic clinique de rhino-sinusite aigue non compliquée basé sur des symptômes présents depuis au moins 5 jours et maximum 12 semaines; au moins des 2 symptômes suivants : écoulement nasal antérieur ou postérieur, ou congestion nasale ET douleur ou pression faciale, ou douleur à la mastication</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> signes de complications (œdème palpébral, température > 38,5°C), au moins 2 antécédents de sinusite dans l'année précédente, grossesse, antécédents de chirurgie ORL pour cancer, CI à la prednisolone, utilisation de corticoïdes intra nasal ou corticothérapie orale dans les 4 dernières semaines.</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu soit des comprimés de prednisolone à la dose de 30mg/j pendant 7 jours, soit des comprimés placebo.</p> <p><i>Recours au paracetamol et xylometazoline (vasoconstricteur topique) si besoin pendant 7 jours. Antibiotiques et corticoïdes intranasaux, si besoin mais à éviter surtout pendant la première semaine.</i></p> |
| Outcomes | <p><u>Critère de jugement primaire:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients avec résolution de la douleur/pression faciale à J7 (score = 0 ou 1) <p><u>Critères de jugement secondaires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients avec résolution de la douleur/pression faciale sévère à J7 (score <4) - proportion de patients avec résolution de chaque symptôme (score = 0 à 1) à J7: variable dichotomique - temps de résolution de l'ensemble des symptômes - durée moyenne de chaque symptôme (variable continue) - qualité de vie <p>Evaluation des symptômes par les patients, au moyen d'une échelle de Likert (de 0 à 5 – absence de symptômes à pire symptôme). Journal de symptômes jusqu'à J14</p> |
| Notes | <p>RESULTAT NON SIGNIFICATIF POUR CDJ PRIMAIRE</p> <p>RESULTAT SIGNIFICATIF <u>VARIABLE CONTINUE</u> ET NON SIGNIFICATIF POUR <u>VARIABLE DICHOTOMIQUE</u></p> <p>- Les auteurs précisent leurs conflits d'intérêt, et ne rapportent pas l'existence d'une sponsorship pharmaceutique de l'étude</p> |

| | |
|----------------------|--|
| Methods | Etude prospective, randomisée, contre placebo, en groupe parallèles +/- cross over si absence d'amélioration à J8 ou nouvelle crise après J8 |
| Participants | <p>N = 38</p> <p>Nourissons de 0 à 18 mois, ayant déjà présenté au moins 2 épisodes de respiration sifflante, avec symptômes actuels présents depuis au moins 48h, vus en ambulatoire = asthme du nourisson</p> <p><u>Critères d'exclusion:</u> patients nécessitant une hospitalisation, pathologie suspectée autre que asthme</p> |
| Interventions | <p>Les patients ont reçu 1mg/kg de prednisolone, 2 fois par jour, pendant 5 jours, ou un placebo.</p> <p><i>Poursuite des bronchodilatateurs ou des antibiotiques, si déjà débutés.</i></p> |
| Outcomes | <p>Somme des scores de sévérité de chaque symptôme (toux, respiration sifflante et essoufflement) allant de 0 (absence) à 3 (sévère), le jour et la nuit, soit un score total de 0 à 18 avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison des scores à J1, J3, J5, J7 - comparaison du nb de changement positif et négatif sur intervalle J1-J3, J1-J5, J1-J7 - Différence de score sur intervalle sur intervalle J1-J3, J1-J5, J1-J7 - Avis positif des parents sur le ttt à l'issue de celui-ci <p>Evaluation à J1, J3, J5, J7, avec recueil via un journal de symptômes à remplir quotidiennement.</p> |
| Notes | <p>RESULTATS NON SIGINIFICATIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs ne précisent pas leurs conflits d'intêret, ni l'existence d'une sponsorship pharmaceutique de l'étude |

2. Evaluation du risque de biais de chaque étude

Brightling 2000

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|----------------------|---|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation par tables de nombres aléatoires |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | NI | Caractéristiques disponibles que pour les chaque sous groupe (selon contage éosinophile) |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects | S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal? | N | 32 ont reçu la PRED en premier et 35 le placebo. |
| | S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis? | N | 8 patients exclus au cours de l'étude pour aggravation de leur état de santé |
| | S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period? | Y | 4 semaines de wash out |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | N | Pas d'analyse en intention de traiter. 8 patients retirés de l'étude pour exacerbation pendant la période de wash out |
| | 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | PY | (>5%) |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | Remplacement des données; on assigne un changement net de zéro aux patients retirés lors de la période de wash out |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Echelle de visuelle de 0 à 100mm |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | 5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|----------------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | NI | Randomisation non précisée. L'allocation a été révélée au bout de 50 patients, pour permettre une étude intermédiaire; population initialement souhaitée = 72. |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | N | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | NI | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | PY | Analyse en intention de traiter |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | Résultats pour 44 des 50 patients randomisés, soit perte de 12% des données |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | N | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | PY | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | PY | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | Y | Score composite de la toux |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | N | Analyse stoppée avant recrutement complet |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation générée par ordinateur, en utilisant des blocs de taille différente |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | Y | Analyse en intention de traiter modifiée (retrait des patients pour lesquels le CDJ étudié n'est pas connu) |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | CDJ primaire n°1: 334 patients analysés sur 401 randomisés; 40 avaient un score de sévérité <3 à la présentation. CDJ primaire n°2: 369 / 401. |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | Y | Des analyses de sensibilité ont été menées ne retrouvant pas de différence significative. A noter, une analyse post-hoc avec imputation d'un jour pour les personnes déclarants un score de toux <3, n'a pas eu d'impact sur l'analyse a priori. |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Evaluation de la toux, par les patients avec une échelle de Likert de 0 à 6 |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | A noter que des analyses post hoc ont été faites, afin de vérifier l'impact éventuel des perdus de vus ou de l'adhérence imparfaite: pas de modification statistiquement significative des résultats. |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|----------------------|---|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation séparée pour patients hospitalisés et patients ambulatoires, générée par ordinateur par blocs permutés de 4 |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | Y | Analyse en ITT modifiée (retrait des patients pour lesquels le CDJ n'est pas connu) |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | Données exploitables pour 74 patients sur 79. Les 5 appartiennent au groupe PREDNISOLONE. |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | N | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | PY | > 5% de perdus de vue |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | PY | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Evaluation subjective de la toux par les parents, avec une échelle de 1 à 4; journal quotidien |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | N | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|----------------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | NI | Randomisation 3:2 en faveur du groupe Prednisolone. Pas d'autre information. Etude en double aveugle. |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | Pas de différence statistiquement significative entre les groupes |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | Y | Analyse en intention de traiter modifiée |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | 3 patients ont été perdus de vue sur les 117 (<5%); n'ont pas pu se présenter à la visite pour des raisons logistiques |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Evaluation subjective de la sévérité de la toux, avec une échelle de Likert |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | Oui mais les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Some concerns | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|----------------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | NI | |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | NI | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | NI | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects | S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal? | NI | |
| | S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis? | PY | 2 retraits pour aggravation de leur état |
| | S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period? | PN | 1 seule semaine de wash out, même si pas d'effet rapporté par les auteurs |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude aveugle; traitement donné en amont aux patients. |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | N | Pas d'analyse en intention de traiter. 3 retraits. |
| | 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | PY | (>5%) |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | Résultats pour 21 des 24 patients; perte de 12% des données |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | N | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | PY | 2 des 3 retirés pour exacerbation aigue = modification de l'état de santé. |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | PY | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | N | Description méthodologique peu fournie, CDJ multiples. |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | 5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|-------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation par blocs permutés de 10 Conservation dans des enveloppes sous scellées |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | Pas de différence significative entre les groupes |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle; mais les parents étaient responsables de la distribution du traitement (placebo ou PRED) et certains ont décidé de ne pas donner le traitement prévu. |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | N | Pas d'analyse en intention de traiter; retrait si n'a pas eu le ttt de l'étude ou perdus de vue |
| | 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | Y | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | Sur les 217 patients randomisés, 153 ont présenté un nouvel épisode. Parmi eux, seuls 121 ont pu être analysés, soit environ 80%. |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | N | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | PY | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | PY | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | Y | Score composite de la toux |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|-------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation par tables de nombres aléatoires |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | Pas de différence significative entre les 2 groupes |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | N | Pas d'analyse en ITT; 2 retraits pour écarts au protocole et 1 pour troubles dig |
| | 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | Y | 3/48 patient, soit > 5% de la population |
| Risk of bias judgement | High | | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | Données disponibles pour 45 des 48 patients randomisés (>5%) |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | N | |
| | 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | Y | |
| | 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | Y | |
| Risk of bias judgement | High | | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Evaluation subjective de la sévérité de la toux, par les parents et/ou les patients eux meme, avec VAS de 0 à 10 |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | Etude en double aveugle |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|------------|---|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation générée par ordinateur utilisant des blocs de 8 et 12 permutés, stratifiés par centre. Enveloppes scellées à la pharmacie |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | Groupes comparables |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | Y | Analyse en intention de traiter modifiée (retrait des patients pour lesquels le CDJ étudié n'est pas connu) |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | Oui, analyse de 797 patients sur 800 (<5%) |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | NI | Recueil par IDE, pas plus de précision |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|------------|--|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | Y | Randomisation par bloc de 4, générée par ordinateur au moyen de tables de nombres aléatoires. |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | Y | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | Groupes comparables hormis pour le sexe et statut atopique |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en double aveugle |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N | |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | Y | Analyse en intention de traiter modifiée (retrait des patients pour lesquels le CDJ étudié n'est pas connu) |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | N | Résultats disponibles pour 174 patients sur 185 (>5%). 5 dans le groupe PRED et 6 dans le groupe PLACEBO (respectivement: 1 et 1 retiré de l'étude à J1, 4 et 5 exclus car évaluation incomplète/non rendue) |
| | 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data? | Y | Analyse de sensibilité : pas de modification significative |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | N | Evaluation subjective de la toux, par les patients, avec une échelle de Likert de 0 à 5 |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | Low | |

| Domain | Signalling question | Response | Comments |
|---|---|----------------------|---|
| Bias arising from the randomization process | 1.1 Was the allocation sequence random? | NI | Randomisation non précisée |
| | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | NI | |
| | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | N | Etude en insu des patients et des parents. Medecins probablement informés pour permettre le cross-over. |
| | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | PY | |
| | 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context? | PN | Traitement prescrit avant le début de l'étude: - bronchodilatateurs: 3 PRED, et 5 PLACEBO - antibiotiques: 2 dans le groupe PLACEBO |
| | 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? | N | Dans l'analyse, inclusion des patients randomisés initialement + cross over. Donc pas d'ITT. |
| | 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | PY | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias due to missing outcome data | 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | Y | 36 patients analysés + 18 issus du cross over =56. Données exploitables pour 55. |
| | Risk of bias judgement | Low | |
| Bias in measurement of the outcome | 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | Y | Score composite de la toux |
| | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | N | |
| | Risk of bias judgement | High | |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | NI | |
| | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | N | |
| | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | N | |
| | Risk of bias judgement | Some concerns | |
| Overall bias | Risk of bias judgement | High | |

3. Méthode REB

Protocol

The protocols will be registered, for each drug of interest, in a secure database such as PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) or other (<https://osf.io/registries>) and will follow the P-Prisma guidelines⁵³. The procedure for these reviews will follow established best methods and Cochrane standards⁶⁴.

Drugs chosen initially will be specific molecules used in every day practice in general practice, notably drugs prescribed for comfort, such as pain control or for benign symptoms. But the method could be used for any type of drug, no matter the indication.

Literature search

We will search at least in MEDLINE, Scopus, Web of Science and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) without any language restriction. We will combine both MeSH and free text terms for identifying relevant articles (example the name DCI of the drug). The specific search strategies will be created by a Health Sciences Librarian with expertise in systematic review searching. Once the MEDLINE strategy is determined, it will be adapted to the syntax and subject headings of the other databases. We will also search the publication of study protocols and possibly in protocol registers such as ClinicalTrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (apps.who.int/trialsearch) to detect ongoing or unpublished trials in order to assess publication bias.

Cochrane's systematic review on the same topic to identify additional eligible studies seront analysées.

Eligibility criteria

We will include randomised controlled trials testing for superiority of the drug of interest against placebo or active drugs in a specific indication and/or population. The outcomes will be PIO (not surrogate). Non-inferiority trials testing against the standard drug may also be considered. In this case, we will check for clinical pertinence by evaluating the potential loss of efficacy in balance with the benefits of the drug in question.

Study process

Teams of two paired reviewers, without any conflicts of interest (www.transparence.gov) trained in health research methods, will independently screen titles, abstracts and full texts for eligibility. They will assess risk of bias and collect data from each eligible study, using standardised, pilot tested forms, together with detailed instructions. Reviewers will resolve disagreement through discussion or, if required, by adjudication by a third reviewer.

Data collection

We will collect the following information from each eligible randomised controlled trial:

- General study characteristics: author name, year of publication, total number of patients randomised, number of treatment groups, length of follow-up, study phase, funding source, trial registry number, countries involved and number of study sites
- Patient characteristics: gender, age and pertinent characteristics according to the drug of interest and the target population.
- Intervention: baseline treatment, details of intervention and control groups (eg, International Non-proprietary Name of drug, dosage and duration of treatment) and concomitant treatments throughout the study.
- Comparator: placebo or active drug (standard or not).
- Outcomes: how primary and secondary outcomes are defined in each study or protocol, number of events and patients included for analyses in each group, as well as adjusted data if available.

Taking into account the risk of false positives

If possible, the initial protocol (published or not) of the RCT will be used to better evaluate the study's bias, particularly bias due to deviations from the intended interventions and deviation du plan d'analyse statistique. It is also to check that the hypothetico-deductive method has been respected.

a. Risk of bias assessment

We will assess the quality of included studies by evaluating the possible risks of bias as they are classified in the Cochrane Collaboration's ROB's V2 tool⁶⁵: bias arising from the randomisation process, bias due to deviations from intended interventions, bias due to missing outcome data, bias in measurement of the outcome, bias in selection of the reported result. These will be judged as low, some concern or high risk for each type of bias for a specific outcome. The overall risk of bias for each result will be classified according to the ROB2 approach⁶⁵.

b. Risk associated to multiplicity of statistical tests and type I error

In case of multiple testing of the main outcome (for example in case of multiple outcomes or intermediary analyses), we will check for adjustment methods^{60,66-68} to control the risk of a type I error (examples : Bonferroni's correction or outcome that were planned in hierarchal analysis). If these analyses are done we consider the risk of a type I error is controlled. If this risk is not anticipated in the protocol, the risk of false positivity is high and the study will then be considered as non-conclusive, even if a statistical difference is found⁶⁸.

If the primary outcome is a composite criterion, we will consider statistically significant results of an individual outcome of this composite criterion as a primary outcome with a controlled risk of type I error after checking for the risk of multiple testing (for example if planned in hierarchical analysis) or after checking for consistency.

Definition of a “conclusive” RCT = confirmatory trial and overall low risk of bias

We will consider that an RCT is conclusive if these two criteria are true:

- The RCT is of high quality according to ROB 2 (i.e if the **overall risk of bias is low**).
- The results are statistically significant **for the outcomes** that were defined a priori (or that were modified without any knowledge of the results) and after taking into account the risk of multiple testing and type I error (in confirmatory trials)

Meta-analysis

For each outcome, a meta-analysis will take into consideration only results from high-quality RCTs. The result of this meta-analysis will be considered positive if the results are statistically significant ($p < 0.05$).

Statistical analysis⁶⁴

For all outcomes, the number of events in each group will be extracted. As much as possible, we will pool the risk ratios reported in the studies (rather than crude results), as these are often hazard ratios or adjusted risk ratios. For dichotomous (binary or qualitative) outcomes, we will calculate Risk Ratios (RR) with 95% CIs from the number of events and participants in each treatment group. For continuous (quantitative) outcomes, we will calculate the difference in means (or standardised mean differences if necessary) with 95% CIs. If events are very rare (0 or 1 in each group of the RCT), we will pool data using Peto’s methods (25) (because corrections for zero cell counts are not necessary) with reported pooled Peto odds ratios and associated 95% CIs.

We will preferably use a random-effect model meta-analysis to assess the effect of drug. Statistical heterogeneity across trials will be assessed with the I^2 statistic. The I^2 statistic measures the proportion of overall variation that is attributable to between-study heterogeneity. Heterogeneity is considered high if the I^2 is above 50% ($\geq 50\%$). When possible, we will use the results from intention-to-treat (ITT) analyses from the RCTs included.

Quality of evidence

A la fin, the number of conclusive RCTs, the heterogeneity and the publication bias between the RCTs (evaluated with the Egger Test funnel plot AND with the analyses of RCT registres)

will be evaluated. Le biais de publication sera pris en compte s'il est susceptible d'impacter le résultat.

Pour chaque population/indication et chaque outcome, the REB method will propose one of the four following conclusions.

1. Firm Evidence (Result ayant peu de chance d'être réfuté) :

- At least 2 conclusive RCTs for the outcome chosen
- AND No suspected or real publication bias
- AND positive meta-analysis for the outcome chosen with moderate heterogeneity in the meta-analysis ($I^2 < 50\%$) (if meta-analysis possible)

2. Evidence (Fait suffisamment probant) and to be confirmed pour accéder au statut de "preuve solide":

- At least 1 conclusive RCTs for the outcome chosen
- AND No suspected or real publication bias
- AND positive meta-analysis for the outcome chosen with moderate heterogeneity in the meta-analysis ($I^2 < 50\%$) (if meta-analysis possible)

3. Results to be confirmed but no evidence = "non suffisamment probant" :

Results are promising and need to be confirmed by an RCT of good quality focusing on the same main outcome.

A) 0 conclusive RCT for the outcome chosen

- AND positive meta-analysis for the outcome chosen with moderate heterogeneity in the meta-analysis ($I^2 < 50\%$) (if meta-analysis possible)
- AND No suspected or real publication bias

B) At least 1 conclusive RCTs for the outcome chosen AND one of this situation:

- Negative meta-analysis
- OR positive meta-analysis but considerable and non expliquée heterogeneity in the meta-analysis ($I^2 > 50\%$)
- OR positive meta-analysis but suspected or real publication bias susceptible d'impacter le résultat

4. Lack of evidence

If an analysis does not fit one of the above cases, it will be considered that there is not enough evidence to conclude on the effect of the drug. Here are some cases where this conclusion will be applied:

- A) No RCTs included after data search.
- B) 0 conclusive RCT and one situation:
 - Negative meta-analysis (if possible)
 - OR positive meta-analysis but considerable and non expliquée heterogeneity in the meta-analysis ($I^2 > 50\%$)
 - OR positive meta-analysis but suspected or real publication bias susceptible d'impacter le résultat
- C) At least 1 conclusive RCTs for the outcome chosen AND one of this situation:
 - Negative meta-analysis AND suspected or real publication bias
 - Positive meta-analysis but considerable and non expliquée heterogeneity in the meta-analysis ($I^2 > 50\%$) AND suspected or real publication bias susceptible d'impacter le résultat



DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

Nom, prénom du candidat : CHARRA Fanély N° d'étudiant : 10903378
 Interne Médecine générale (DES) Interne Autres spécialités
(cocher la case correspondante) (indiquer laquelle)

Titre de la thèse : *Efficacité des corticoïdes per os versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux, en soins primaires : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés*

Président de thèse (nom, prénom et UFR) : FLORI Marie, UFR Lyon Est

LUTTE CONTRE LE PLAGIAT DECLARATION SUR L'HONNEUR

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 & suivants du Code de la Propriété Intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la Loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le Président de l'Université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'Université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existant(e)s, à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : *J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des droits disciplinaires ou pénaux que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature de la (du) candidat(e)



DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

DATE : JEUDI 10 FÉVRIER 2022
LIEU & SALLE DE SOUTENANCE DE THÈSE : UFR LYON EST ; AMPHITHÉÂTRE LACASSAGNE
HEURE DE LA THÈSE : 15H

Nom, prénom du candidat : CHARRA Fanély
Adresse : 140 cours Lafayette 69003 LYON
☎ 06.28.03.03.92

Email : charrafanely@gmail.com

Interne Médecine générale (DES)
(cocher la case correspondante)

Interne Autres spécialités

EFFICACITÉ DES CORTICOÏDES PER OS VERSUS PLACEBO DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA TOUX, EN SOINS PRIMAIRES : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

PRESIDENT ET MEMBRES DU JURY

Président :

Professeur FLORI Marie

UFR Lyon Est

Membres assesseurs :

Professeur Dupraz Christian

UFR Lyon Sud

Docteur Bismuth Philippe

Docteur Giroud Benoit

Directeur de thèse :

Professeur Boussageon Remy

UFR Lyon Sud

VU: Président de la thèse

Pr Flori

Signature du candidat :

VU :

**Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de la Faculté de Médecine Lyon-Est**



Professeur Gilles RODE

Administrateur provisoire.

Faculté de Médecine Lyon Est

<http://lyon-est.univ-lyon1.fr/> • téléphone : 33 (0)4 78 77 70 00

ACCOMPAGNER
CRÉER
PARTAGER



DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

DATE : JEUDI 10 FÉVRIER 2022
LIEU (SALLE) DE SOUTENANCE DE THÈSE : AMPHITHÉÂTRE LACASSAGNE (UFR LYON EST)
HEURE DE LA THÈSE : 15H

Nom, prénom du candidat : CHARRA Fanély

Titre de la thèse : Efficacité des corticoïdes per os versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux, en soins primaires : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés

Document à remplir par le Président de la thèse, Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon 1

- 1) Le Président s'engage à prendre la responsabilité du suivi de la thèse pour en assurer la qualité,
- 2) Le Président établit **un court rapport** confirmant que le travail effectué correspond bien à celui attendu pour une thèse de Doctorat en Médecine.
- 3) Les soutenances doivent débuter au plus tard à 18 heures

RAPPORT DU PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Travail de qualité, utilisant une méthode rigoureuse (revue de la littérature et méta-analyse) par réponse à une question de prise en charge d'un symptôme courant en soins primaires.

Lyon, le 22 ~~XII~~ 2021
Le Président de la thèse,
Nom, Prénom du Président et Cachet du service
Signature

Professeur Marie FLORI
Médecine générale
28 cours Charlemagne 69002 LYON
Tel. 04 78 37 65 64
RPPS 1000 ACCOMPAGNER 591072235
CRÉER
PARTAGER

4

Faculté de Médecine Lyon Est
<http://lyon-est.univ-lyon1.fr/> • téléphone : 33 (0)4 78 77 70 00



Nom, prénom du candidat : CHARRA Fanély

CONCLUSIONS

La toux est un motif de consultation répandu en Médecine Générale, et représente un enjeu socio-économique majeur en raison d'un impact important sur la qualité de vie du patient et sur son activité professionnelle. Bien que non indiqués, les corticoïdes per os sont largement prescrits, notamment en cas de toux infectieuse.

Notre revue de littérature avait pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles. Après recherche, nous avons retrouvé seulement 11 ECR qui traitent des corticoïdes per os versus placebo, avec une évaluation de la toux. Parmi les 11 études, 8 présentent un risque de biais global non faible. Une seule est à faible risque de biais et évalue la toux en critère « de confirmation », c'est à dire critère de jugement principal avec prise en compte de l'inflation du risque alpha ; il s'agit de *Hay 2017*. Elle conclut à un résultat statistiquement non significatif en faveur du groupe prednisolone. Ainsi, selon la méthode REB, on peut conclure à l'absence de preuve d'efficacité des corticoïdes per os sur la toux aiguë ou chronique, de l'enfant ou de l'adulte.

Des méta-analyses exploratoires avec nos critères de jugement fixés a priori ont été réalisées, en utilisant les données disponibles de l'ensemble des ECR inclus bien qu'ils soient très hétérogènes. Concernant notre critère de jugement principal, qui était le soulagement de la toux, nos résultats ne retrouvent pas de preuve d'efficacité des corticoïdes per os avec un RR 1.14 et IC 95% [0.89 ; 1.45]. Concernant nos critères de jugement secondaires : pour la durée de la toux, la MD est de -1.18 [-2.84 ; 0.49] et pour la sévérité, la SMD est de -0.64 [-1.08 ; -0.21].

Nous avons effectué ce travail en nous appuyant sur la méthode REB (Rebuild the Evidence Base) qui vise à proposer une interprétation objective des résultats d'ECR et de méta-analyses traitant de l'efficacité de médicaments. Nous avons également utilisé la méthode GRADE pour avoir un point de comparaison. Pour notre critère de jugement principal, le niveau de preuve est faible avec la méthode GRADE, et très faible pour les critères secondaires.

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a pu être intégrée à notre analyse. A propos des effets indésirables, les données sont plutôt rassurantes. Il n'y a pas de sur-risque statistiquement significatif en faveur des

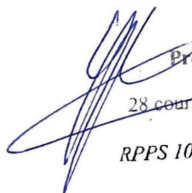
ACCOMPAGNER
CRÉER
PARTAGER





corticoïdes per os. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence, en raison, d'une observation faite sur un faible nombre de patients.

Au final, cette revue met en lumière le manque de données disponibles sur les corticoïdes per os dans la prise en charge de la toux. Nos résultats sont limités, et manquent parfois de pertinence car les étiologies de la toux étaient diverses dans les populations étudiées, et de ce fait, la comparabilité est faible. Cependant, ils nous invitent à limiter le recours aux corticoïdes per os hors indication en cas de toux, en raison de l'absence de preuve de leur efficacité. Etant donné l'absence de consensus sur l'efficacité des médicaments antitussifs disponibles sur le marché, l'information et la réassurance du patient sont des points clés de la prise en charge de ce symptôme, qui est le plus souvent bénin et d'évolution naturelle spontanément favorable. Des recherches supplémentaires sont à fournir pour statuer sur une potentielle efficacité des corticoïdes per os dans la toux. Le recours à une méthode de mesure objective serait intéressant pour aboutir à une meilleure validité méthodologique. Le miel ou encore, le recours à un placebo, restent des alternatives ayant l'avantage d'avoir peu ou pas d'effets indésirables, en attendant la découverte de potentielles nouvelles thérapeutiques.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature


Professeur Marie **FLORI**
Médecine générale
28 cours Charlemagne 69002 LYON
Tél. 04 78 37 65 64
RPPS 1000 304 2057 Adeli 691072235

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est


Pr Gilles **RODE**

Administrateur provisoire
Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 17 JANVIER 2021

Fanély CHARRA

Efficacité des corticoïdes per os versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux, en soins primaires: revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés

RESUME

Contexte: La toux est un motif de consultation répandu en Médecine Générale, et représente un enjeu socio-économique majeur. Bien que non indiqués, les corticoïdes per os sont largement prescrits, notamment en cas de toux infectieuse. L'objectif de cette étude est de réaliser une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés comparant l'efficacité des corticoïdes per os à un placebo dans le traitement symptomatique de la toux.

Méthode: Nous avons réalisé une recherche bibliographique de tous les articles publiés jusqu'au 31/10/20 avec les critères d'inclusion suivants : essai clinique randomisé contre placebo, évaluation de la toux quelque soit son étiologie, toute population confondue, en soins primaires. Le risque de biais a été évalué grâce à l'outil RoB2. Notre critère de jugement principal était le soulagement de la toux, et les critères secondaires étaient la durée et la sévérité de la toux. Les méthodes REB et GRADE ont été utilisées pour évaluer le niveau de preuve. **Résultats:** 11 essais cliniques randomisés ont été inclus : 8 présentent un risque de biais global non faible. Une seule étude est à faible risque de biais et évalue la toux en critère « de confirmation »; il s'agit de *Hay 2017*. Cette étude conclut à un résultat statistiquement non significatif en faveur du groupe prednisolone. Ainsi, selon la méthode REB, on peut conclure à l'absence de preuve d'efficacité des corticoïdes per os sur la toux aiguë ou chronique, de l'enfant ou de l'adulte. Des méta-analyses exploratoires avec nos critères de jugement fixés a priori ont été réalisées. Concernant le soulagement de la toux, on observe un RR 1,14 IC 95% [0,89 ; 1,45]. A propos de nos critères de jugement secondaires, on observe une MD -1,18 [-2,84 ; 0,49] pour la durée, et une SMD -0.64 [-1,08 ; -0.21] pour la sévérité. Selon la méthode GRADE, le niveau de preuve de notre critère de jugement principal est faible, et très faible pour les critères secondaires. **Discussion:** Cette revue, qui est la première sur le sujet, met en lumière le manque de données disponibles sur les corticoïdes per os dans la prise en charge de la toux. Les résultats nous invitent à limiter le recours aux corticoïdes per os hors indication en cas de toux en raison de l'absence de preuve de leur efficacité.

MOTS CLES : corticoïdes per os ; placebo ; toux ; soins primaires ; essai clinique randomisé ; revue systématique

JURY

Président : Madame la Professeure Marie FLORI

Membres : Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON (Directeur de Thèse)
Monsieur le Professeur Christian DUPRAZ
Monsieur le Docteur Philippe BISMUTH
Monsieur le Docteur Benoit GIROUD

DATE DE SOUTENANCE : 10 Février 2022

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 140 Cours Lafayette, 69003 Lyon

EMAIL : charrafanely@gmail.com