



<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>



Faculté de Médecine et de Maïeutique  
Lyon Sud - Charles Mérieux

**ANNÉE 2019 N° 337**

## **THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

**Revue systématique de la littérature concernant l'efficacité des antitussifs  
antihistaminiques.**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 26 Novembre 2019  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par Marc Marie Thierry Baptiste ADOU  
Né le 03 mai 1991 à Lomme

**Sous la direction du Professeur Rémy BOUSSAGEON**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

2018-2019

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directeur Général des Services	Damien VERHAEGUE

## SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur :Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Dominique SEUX
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

**U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES**  
**MERIEUX**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)**

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique; médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire



JOUANNEAU Emmanuel  
KASSAI KOUPAI Behrouz  
LANTELME Pierre  
LEBECQUE Serge  
LIFANTE Jean-Christophe  
LONG Anne  
LUAUTE Jacques  
PAPAREL Philippe  
PEYRON François  
PICAUD Jean-Charles  
POUTEIL-NOBLE Claire  
PRACROS J. Pierre  
RIOUFFOL Gilles  
RUFFION Alain  
SALLE Bruno

SANLAVILLE Damien  
SAURIN Jean-Christophe  
SERVIEN Elvire  
SEVE Pascal  
THOBOIS Stéphane  
TRONC François

Neurochirurgie  
Pharmacologie Fondamentale, Clinique  
Cardiologie  
Biologie Cellulaire  
Chirurgie Générale  
Médecine vasculaire  
Médecine physique et Réadaptation  
Urologie  
Parasitologie et Mycologie  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Radiologie et Imagerie médicale  
Cardiologie  
Urologie  
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction  
Génétique  
Hépatogastroentérologie  
Chirurgie Orthopédique  
Médecine Interne, Gériatrique  
Neurologie  
Chirurgie thoracique et cardiologique

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BARREY Cédric  
BELOT Alexandre  
BOHE Julien  
BREVET-QUINZIN Marie  
CHO Tae-hee  
CHOTEL Franck  
COTTE Eddy  
COURAND Pierre-Yves  
COURAUD Sébastien  
DALLE Stéphane  
DEVOUASSOUX Gilles  
DISSE Emmanuel  
métaboliques  
DUPUIS Olivier

FRANCO Patricia  
GHESQUIERES Hervé  
GILLET Pierre-Germain  
HAUMONT Thierry  
LASSET Christine  
LEGA Jean-Christophe  
LEGER FALANDRY Claire  
LUSTIG Sébastien  
MOJALLAL Alain-Ali  
NANCEY Stéphane  
PASSOT Guillaume  
PIALAT Jean-Baptiste  
REIX Philippe

Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Réanimation urgence  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Neurologie  
Chirurgie Infantile  
Chirurgie générale  
Cardiologie  
Pneumologie  
Dermatologie  
Pneumologie  
Endocrinologie diabète et maladies  
  
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
Physiologie - Pédiatrie  
Hématologie  
Biologie Cell.  
Chirurgie Infantile  
Epidémiologie., éco. Santé  
Thérapeutique – Médecine Interne  
Médecine interne, gériatrie  
Chirurgie. Orthopédique,  
Chirurgie. Plastique.,  
Gastro Entérologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie et Imagerie médicale  
Pédiatrie -

ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît	Cancérologie

**PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National**

PIERRE Bernard	Cardiologie
----------------	-------------

**PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2<sup>ème</sup> Classe)**

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

**PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE**

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1<sup>ère</sup> Classe)**

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène .hospitalière.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire

MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe hospitalière	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie
KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREK	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire.
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

SUPPER Irène

**PROFESSEURS EMERITES**

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière
DUBOIS Jean-Pierre	Médecine générale
LLORCA Guy	Thérapeutique
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
TEBIB Jacques	Rhumatologie

# Remerciements

## **A ma Présidente de Jury, Madame le Professeur Marie FLORI**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, d'évaluer mon travail et d'y apporter votre expertise. Je tenais à vous remercier pour le travail que vous accomplissez dans notre formation universitaire.

## **A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON**

Merci d'avoir accepté de me diriger dans ce travail scientifique qui m'a permis d'enrichir mes compétences de chercheur, de prescripteur et finalement de médecin généraliste. Merci pour votre disponibilité et vos réponses à nos nombreuses questions.

## **A Monsieur le Professeur Yves ZERBIB**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise de médecin généraliste à mon travail. Je tenais aussi à vous remercier pour le travail que vous accomplissez dans notre formation universitaire.

## **A Monsieur le Docteur Jean CHARVET**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et d'y apporter votre expertise de médecin généraliste.

## **A Madame le Docteur Claire MERVEILLEUX DU VIGNAUX**

Je vous prie de recevoir mes remerciements pour avoir accepté d'apporter votre expertise de pneumologue à la critique de mon travail.

**A tous mes Maîtres de Stages qui** ont participé à ma formation de médecin, merci.



# Sommaire

1 Introduction.....	13
2 Matériel et méthodes.....	14
A Protocole d'enregistrement .....	14
B Critère éligibilité.....	14
C Source d'information.....	14
D Recherche.....	14
E Sélection des études.....	15
F Extractions des données.....	15
G Risque de biais .....	15
H Quantification des résultats .....	16
I Synthèse des résultats .....	16
J Analyses complémentaires .....	16
3 Résultats.....	17
A Sélection des études .....	17
B Caractéristiques des études sélectionnées .....	18
1. Études sur la toux aiguë post-infectieuse .....	18
Chez l'enfant.....	19
Chez l'adulte :.....	19
2. Étude sur la toux chronique dans la bronchite chronique.....	20
Chez l'enfant.....	20
Chez l'adulte .....	20
3. Étude sur la toux d'origine allergique .....	21
Chez l'enfant :.....	21
Chez l'adulte .....	21
4. Étude sur la toux asthmatiforme.....	21
Chez l'enfant et l'adulte.....	22
.....	22
Chez l'enfant.....	22
Chez l'adulte .....	23
C Risque de biais relatifs aux études.....	23
1. Biais des études sur la toux aiguë post-infectieuse .....	25
Chez l'enfant :.....	25
Chez l'adulte :.....	25
2. Étude sur la toux en rapport avec une bronchite chronique .....	25
3. Étude sur la toux d'origine allergique .....	25
4. Étude sur la toux asthmatiforme.....	26
D Résultats de chaque étude : analyse qualitative .....	26
1. Étude sur la toux aiguë post infectieuse .....	26
Chez l'enfant.....	26
Chez l'adulte .....	27
2. Étude de la toux chronique associée aux bronchites chroniques.....	28
Chez l'enfant :.....	28
Chez l'adulte :.....	28
3. Étude sur la toux d'origine allergique .....	28
Chez l'enfant.....	28
Chez l'adulte .....	29

4. Étude sur la toux asthmatiforme.....	29
Chez l'enfant et l'adulte.....	29
Chez l'enfant.....	29
Chez l'adulte.....	30
E Méta-analyse quantitative.....	31
4 Discussion.....	31
A Synthèse des résultats.....	31
B Biais potentiel de la revue de littérature.....	33
C Conclusion.....	33
1. Implication pour la pratique courante.....	33
2. Implication pour la recherche.....	33
5 Financement et déclaration d'intérêt.....	34
6 Annexes.....	34
Tableau des études incluses dans la toux aiguë.....	34
Chez l'enfant.....	34
Chez L'adulte.....	38
Étude sur la toux chronique dans la bronchite chronique.....	42
Étude sur la toux d'origine allergique.....	43
Étude sur la toux Asthmatiforme.....	45
Chez l'enfant et l'adulte.....	45
Chez l'enfant.....	46
Chez l'adulte.....	51
2 Bibliographie.....	52

# 1 Introduction

La toux est un des motifs les plus fréquents de consultation en soins primaires. Selon l'étude ECOGEN (1), cela représente en moyenne 4.8% des motifs de consultation en médecine générale en France. Cette pathologie peut affecter la qualité de vie des patients et avoir un retentissement psychosocial important (2). Selon l'étiologie, la toux peut être définie comme aiguë (durée inférieure à 3 semaines) ou comme chronique (durée supérieure à 3 semaines) d'après la définition française du Collège des enseignants de Pneumologie (3). Elle a aussi un impact économique conséquent, dû au nombre de consultations, à l'absentéisme au travail et à la prescription médicale d'antitussifs.

Une des classes de médicaments antitussifs est représentée par les antihistaminiques de première et deuxième génération. Pour la première génération, on retrouve par exemple l'oxomémazine, la prométhazine, la chlorpheniramine, la diphenhydramine, l'hydroxyzine ; pour la deuxième génération : le kétotifène, la desloratadine, la loratadine, la cetirizine, l'astemizole, terfenadine, l'ebastine... Le point commun des antihistaminiques de première et deuxième génération est d'être antagoniste des récepteurs H1 à l'histamine. Les antihistaminiques de première génération ont de plus une capacité de fixation aux récepteurs muscariniques ainsi qu'une capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique expliquant leurs effets anticholinergiques et sédatifs (4) (5). Les antihistaminiques de deuxième génération ont un antagonisme spécifique pour les récepteurs H1 de l'histamine et n'ont pas d'effet anticholinergique. Un des mécanismes d'action qui expliquerait leur efficacité sur la toux serait de diminuer l'inflammation provoquée par les conséquences du relargage d'histamine dans les voies aériennes.

Les anti-histaminiques font partis des médicaments fréquemment utilisés dans la toux. Le Vidal référence quatre molécules antihistaminiques antitussives spécifiques : l'oxomémazine, prométhazine, l'alimémazine, et le priméthixène (6). Par exemple l'oxomémazine a représenté en 2018 une dépense de santé de 8 555 919 euros car il continue à être remboursé à hauteur de 15 % sous son format générique alors que sa forme commerciale, le Toplexil, n'est plus remboursé depuis 2013 (7).

De nombreuses études ont montré que certaines molécules ont un effet pharmacologique certain en abaissant le seuil de déclenchement de la toux ou le nombre de toux provoquées par un agent tel que l'acide citrique ou la capsaïcine (8) (9). D'autres études en revanche ne montraient pas d'activité sur l'inhibition du réflexe de toux provoquée (10) (11). Deux autres études montraient l'efficacité de la pheniramine sur la toux provoquée par l'injection de fentanyl. (12) (13).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'effet clinique de ces médicaments en soins primaires. Nos recherches préliminaires ont montré que des revues systématiques de la littérature existent sur ce sujet. (14) (15) (16) (17) (18) (19).

L'objectif de cette étude est de réaliser une revue systématique de la littérature avec une méta-analyse de tous les essais cliniques randomisés comparant l'efficacité des antihistaminiques à un placebo, avec une évaluation de la toux, quelle que soit son étiologie, en soins primaires, dans la population générale.



## **2 Matériel et méthodes**

### **A Protocole d'enregistrement**

Avant le début de cette revue de la littérature, les détails du protocole de recherche ont été enregistrés sur la plateforme PROSPERO sous le numéro CRD42019124528 le 14 mars 2019.

### **B Critère éligibilité**

Les études doivent être des essais cliniques randomisés. Les essais doivent comporter un groupe contrôlé par placebo. L'antihistaminique doit être le seul composant évalué sans association. La population étudiée comprend les patients de tout âge. Toutes les étiologies de la toux sont éligibles. Cette étude s'intéresse aux soins primaires et non aux études concernant les toux provoquées par inhalation d'acide citrique ou de capsaïcine. Les articles doivent être en anglais ou en français pour être inclus dans l'étude. L'évaluation de la toux doit être le critère de jugement principal ou l'un des critères de jugements secondaires.

### **C Source d'information**

Les articles ont été collectés dans les bases de données suivantes :

- MEDLINE
- EMBASE
- COCHRANE CENTRAL
- CLINICALTRIAL.gov

La recherche a été menée durant le mois de février et mars 2019. Nous avons inclus tous les articles publiés jusqu'au 12 mars 2019.

### **D Recherche**

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

L'équation de recherche utilisée dans les bases de données précédemment citées est :

**histamine antagonist AND cough**

Certains articles ont aussi été récupéré ultérieurement en lisant la bibliographie de méta-analyses existantes.

### **E Sélection des études**

Nous avons téléchargé le résultat de nos recherches sur le logiciel ZOTERO et résumé le résultat à l'aide d'un diagramme de flux selon le protocole PRISMA (20). Les doublons d'une même étude ont été identifiés et exclus.

Deux chercheurs indépendants l'un de l'autre (MM et MA) ont passé en revue tous les titres et abstracts des articles pour inclure les études pertinentes. L'article était exclu si le titre et l'abstract définissaient clairement le design de l'étude. Si l'abstract ne suffisait pas, l'article

était lu en intégralité avant d'être exclu. S'il y avait litige entre les deux chercheurs, un troisième intervenant indépendant était sollicité (RB).

## **F Extractions des données**

Les deux chercheurs (MM et MA) ont dû extraire en double lecture pour chaque article inclus les caractéristiques suivantes :

- Méthodes de l'étude
- Description de la population étudiée
- Intervention de l'étude
- Critère de jugement principal
- Critère de jugement secondaire, si l'évaluation de la toux n'était pas le critère principal
- Méthode d'évaluation de la toux
- Résultats de l'étude

## **G Risque de biais**

« The Cochrane collaboration tool for assessing risk of bias » a été appliqué pour chaque étude par les deux chercheurs (MM et MA). Les critères suivants ont été pris en compte :

- Biais de sélection : séquence de randomisation
- Biais d'allocation
- Biais de performance (double aveugle)
- Biais de détection (triple aveugle)
- Biais d'attrition
- Biais de publication
- Conflits d'intérêt

Pour chaque élément, le risque de biais a été noté comme « low » (faible), « high » (important), ou « unclear » (incertain). Si les auteurs ne donnaient pas assez d'éléments méthodologiques pour déterminer si le biais existait ou non, le risque était noté « unclear ».

## **H Quantification des résultats**

Le critère de jugement principal est l'évaluation de la toux mesurée par deux méthodes :

- Soit par un questionnaire subjectif de sévérité ou de fréquence de la toux
- Soit par une mesure objective de la toux des patients par enregistrement microphone

## **I Synthèse des résultats**

Une analyse qualitative de toutes les études incluses était réalisée selon quatre étiologies : toux aiguë post infectieuse, toux chronique dans la bronchite chronique, toux allergique, toux asthmatiforme.

Une analyse quantitative avec une méta-analyse globale en utilisant la Standard Mean Difference.

## **J Analyses complémentaires**

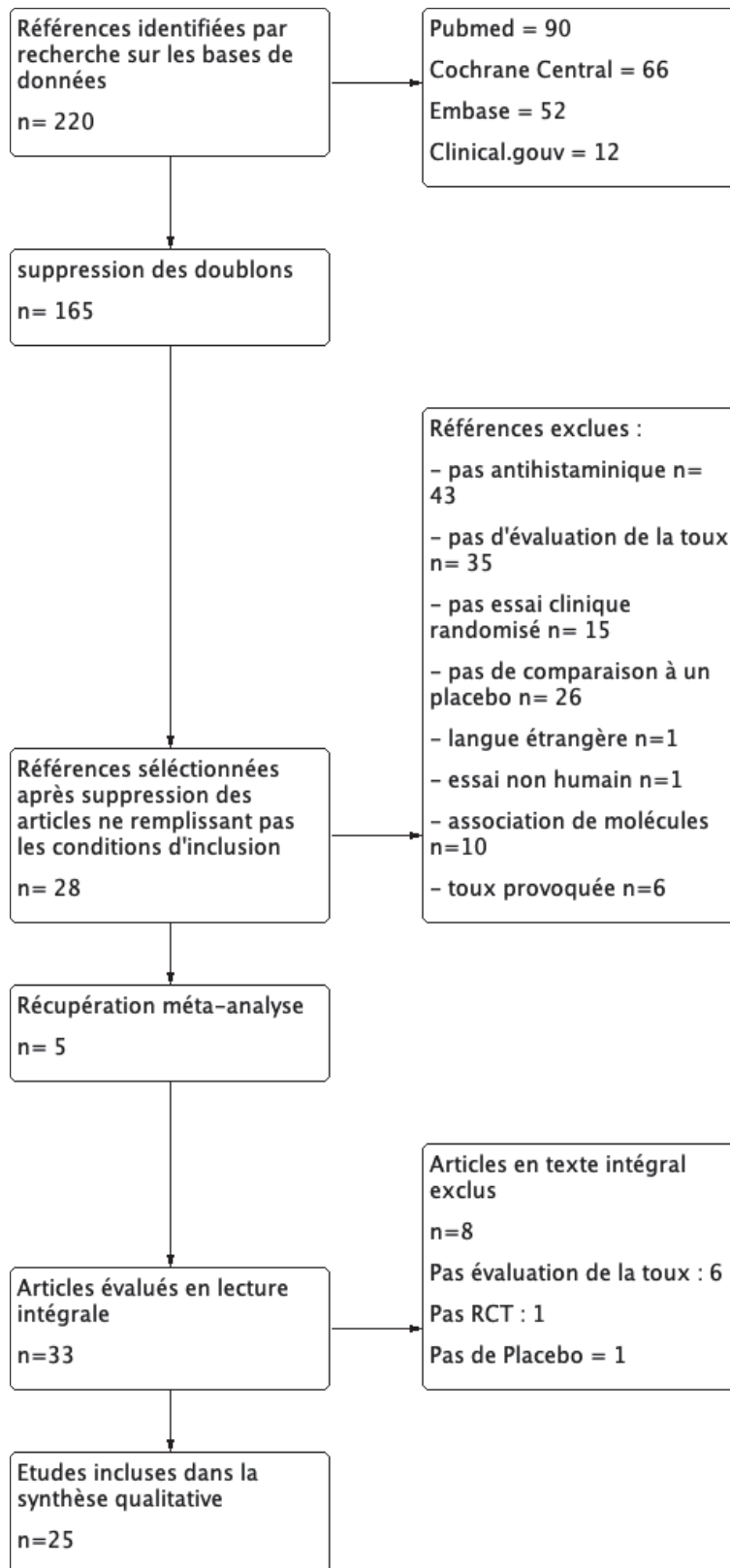
Des analyses en sous-groupes ont été prévus a priori :

- Toux aiguë Enfants/Adultes
- Toux chronique dans la bronchite chronique Enfants/Adultes
- Toux allergique Enfants Adultes
- Toux asthmatiforme Enfants/Adultes

## **3 Résultats**

### **A Sélection des études**

Le diagramme de flux est présenté à la figure 1 ci dessous.



La recherche dans la littérature avec les

filtres appropriés nous a permis de sélectionner 165 articles après suppression des doublons. 137 articles ont été exclus car le titre ou l'abstract ne satisfaisait pas aux critères d'inclusions ou présentait un critère d'exclusion.

Après relecture des méta-analyses existantes, 5 articles ont été ajoutés à l'ensemble des articles sélectionnés.

Neuf articles sont exclus après lecture complète pour les raisons suivantes : pas de contrôle par un placebo, essai clinique non randomisé, pas d'évaluation de la toux comme critère de jugement.

Au total 25 études ont été incluses dans l'analyse qualitative de cette revue systématique de la littérature.

## **B Caractéristiques des études sélectionnées**

Les tableaux dans les annexes décrivent précisément les études incluses dans notre évaluation qualitative.

Les études ont été séparées en quatre étiologies, la toux aiguë post infectieuse, la toux associée aux bronchites chroniques, la toux d'origine allergique, ainsi que la toux asthmatiforme.

Au total, huit études s'intéressent à des antihistaminique de première génération, Bhattacharya 2013 (21) à la prométhazine, Danzon 1988 (22), Paul 2004 (23), Yoder 2006 (24) et Lilienfield 1976 (25) à la diphenhydramine, Gwaltney 1996 (26) et Sakchainanont 1990 (27) à la clemastine, Gwaltney 1997 (28), à la brompheniramine, l'ensemble de ces études portaient sur la toux aiguë post-infectieuse.

Les dix-sept études restantes s'intéressent à des antihistaminiques de deuxième génération : Aaronson 1996 (29), Muether 2001 (5) et Ciprandi 1997 (30) à la cetirizine, Ciprandi 1995 (31) à la Loratadine Chay 1992 (32), Croce 1995 (33), Kabra 2000 (34), Ngamphaiboon 2009 (35), Tinkelman 1985 (36), Reid 1989 (37), Van Asperen 1992 (38), Varsano 1993 (39) au kétotifène, Shioya 2004 (40) à l'épinastine, Gaffey 1988 (41), Rafferty 1990 (42) et Berkowitz 1991 (43) à la terfenadine, Hugenin 1988 (44) à l'astemizole,

### **1. Études sur la toux aiguë post-infectieuse**

Toux aiguë post infectieuse	Études	Molécules	Évaluation de la toux
Chez l'enfant	Bhattacharya 2013	promethazine	Subjective

	Danzon 1988	diphenhydramine	Objective
	Hugenin 1988	astemizole	Subjective
	Paul 2004	diphenhydramine	Subjective
	Sakchainanont 1990	brompheniramine	Subjective
	Yoder 2006	diphenhydramine	Subjective
Chez l'adulte	Berkowitz 1991	terfendadine	Subjective
	Gaffey 1988	terfenadine	Subjective
	Gwaltney 1997	brompheniramine	Subjective
	Gwaltney 1996	clemastine	Subjective
	Muether 2001	loratadine	Subjective

Onze articles ont été inclus dans la toux aiguë post-infectieuse.

### **Chez l'enfant**

Six essais cliniques concernent les enfants. Deux études, Yoder 2006 (24) et Paul 2004 (23), portent sur une prise diphenhydramine avant le coucher après une première nuit d'observation. Ces deux premières études se basent sur un même recueil de données, l'étude de Paul étudie l'évaluation de la toux par les parents et l'étude de Yoder étudie l'évaluation de la toux par les enfants. Une autre étude, Bhattacharya 2013 (21), évalue l'effet de la prise de 3 jours de prométhazine ou placebo dans les infections respiratoires hautes sur la fréquence de la toux nocturne. Ces trois études évaluent l'effet de ces antihistaminiques sur la toux nocturne. L'étude de Hugenin 1988 (44) étudie l'efficacité de l'astemizole dans la toux dues aux rhinopharyngites virales par une évaluation subjective sur une échelle de 0 à 3. L'étude de Sakchainanont 1990 (27) évalue la toux avant et après 3 jours de traitements par brompheniramine ou chlorpheniramine chez des enfants atteints de rhinopharyngites aiguës. L'étude de Danzon s'intéresse à l'azelastine dans le cadre d'une toux due à la coqueluche (22).

### **Chez L'adulte :**

Cinq études s'intéressent à la toux post infectieuse chez l'adulte. Celles de Gaffey 1988 (41) et Berkowitz 1991 (43) ont évalué l'effet de la terfenadine dans des études sur des rhinopharyngites virales. Trois études s'intéressent à la toux post infectieuse provoquée par contamination virale expérimentale. La première a évalué la clemastine, un antihistaminique de première génération dans une étude multicentrique avec début des traitements lors des premiers symptômes dus à la contamination (Gwaltney 1996) (26) . Une deuxième étude a évalué la brompheniramine, un autre antihistaminique de première génération, dans le même modèle que la précédente en rajoutant le compte des toux à la sévérité de la toux (Gwaltney 1997) (28) . Enfin, une troisième étude a évalué la loratadine dans une étude monocentrique avec début d'administration de la loratadine 7 jours avant l'inoculation virale (Muether 2001) (5).

## 2. Étude sur la toux chronique dans la bronchite chronique

Toux dans la bronchite Chronique	Études	Molécules	Évaluation de la toux
Adulte	Lilienfield 1976	diphenhydramine	Objective
	Shioya 2004	épinastine	Subjective

### Chez l'enfant

Aucune étude.

### Chez l'adulte

Deux études sont incluses dans cette catégorie, l'une de Lilienfield en 1976 et l'autre Shioya en 2004.

La première étudie la fréquence de la toux de manière objective dans la bronchite chronique d'origine diverse sous diphenhydramine à deux dosages différents (25 ou 50mg) contre placebo entre 12h et 4h du matin chez des adultes atteints de bronchite chronique d'origine diverse (24).

La deuxième, Shioya 2004 (40) est une étude chez les patients atteints de bronchite à éosinophiles avec une toux chronique datant d'au moins 8 semaines. L'essai porte sur 4 semaines de traitement par épinastine 20mg, un anti-histaminique de deuxième génération, ou un placebo avec une prise une fois par jour. Les patients ont évalué quatre fois par jour de manière subjective la fréquence de leurs toux et les résultats sont comparés à la première semaine d'observation avant le traitement.

## 3. Étude sur la toux d'origine allergique

Toux allergique	Études	Molécules	Évaluation de la toux
Enfant	Ciprandi 1997	cetirizine	Subjective
Adulte	Ciprandi 1995	loratadine	Subjective

Deux études s'intéressent à la toux d'origine strictement allergique où l'asthme était un critère d'exclusion. La première étude concerne les enfants allergiques aux pollens de graminées et de la pariétaire de judée, la deuxième seulement au pollen de la pariétaire de judée.

### Chez l'enfant :

L'étude de Ciprandi 1997 (30) étudie la prise de cetirizine 0,15mg/kg quotidienne pendant 4 semaines durant la saison des pollens, chez des enfants de 8,5 ans en moyenne allergiques aux pollens de graminées ou à la pariétaire de judée.

### Chez l'adulte

L'étude de Ciprandi 1995 (31) étudie la prise de loratadine 10mg quotidienne pendant 4 semaines dans la toux associée à la rhinoconjonctivite allergique du au pollen de la pariétaire de judée chez des adultes âgés en moyenne de 38ans. La fréquence et la sévérité de la toux ont été évaluées de manière subjective sur des cartes journalières. La concentration en pollen était élevée pendant la période de l'étude.

## 4. Étude sur la toux asthmatiforme

Toux asthmatiforme	Études	Molécules	Évaluation de la toux
Enfant et adulte	Aaronson 1996	cetirizine	Subjective
	Tinkelman 1985	kétotifène	Subjective
Enfant	Chay 1992	kétotifène	Subjective
	Croce 1995	kétotifène	Subjective
	Kabra 2000	kétotifène	Subjective
	Ngamphaiboon 2009	Loratadine et kétotifène	Subjective
	Reid 1989	kétotifène	Subjective
	van Asperen 1992	kétotifène	Subjective
	Varsano 1993	kétotifène	Subjective
Adulte	Rafferty 1990	terfenadine	Subjective

### Chez l'enfant et l'adulte

L'étude d'Aaronson en 1996 (29) s'intéresse aux patients atteints de rhinites allergiques et d'asthme allergique. Elle évalue la prise 20mg de cetirizine, un antihistaminique de deuxième génération, pendant 26 semaines, dans un essai chez 28 patients allant de 13 à 59 ans (moyenne à 29ans) atteint de rhinite allergique et d'asthme léger à modéré.

L'étude de Tinkelman en 1985 (36), compare la prise prolongée de kétotifène, de théophylline ou d'un placebo chez des patients de 12 ans ou plus présentant un asthme depuis plus d'un an, dans l'amélioration d'un certain nombre de paramètres de la maladie asthmatique. La toux a été évaluée de manière subjective sur une échelle en 4 points allant de 0 (absence du symptôme) à 3 (sévérité maximale du symptôme).



## Chez l'enfant

L'étude de Chay en 1992 (32), s'intéresse aux enfants âgés en moyenne de 18,5 mois ayant présentés deux épisodes de respiration sifflante dans les huit dernières semaines ou un épisode de sifflement d'au moins un mois. Elle étudie l'efficacité de la prise de kétotifène sous forme de sirop par rapport à un placebo sur la toux nocturne, pendant 12 semaines. L'évaluation subjective de la toux nocturne a été réalisée par les parents avec une échelle de score de sévérité noté de 0 (asymptomatique) à 3 (sommeil perturbé par la toux).

L'étude de Croce en 1995 (33), multicentrique, s'intéresse aux patients d'âge moyen 11,7 ans atteint d'asthme modéré. Le kétotifène sous forme de sirop est comparé aux aérosols de sodium cromoglycate ainsi qu'au placebo durant 3 mois.

L'étude de Kabra en 2000 (34), étudie la prise de kétotifène 1mg deux fois par jour comparée au placebo pendant 6 mois chez 107 enfants d'âge moyen (5-15 ans) asthmatique. L'évaluation de la toux a été réalisée de manière subjective par les parents, avec l'aide d'une échelle allant de 1 (asymptomatique) à 3 (symptômes prononcés). Cela a permis de définir un score moyen de toux pour deux semaines, en additionnant les scores quotidiens, pour les deux groupes de l'essai.

L'étude de Ngamphaiboon 2009 (35), étudie la prise de sirop de loratadine en comparaison au kétotifène et au placebo chez des enfants âgés de moins de 6 ans et ayant présentés des épisodes de respiration sifflante à répétition. L'évaluation subjective de la toux nocturne a été par les parents sur des cartes journalières.

L'étude de Reid en 1989 (37) évalue l'effet prophylactique du kétotifène par rapport au placebo dans le traitement des enfants atteint de toux et de respirations sifflantes récurrentes. Après une période observationnelle d'un mois, les enfants ont reçus le traitement à dose progressivement croissante pendant 12 semaines. Une évaluation subjective de la toux a été réalisée par les parents.

L'étude de van Asperen en 1992 (38) s'intéresse à la prise de kétotifène ou placebo deux fois par jour chez des enfants de 6 à 36 mois atteints de respiration sifflante ou de toux durant plus de 50 % du temps. Après une période d'observation de 4 semaines a suivi une période de 16 semaines de traitement où les deux groupes ont pris matin et soir 2,5 mL de sirop qui contenait pour l'un soit 0,5mg de kétotifène, soit le placebo sans principe actif. L'évaluation subjective de la toux a été effectuée deux fois par jours par les parents selon une échelle de score de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères). (38)

L'étude de Varsano en 1993 (39) étudie la prise de kétotifène par rapport à un placebo chez des enfants âgés en moyenne de 1 an et 5 mois ( $\pm$  9,6 mois) atteints d'épisodes de respiration sifflante. L'essai multicentrique est constitué de quatre périodes: une première période de base de deux semaines où les enfants ont reçus leur traitement habituel, puis une deuxième période de douze semaines de traitement, où les enfants ont reçus le kétotifène ou le placebo deux fois par jour, à la dose de 0,5mg pour les enfants de moins de un an ou 1 mg pour les enfants de plus de un an. La troisième période s'est déroulée pendant 8 semaines sans prise de kétotifène ni de placebo, et enfin la quatrième période

était un suivi optionnel de dix mois. Les parents ont évalué de manière subjective sur des cartes journalières les symptômes asthmatiques de leurs enfants, reprenant à la fois leurs présences et leurs sévérités, notamment pour la toux diurne et nocturne.

### Chez l'adulte

L'étude de Rafferty 1990 (42) étudie l'effet de la terfenadine 180mg trois fois par jour sur 18 patients atopiques et asthmatiques légers d'âge moyen 34,7 ans avec aggravation de la symptomatologie pendant le rhume des foins dans un schéma en cross-over. L'évaluation de la toux a été quotidienne et subjective sur une échelle de score de 1 à 4 effectuée par les patients eux mêmes: 0 correspondait à aucun symptôme, et 3 à des symptômes sévères.

## C Risque de biais relatifs aux études

Le risque de biais pour chaque étude est détaillé dans les tableaux de présentations des études dans les annexes. La Figure 2 représente l'évaluation des auteurs sur chaque élément de risque de biais présentée sous forme de pourcentages dans toutes les études incluses. La Figure 3 représente chaque risque de biais pour chaque étude incluse.

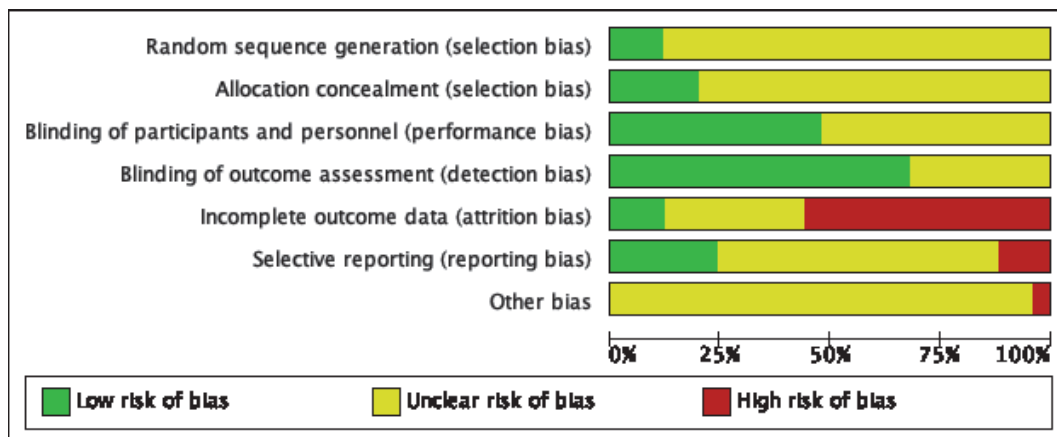


Figure 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aaronson 1996	?	?	+	?	-	+	?
Berkowitz 1991	?	?	?	+	+	?	?
Bhattacharya 2013	+	+	+	+	+	?	?
Chay, 1992	?	?	+	+	-	?	?
ciprandi 1995	?	?	?	?	-	?	?
Ciprandi 1997	?	?	?	?	?	+	?
Croce 1995	?	?	?	?	-	?	-
Danzon, 1988	+	+	+	+	-	+	?
Gaffey 1988	+	+	+	+	?	?	?
gwaltney, 1996	?	?	+	+	?	?	?
Gwaltney 1997	?	?	?	+	-	?	?
Hugenin, 1988	?	?	?	?	-	?	?
Kabra, 2000	?	?	?	+	-	+	?
Lilienfield 1976	?	?	?	+	-	+	?
Muether 2001	?	?	+	+	-	?	?
Ngamphalboon 2009	?	?	?	+	-	-	?
Paul 2004	?	+	+	+	?	+	?
Rafferty 1990	?	?	?	+	?	?	?
Reid, 1989	?	?	?	?	-	?	?
sakchalnanont 1990	?	?	+	+	+	?	?
Shioya 2004	?	?	+	+	?	-	?
Tinkelman 1985	?	?	+	+	-	-	?
Van Asperen 1992	?	?	?	+	?	?	?
Varsano 1993	?	?	?	?	-	?	?
Yoder 2006	?	+	+	?	?	?	?

Figure 3.

## **1. Biais des études sur la toux aiguë post-infectieuse**

### **Chez l'enfant :**

Cinq études incluses évaluent la toux de manière subjective sur des cartes journalières par les parents pour quatre d'entre elles et par les enfants pour l'une d'entre elles Yoder 2006. Seule l'étude de Danzon 1988 (22) évalue la toux de manière objective à l'aide d'enregistrements sonores. L'étude de Sakchainanont (27) est financée par l'industrie pharmaceutique. Les études de Bhattacharya 2013 (21), Paul 2004 (23), Yoder 2006 (24), Hugenin 1988(44) et Danzon 1988 (22) ne déclarent pas leurs conflits d'intérêts.

### **Chez l'adulte :**

L'étude de Muether en 2001 (5) a ses critères de jugement principaux négatifs. Elle évalue de manière subjective dans un deuxième temps les symptômes de la rhinopharyngite d'origine virale.

Les études de Gwaltney 1996 (26), 1997 (28) et Muether 2001 (5) évaluent le score de sévérité moyen de la toux en critère secondaire dans des épreuves d'infections provoquées par rhinovirus.

L'étude de Gaffey 1988 (41) , Muether 2001(5) sont financées par l'industrie pharmaceutique. Les études de Gwaltney 1996 (26), Gwaltney 1997 (28) ne déclarent pas leurs conflits d'intérêts.

## **2. Étude sur la toux en rapport avec une bronchite chronique**

L'étude de Lilienfield en 1976 (25) évalue la toux de manière objective en l'enregistrant mais en restreignant cet enregistrement sur une période allant de 12h à 4h du matin afin d'éviter la période de toux matinale.

L'étude de Shioya 2004 (40), qui porte sur l'efficacité de l'épinastine sur la toux chez les patients atteints de bronchite à éosinophiles ne compare pas les résultats du groupe intervention avec les résultats du groupe placebo mais avec la semaine d'observation qui précède l'intervention pour chaque groupe. Il est donc impossible de conclure quant aux résultats obtenus.

Les deux études ne déclarent pas leurs conflits d'intérêts.

## **3. Étude sur la toux d'origine allergique**

Les deux études de Ciprandi 1995 (31) et 1997 (30) évaluent de manière subjective la fréquence et la sévérité de la toux sur des cartes journalières remplies par les parents ou les patients. Ces études concernent des effectifs de petite taille. La première étude est supportée par un laboratoire pharmaceutique, tandis que la deuxième n'a pas de déclaration d'intérêt.

## 4. Étude sur la toux asthmatiforme

L'étude de Croce 1995 (33) est multicentrique. Un centre de l'étude n'a pas compris le protocole et a donné le traitement seulement pendant 6 semaines, les données pour ce centre ont donc été incomplètes et n'ont de ce fait pas été inclus dans l'analyse statistique.

L'étude de Ngamphaiboon 2009 (35) présente ses résultats non par contre placebo mais contre les scores de symptômes au 1<sup>er</sup> mois. Il n'y avait donc pas de comparaison avec le groupe placebo. Cela ne nous permet donc pas de conclure quand aux résultats.

Dans l'étude de Tinkelman en 1985 (36) les résultats de l'évaluation des 3 symptômes notés sur des cartes journalières sont additionnés et les données pour chaque symptôme ne sont pas disponibles.

Les études d'Aaronson 1996 (29), Croce 1995 (33), Kabra 2000 (34), Ngamphaiboon 2009 (35) et Varsano 1993 (39) ne déclarent pas leurs conflits d'intérêts.

Les études de Tinkelman 1985 (36), Chay 1992 (32), Reid 1989 (37), Van Asperen 1992 (38) et Rafferty 1990 (42) sont financées par l'industrie pharmaceutique.

### D Résultats de chaque étude : analyse qualitative

#### 1. Étude sur la toux aiguë post infectieuse

##### Chez l'enfant

Les six études incluent 454 enfants, dans des essais avec des critères de jugements pour la toux très hétérogènes, et des interventions très différentes. Aucune étude n'a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes placebos et les groupes interventionnels.

L'étude multicentrique de Paul 2004 (23) (n=67) et Yoder 2006 (24) (n=25), est négative pour l'ensemble des critères de jugements  $p > 0,05$ . Dans l'étude de Paul (2004) 3 enfants avaient comme effets secondaires rapportés de la somnolence, 1 des maux de tête et 3 enfants une hyperactivité.

L'étude de Bhattacharya 2013 (21) (n=120) ne retrouve aucune différence significative : la diminution de la fréquence de la toux n'a pu être mise en évidence dans aucun groupe. Les effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe prométhazine que dans le groupe placebo pour les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la somnolence et l'irritabilité sans significativité statistique.

Dans l'étude d'Hugenin 1988 (n=50) (44), l'effet de l'astémizole sur la toux, comparé avec celui du placebo n'a pas atteint le seuil de significativité : différence au jour 7 :  $0,1 < p < 0,05$ . Il n'y a pas d'effet secondaire rapporté ni pour le placebo, ni pour l'astemizole.

Dans l'étude de Sakchainanont 1990 (27) (n=143), ni la clemastine, ni la chlorpheniramine ne montrent de différence significative sur le symptôme toux par rapport au groupe placebo

dans l'évaluation de la toux. La toux s'améliore dans les trois groupes de l'étude : 39,6 % dans le groupe clemastine et chlorpheniramine vs 27,6 % dans le groupe placebo  $p=0,6877$ .

L'étude de Danzon 1988 (22) ( $n=49$ ) ne retrouve pas de diminution significative des quintes de toux enregistrées par un micro entre 25 et 48h post traitement dans le groupe diphenhydramine 21.5 quintes contre 21.8 quintes dans le groupe placebo après ajustement sur l'âge et le nombre de quintes durant la période d'observation ( $p=0,92$ ). Par ailleurs l'administration du sirop a provoqué des quintes de toux dans le groupe actif (16%) et témoin (8%) mais cet effet indésirable est probablement sous évalué car il n'a pas été relevé de manière systématique. Par ailleurs aucun autre effet indésirable n'est attribuable au traitement.

### **Chez l'adulte**

Les cinq études incluent 746 patients. Les anti-histaminiques sont inefficaces sur l'évaluation de la toux dans les rhinopharyngites virales d'origine naturelle ou par inoculation. Aucune étude ne montre d'effet significatif sur la toux par rapport au placebo. Dans toutes les études, les groupes interventionnels et contrôle s'améliorent rapidement et spontanément.

L'étude de Gwaltney 1996 (26) ( $n=150$ ) ne montre pas d'effet significatif sur le critère de jugement secondaire qu'est le score moyen de sévérité de la toux entre le groupe clemastine et le groupe placebo. Les courbes sont superposables. Les chiffres exacts ne sont pas donnés par les auteurs. Les effets indésirables rapportés dans le groupe clémastine sont la sécheresse buccale chez 6 % des patients, la sécheresse nasale chez 19 % des patients et la sécheresse de la gorge chez 17 % des patients.

L'étude de Gwaltney 1997 (28) ( $n=225$ ) montre une réduction du nombre de toux le premier jour dans le groupe brompheniramine ( $p<0,05$ ) mais pas les autres jours. Une diminution du score de sévérité de la toux est retrouvé le troisième jour post inoculation du virus ( $p=0,07$ ) mais pas les autres jours. Dans le groupe brompheniramine, des effets secondaires sont rapportés par dix patients (7,6 %), de la somnolence pour trois d'entre eux, de la confusion pour un, la bouche sèche pour deux et de l'insomnie pour un. Dans le groupe placebo dix patients (7,6 %) se plaignent d'effets secondaires, nausées pour cinq d'entre eux, vomissements pour un et diarrhées pour un autre patient.

Dans l'essai de Muether 2001 (5) ( $n=60$ ), le traitement par loratadine débute 7 jours avant l'inoculation du rhinovirus. Les résultats sont à prendre avec précautions étant donné le nombre de critères de jugements secondaires. Le score de toux est similaire dans les deux groupes. Les courbes sont globalement superposables et aucune donnée chiffrée n'est donnée par les auteurs. Il n'y a pas d'effet indésirable retrouvé dans le groupe loratadine.

L'étude de Gaffey 1988 (41) ( $n=250$ ) teste la terfenadine deux fois par jours, les scores de symptômes de la toux sont similaires dans le groupe placebo et dans le groupe terfenadine sans qu'aucun résultat chiffré ne soit rapporté. Les effets secondaires sont : fatigue excessive dans le groupe terfenadine (12 %) et placebo (10 %), modérée à sévère sédation



dans 6% des deux groupes, nausées et effets gastros-intestinaux 4% dans le groupe terfenadine.

L'étude de Berkowitz 1991 (43) (n=100) étudie la prise de 120mg de terfenadine deux fois par jour pendant 4 à 5 jours sur les symptômes associés aux rhinopharyngites virales. Le résultat à la fin de l'étude ne trouve pas de différence significative sur le symptôme toux, 0,81 (SE 0,13) dans le groupe terfenadine vs 0,65 (SE 0.12) dans le groupe placebo p=0,35. Les effets indésirables sont comparables dans les deux groupes, vertiges pour un patient dans chaque groupe, un épisode de somnolence et de douleur dans le groupe placebo, trois épisodes de maux de tête dans le groupe terfenadine contre 2 dans le groupe placebo, un épisode de nausées et de fièvre dans le groupe terfenadine.

## **2. Étude de la toux chronique associée aux bronchites chroniques**

### **Chez l'enfant :**

Aucune étude.

### **Chez l'adulte :**

L'étude de Lilienfield 1976 (25) (n=13) montre une diminution significative de la fréquence de la toux entre 12h et 4h du matin dans les groupes diphénhydramine 25mg ,50mg par rapport au groupe placebo 176 et 164 vs 240 p<0,05. Les deux groupes diphénhydramine ne sont pas différents entre eux. Les effets indésirables sont principalement observés dans le groupe diphénhydramine 50mg. Six patients se sont plaints de somnolence dans le groupe diphénhydramine 50mg, 2 patients dans le groupe placebo et diphénhydramine 25mg.

Les résultats de l'étude de Shioya 2004 (40) ne sont pas exploitables.

## **3. Étude sur la toux d'origine allergique**

### **Chez l'enfant**

Dans l'étude de Ciprandi 1997 (30), le groupe cetirizine montre une diminution de la fréquence de la toux hebdomadaire à partir de la deuxième semaine de traitement et jusqu'à la fin du traitement p<0,01 par rapport au groupe placebo. La cetirizine réduit l'intensité de la toux à partir de la semaine 1 de traitement (p=0,03) et jusqu'à la fin du traitement par rapport au groupe placebo. Aucun effet indésirable n'est rapporté.

### **Chez l'adulte**

L'étude de Ciprandi 1995 (31) montre une diminution significative de la fréquence et de la sévérité de la toux dans le groupe loratadine par rapport au groupe placebo p<0,05 et p<0,01. Aucun effet indésirable n'est rapporté.

## 4. Étude sur la toux asthmatiforme

### Chez l'enfant et l'adulte

Deux études sont incluses mais seulement une est exploitable pour l'évaluation de la toux. Cette étude inclue seulement 18 patients d'âge moyen 29,7 ans. Les résultats de l'évaluation pour la toux ne montrent pas de différence significative entre le groupe cetirizine et le groupe placebo.

L'étude d'Aaronson 1996 (29) ne retrouve pas de différence significative sur la toux entre les groupes cetirizine et placebo. Un événement de somnolence modérée a été observé dans le groupe cetirizine.

Pour les résultats de l'étude de Tinkelman 1985 (36) la méthodologie ne nous permet pas de conclure pour l'évaluation de la toux. L'effet indésirable le plus rapporté est la somnolence 23 patients contre 4 dans le groupe placebo, les troubles digestifs et cutanée sont aussi plus fréquent dans le groupe kétotifène.

### Chez l'enfant

Six études ont été incluses pour l'évaluation de la toux dans le cadre de la toux asthmatiforme (au sens de la toux associée aux respirations sifflantes récidivantes et de la toux associée à l'asthme). Les résultats de Ngamphaiboon 2009 (35) ne sont pas rapportés ici dus à un report sélectif de ceux ci. Les études de Croce 1995 (33), Chay 1992 (32), Kabra 2000 (34), Reid 1989 (37), Van Asperen 1992 (38) et Varsano 1993 (39) incluent au total 612 enfants. L'étude de Kabra 2000 trouve des résultats significatifs à partir de 14 jours de traitement par kétotifène par rapport au groupe placebo. L'étude de Varsano 1993 retrouve une augmentation du pourcentage de journée sans toux durant seulement les huit premières semaines de traitement. En revanche, les quatre dernières études de Croce 1995, Chay 1992, Reid 1989 et Van Asperen ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes interventionnels et témoins.

L'étude de Croce 1995 (33) retrouve une différence significative en défaveur du kétotifène dans l'évaluation subjective de la toux au troisième mois de traitement par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ) et par rapport au sodium cromoglycate ( $p < 0,01$ ).

L'étude de Chay en 1992 (32) montre une amélioration mais pas de différence significative sur l'évaluation de la toux nocturne entre le groupe kétotifène et le groupe placebo. Un patient dans chaque groupe a présenté une augmentation de l'appétit avec prise de poids.

L'étude de Kabra en 2000 (34) a comme résultat une diminution statistiquement significative du score moyen de la toux additionné pour deux semaines, à partir de la 14<sup>ème</sup> semaine de traitement et jusqu'à la fin de l'essai ( $p < 0,05$ ). Le score moyen de la toux pour deux semaines sur l'ensemble de l'essai est de 138 $\pm$ 48 dans le groupe kétotifène contre 150 $\pm$ 55 dans le groupe placebo ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage de jours sans toux est augmenté de manière significative à partir de la 18<sup>ème</sup> semaine de traitement dans le groupe kétotifène par rapport au groupe placebo  $p < 0,05$ . Sur l'ensemble de l'étude le pourcentage de jour



sans toux est plus important dans le groupe kétotifène 68+/-35 par rapport au groupe placebo 59+/-34  $p<0,05$ . Les effets secondaires sont similaires dans les deux bras.

Les résultats de l'étude de Ngamphaiboon 2009 (35) ne sont pas exploitables car il n'y a pas de résultats comparant le groupe placebo et le groupe intervention.

L'étude de Reid 1989 (37) ne retrouve de différence dans l'évaluation subjective de la toux entre le groupe placebo et la groupe kétotifène à aucun moment de l'étude sans que les données chiffrées ne soit décrites. Pas d'effet indésirable décrit.

L'étude de van Asperen 1992 (38) ne trouve pas de différence entre le groupe placebo ou le groupe kétotifène dans la fréquence des jours sans symptômes de toux. Il n'y a pas de différence mise en évidence entre les deux groupes sur la sévérité de la toux. Les effets indésirables décrits sont l'irritabilité 25 % dans le groupe kétotifène vs 18 % dans le groupe placebo, troubles gastros-intestinaux 13 % dans le groupe kétotifène vs 37 % dans le groupe placebo. Quatre retraits dus à des effets indésirables importants avec deux dans chaque groupe sans plus de précision.

L'étude de Varsano en 1993 (39) retrouve une augmentation significative du pourcentage de journée sans toux durant les huit première semaine de traitement par rapport au groupe placebo  $p<0,04$ . Puis les deux groupes ne sont plus statistiquement différents. Aucune différence entre les deux groupes sur le symptôme de toux nocturne. Les effets secondaires : prise de poids et de taille plus importante dans le groupe kétotifène ( $p=0,04$ ), la somnolence était supérieur pendant les 4 premières semaines de traitement dans le groupe kétotifène par rapport au groupe placebo (35% vs 15%  $p=0,004$ ).

### **Chez l'adulte**

Une seule étude est incluse, Rafferty 1990 (42), qui trouve une diminution significative de la toux de -76,9 % par rapport au groupe placebo  $p<0,005$ . Pas de déclaration d'effet secondaire rapporté.

## **E Méta-analyse quantitative**

Il y a dix neuf études qui évaluent la toux à l'aide d'un score subjectif sans transmettre les données chiffrées exploitables en méta-analyse.

Danzon 1988 (22) évalue la toux par comptage numérique. Lilienfield 1976 (25) utilise des moyennes de nombre de toux par 16 heures. Ces données ne sont pas comparables.

Kabra 2000 (34) évalue la toux sous forme de moyenne de score de symptôme pour deux semaines, non comparable aux données des autres études.

Bhattacharya 2013 (21), Berkowitz 1991 (43) et Reid 1989 (37) utilisent des scores pour l'évaluation de la toux avec des données exploitables en méta-analyse. Cependant la durée d'évaluation de la toux est de quelques jours pour Bhattacharya 2013 (21) et Berkowitz 1991

(43) alors que Reid 1989 (37) étudie sa molécule sur 4 mois ce qui ne semble pas comparable.

L'étude de Bhattacharya 2013 (21) étudiait un antihistaminique de première génération, la prométhazine, chez l'enfant. Alors que l'étude de Berkowitz 1991 (43) étudiait la terfenadine chez l'adulte, un antihistaminique de deuxième génération. Ces données ne nous ont pas semblé comparable.

Au total nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse.

## 4 Discussion

### A Synthèse des résultats

Cette étude inclue 25 essais cliniques randomisés qui évaluent les antihistaminiques par rapport à un placebo dans la toux selon quatre grandes étiologies.

Pour la toux aiguë post infectieuse chez l'adulte et l'enfant, aucune étude ne montre d'effet significatif sur la toux par rapport au placebo. Dans toutes les études les groupes interventionnels et contrôles s'améliorent rapidement et spontanément. L'histamine ne semble pas être un médiateur de la toux dans les infections respiratoires hautes et rhinopharyngites virales(41).

Un article de Lee en 2005 (45) s'intéresse à l'importance de l'effet placebo dans la toux associée aux infections respiratoires hautes. Les résultats montrent que jusqu'à 85% de l'efficacité de certains médicaments contre la toux peut être attribué à cet effet placebo. Cela peut donc poser un problème pour la conduite d'essais cliniques sur les antitussifs (46). Un article de Boussageon en 2016 (47) s'intéresse à l'efficacité thérapeutique et parle d'utiliser « l'effet placebo » comme un allié au lieu d'être considéré comme un biais. Une partie de cet effet placebo dans la toux viendrait du bon goût des sirops pour la toux provoquant une sécrétion d'opioïdes endogènes entraînant la modulation de la toux (46). Ainsi l'utilisation du sirop d'agave ou d'un sirop placebo (aromatisé au raisin et couleur caramel) montre leur supériorité par rapport à l'abstention thérapeutique mais avec une efficacité similaire au sirop placebo (aromatisé au raisin et couleur caramel) chez l'enfant (48). Cela permettrait donc un soulagement des symptômes équivalents sans de potentiels effets secondaires graves.

Pour la toux due aux bronchites chroniques, une seule étude est interprétable. Les résultats semblent montrer une efficacité de la diphenhydramine. (25)

Pour les toux allergiques sans asthme, une étude chez l'adulte et une chez l'enfant montrent une efficacité de la cetirizine et de la loratadine dans la toux saisonnière qui passerait peut être pas la diminution des symptômes de la rhinite incluant le jetage postérieur. Cependant les deux études ont de faibles effectifs et leur méthodologie est très incomplètement décrite.

Pour la toux asthmatiforme, six études ne parviennent pas à mettre en évidence une amélioration de la toux par rapport au groupe placebo alors qu'une étude chez l'enfant et une étude chez l'adulte montrent une amélioration de la toux.

Les résultats de cette revue de littérature doivent être interprétés avec prudence au vu du faible nombre d'étude incluse et de leurs nombreux biais. De plus l'ensemble des études incluses ont des objectifs, des molécules et des évaluations de la toux très variables. La toux est régulièrement un critère d'évaluation secondaire. Les durées de traitements sont différentes : cela va d'une prise unique à un traitement sur plusieurs mois. Aucune étude n'a pu être incluse dans la méta-analyse.

Toutes les études sont à haut risque de biais selon la classification de réévaluation de l'évidence based medicine, aucun médicament n'a prouvé un effet sur la toux de manière convaincante.(49)

Ces résultats sont concordants avec la revue de littérature de Smith en 2014 (19), Schroeder 2004 (16) qui étudie les traitements en vente libre (over the counter) contre la toux aiguë post infectieuse (au sens de common cold) chez l'enfant et l'adulte. Ils n'ont pas inclus les études de toux provoquée par infection virale expérimentale. Nous avons décidé de les inclure afin de ne pas méconnaître une action précoce des antihistaminiques sur la toux aiguë d'origine virale. Mais les résultats des 3 études incluses Gwaltney 1995 (26), 1997 (28) et Muether 2001 (5) ne donnent pas des résultats différents des autres études où le traitement est démarré de manière moins précoce. De même la revue systématique de Yancy en 2013 (17) s'intéresse à la toux chronique, elle ne retrouve pas assez d'études concernant les antihistaminiques pour conclure quant à leur utilisation. Les revues de Chang 2008 (18) et Bjornsdottir 2007 (15) s'intéressent à la diphenhydramine dans la toux chronique, la première chez l'enfant et la deuxième dans toute la population. Elles concluent de la même façon : l'efficacité de la diphenhydramine sur la toux, médicament sur le marché depuis plus de 60 ans, n'est pas étayée dans la littérature.

De plus, de nombreux effets secondaires décrits dans les résultats comme par exemple la somnolence, les troubles gastro-intestinaux sont à prendre en compte dans la décision médicale de prescription de ces médicaments.

Par ailleurs aucune étude n'a été incluse concernant l'oxomémazine. Nous n'avons retrouvé aucun essai clinique randomisé contre placebo, en double aveugle pour évaluer son efficacité dans la littérature. Une seule étude de Pujet en 2002 (50) compare l'association oxomémazine et guaïfénésine au clobutinol (antitussif d'action central) sans contrôle placebo en simple aveugle. Les résultats sont significatifs mais sont ininterprétables quant à l'efficacité de l'oxomémazine seule.

## **B Biais potentiel de la revue de littérature**

Cette revue se limite aux articles rédigés en anglais ou en français, ce qui a exclu un article en allemand (51) . Nous avons aussi fait le choix d'exclure les associations de médicaments car les antihistaminiques étaient souvent associés avec un décongestionnant sans groupe contrôle. Nous n'avons pas recueilli d'article dont les données nous permettaient une comparaison en méta-analyse. Les auteurs n'ont pas pu être joints pour la récupération des données. L'industrie pharmaceutique a supporté 7 essais de notre revue.

## **C Conclusion**

### **1. Implication pour la pratique courante**

L'intérêt des antihistaminiques dans la toux aiguë post infectieuse n'a pas fait sa preuve. D'autres thérapeutiques pourraient être plus judicieuses.

Dans la toux due aux bronchites chroniques, les données ne semblent pas suffisantes pour conclure à leur utilité ou non.

Dans la toux d'origine allergique, les antihistaminiques semblent être une piste intéressante.

Dans la toux asthmatiforme, les résultats des études sont contradictoires et ne semblent pas en faveur de l'utilisation d'antihistaminique.

### **2. Implication pour la recherche**

Cette revue systématique soulève le fait que de nouveaux essais cliniques de meilleure qualité et en plus grand nombre sont nécessaires pour pouvoir démontrer une efficacité des antitussifs antihistaminiques dans la toux aiguë, chronique, allergique, et asthmatiforme par rapport au placebo.

Pour les toux aiguës post infectieuses, il serait souhaitable de réaliser des études avec un groupe sans intervention – en plus du placebo – afin de quantifier l'effet placebo. Et de réaliser des études sur des traitements alternatifs tel que le sirop d'agave, ou le miel afin d'avoir des alternatives aux effets secondaires minorés comme le miel ou le sirop d'agave.

## **5 Financement et déclaration d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement et ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## 6 Annexes








### Tableau des études incluses dans la toux aiguë

#### Chez l'enfant

##### ▣ *Bhattacharya 2013*

<b>Methods</b>	Étude prospective, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupe parallèle, stratification sur l'âge
<b>Participants</b>	n=120 : prométhazine (n=40), dextrométhorphan (n=40) placebo(n=40) . Enfants entre 1 et 12 ans, moyenne d'âge 5,5 ans. Toux aiguë post-infectieuse.
<b>Interventions</b>	Chaque patient a reçu un des traitements suivants : dextrométhorphan, prométhazine ou placebo. Les évaluations ont été faites la veille du début du traitement et après 3 jours de traitement.
<b>Outcomes</b>	<b>Amélioration de la fréquence de la toux nocturne</b> , Evaluation par un questionnaire sur une échelle de Likert de 1 à 4.  Score subjectif pour le sommeil de l'enfant. le sommeil des parents les vomissements post toux score composite réunissant les 4 critères précédemment cités.
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : Asthme, pneumopathie, laryngo-trachéo-bronchite, sinusite, rhinite allergique , hyper-réactivité bronchique, maladie chronique pulmonaire, prise de médicament (antihistaminique ou dextrometorphane) la veille de l'inclusion dans l'étude.  <b>Résultats non significatifs.</b>

##### ▣ Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk 	séquence de randomisation générée par ordinateur.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk 	Enveloppes de distributions opaques, bouteilles codées.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk 	oui
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk 	oui
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk 	100% de suivi.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk 	méthodologie non décrite
Other bias	Unclear risk 	Étude monocentrique. Conflit d'intérêt non déclarés.

##### ▣ *Danzon, 1988*

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisée en double aveugle – contrôlé par placebo – monocentrique
<b>Participants</b>	n= 49, 25 dans le groupe diphenhydramine et 24 dans le groupe placebo. âge inférieur à 12 mois. Patients présentant une toux en quinte lors d'une hospitalisation.
<b>Interventions</b>	les patients recevaient 5mg/kg/jour en 3 doses de diphenhydramine sous forme de sirop, les patients du groupe placebo recevaient les mêmes quantités de sirop sans principe actif
<b>Outcomes</b>	<b>Fréquence des paroxysmes de toux entre 25 et 48h après le début du traitement</b> avec ajustement sur la sévérité de la maladie au moment de l'inclusion.]
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : traitement par stéroïdes.  <b>Résultats non significatifs</b>  Evaluation objective de la toux par enregistrement audio.  La prise du sirop a induit des quintes de toux dans le groupe expérimentale (16%) et placebo (8%).

☐ Risk of bias table 📄

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	table de nombre aléatoire
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	contrôle de l'allocation avec un modèle en double aveugle.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Apparence placebo et diphenhydramine similaire – pharmacie responsable des allocations
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	enregistrement des quintes de toux avec un microphone.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	12 patients randomisés n'ont pas été analysés (7 dans le groupe expérimentale et 5 dans le groupe témoin).
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	tous les résultats de départ sont rapportés
Other bias	Unclear risk	Tous les effets indésirables ne sont pas évalués systématiquement. Conflit d'intérêts non déclaré. Étude monocentrique.

☐ *Hugenin, 1988*

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo avec deux groupes traités pendant 7 jours. Monocentrique.
<b>Participants</b>	n=50. Enfant de 2 à 12 ans, 23 dans le groupe astemizole (moyenne d'âge=5,7 ans) , 27 dans le groupe placebo (moyenne d'âge= 6,2 ans).
<b>Interventions</b>	Groupe 1 : 0,2mg/kg d'astemizole suspension (c'est à dire 0,1ml/kg u.i.d). Groupe 2 : 0,1ml/Kg (u.i.d.) de placebo de saveur et de couleur identique. L'astemizole ou le placebo était pris le matin à jeun.
<b>Outcomes</b>	<b>La toux et la rhinorrhée allant sur une échelle de 0 à 3 (absente, légère, sévère).</b> L'état général
<b>Notes</b>	critère d'exclusion : antécédent allergique.  <b>Résultats non significatifs.</b> Évaluation subjective de la toux.

☐ Risk of bias table 📄

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.]
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Évaluation subjective par les parents, révisée par les médecins au jour 3 et 7 de traitements.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Deux cas ont été retirés de l'étude pour cause de protocole non évaluable et dix pour cause de surinfection bactérienne.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	L'objectif principal est décrit clairement, pas les évaluations pour l'évaluer.
Other bias	Unclear risk	La durée des symptômes avant l'inclusion variée de 1 à 365 jours, rhinopharyngite aigüe ? Étude monocentrique. Pas de déclaration de conflits d'intérêts.



☐ **Paul 2004**

<b>Methods</b>	Etude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupe parallèle, multicentrique. Stratification sur l'âge (2-5ans, 6-11ans, 12-18ans)
<b>Participants</b>	n=100, enfants entre 2 et 16,5 ans (moyenne d'âge 4,5ans). Recrutées dans deux cliniques pédiatriques de Pennsylvanie, consultant pour une infection respiratoire haute avec comme symptôme rhinorrhée et toux aigue depuis <= 7 jours.
<b>Interventions</b>	Trois traitements possibles : dextrométhorphane, diphenhydramine, placebo. Les doses étaient adaptées aux recommandations pour l'âge.
<b>Outcomes</b>	<b>Amélioration de la toux nocturne des enfants</b> Évalué par un questionnaire de cinq questions avec une échelle de Likert de 0 à 6 rempli par les parents.
<b>Notes</b>	<u>Critère d'exclusion</u> : Asthme, pneumopathie, laryngo-trachéo-bronchite, sinusite, rhinite allergique, maladie chronique pulmonaire, prise de médicament (antihistaminique ou dextrometorphane) la veille de l'inclusion dans l'étude.  <b>Résultat non significatif.</b>  Effets indésirables : somnolence rapporté plus fréquemment dans le groupe diphenhydramine.

☐ **Risk of bias table**

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	sacs opaques
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Double aveugle
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	méthodologie non décrite
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	pas de données décrites sur les perdus de vue.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	méthodologie non décrite.
Other bias	Unclear risk	Pas de déclaration de conflit d'intérêts. Étude monocentrique.

☐ **Yoder 2006**

<b>Methods</b>	Etude auxiliaire de l'étude de Paul publiée en 2004 : étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupe parallèle, multicentrique. Stratification par âge (2-5ans, 6-11ans, 12-18ans)
<b>Participants</b>	N=37. Enfant entre 6,2 et 16,5 ans (moyenne d'âge 7,5ans). Diagnostic d'infection respiratoire haute avec toux aigue >=7 jours. Patients inclus dans l'étude de Paul 2004.
<b>Interventions</b>	Trois traitements possibles : dextrométhorphane, diphenhydramine ou placebo. Les doses étaient adaptées aux recommandations par âge.
<b>Outcomes</b>	<b>Fréquence de la toux</b> La sévérité de la toux. Les difficultés d'endormissement La pénibilité de la toux. La nuit avant l'essai puis la nuit après l'intervention, selon les enfants sur une échelle visuelle en 7 points.
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : Asthme, pneumopathie, laryngo-trachéo-bronchite, sinusite, rhinite allergique, maladie chronique pulmonaire, prise de médicament (antihistaminique ou dextrometorphane) la veille de l'inclusion dans l'étude.  <b>Résultats non significatifs.</b>

☐ Risk of bias table 🗨

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	pas de méthodologie décrite
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	médicaments données dans des sacs en papiers opaques.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	en double aveugle sans possibilité de prévoir le groupe d'assignation.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Patients et enfants étaient séparés pour répondre aux question. Mais pas d'information sur l'évaluateur.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Pas de données sur les pertues de vue.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Méthodologie non décrite.
Other bias	Unclear risk	pas de déclaration de conflit d'intérêts

☐ *sakchainanont 1990* 🗨

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.
<b>Participants</b>	n=143, âge moyen 23 +/- 16,12 mois présentant une rhinorrhée avec ou sans toux depuis 3 jours avec fièvre <38,3 degrés,
<b>Interventions</b>	Traitement pour 3 jours. Groupe 1 : clemastine fumarate 0,05mg/kg/j matin et soir, goupe 2: Chlorpheniramine maleate 0,35mg/kg/j matin, midi et soir Groupe 3 : placebo 2 ou 3 fois par jour
<b>Outcomes</b>	<b>Évaluation de la rhinorrhée, la toux et l'encombrement nasal</b> Par les parents et les médecins selon une échelle de 0 à 3, 0= pas de symptôme, 3=symptômes sévères.
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : fièvre supérieure à 38,3 degrés celsius, pas d'antécédent d'allergie, infection bactérienne, compte des éosinophiles nasaux supérieur à 10%. Évaluation subjective de la toux une fois par jour par les parents et l'investigateur avant le traitement et les 3 jours suivant le traitement.  <b>Résultats non significatifs.</b>  Effets indésirables : la somnolence était similaire dans les deux groupes avant et après le traitement.

☐ Risk of bias table 🗨

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	"all medications was prepared in equals volume of 0,5mL/Kg/ dose so that both parent and physician were blind.A research nurse, the only one who knew the medication by code but not the ingredient, prescribed the medication."
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	évaluation par les parents et médecin qui sont a priori en aveugle.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	4,6 % de perdu de vus
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Other bias	Unclear risk	financé par l'industrie pharmaceutique. Étude monocentrique.



## Chez L'adulte

### ▣ Berkowitz 1991

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, monocentrique.
<b>Participants</b>	n=100. âge moyen=32 ans, symptômes de rhinopharyngite virale depuis 6 à 48h,
<b>Interventions</b>	terfenadine 60mg deux fois par jours ou placebo pendant 4 à 5 jours.
<b>Outcomes</b>	<b>Évaluation de l'efficacité</b> et de la tolérance de la terfenadine par 7 symptômes des rhinopharyngites : rhinorrhée, décongestionnements nasales, reniflements, éternuements, jetage postérieur, la toux, douleurs/démangeaison/irritation de la gorge
<b>Notes</b>	<p>Critères d'exclusions : fièvre supérieure à 37,8 ou pharyngite exsudative au moment de l'enrollement, fumeurs, allergie saisonnière, femmes enceintes ou allaitantes ; médicaments dans les dernières 24h : antihistaminiques, décongestionnants y compris intranasaux, corticostéroïdes, antibiotiques; médicaments les dernières 8 semaines : corticostéroïdes forts.</p> <p><b>Résultats non significatifs</b></p> <p>Evaluation subjective de la toux – effets secondaires similaires dans les deux groupes</p>

### ▣ Gaffey 1988

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle.
<b>Participants</b>	n= 250 patients adultes. âge moyen 23 ans avec début des symptômes de rhinopharyngites virales depuis 6h à 48h sans fièvre (37,7)
<b>Interventions</b>	terfenadine 60 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours.
<b>Outcomes</b>	<p><b>Évaluation de l'efficacité</b> et de la tolérance de la terfenadine dans les rhinopharyngites virales par l'autoévaluation des symptômes de : rhinorrhées – reniflements –éternuement – jetage postérieur – toux – maux de gorge 3h après la prise.</p> <p>Évaluation globale de la terfenadine sur l'ensemble du traitement</p> <p>Évaluation d'une nouvelle prise ou non du traitement lors d'un prochain épisode de rhinopharyngite virale</p>
<b>Notes</b>	<p>Critère d'exclusion : Pas de fièvre ou de pharyngite exsudative – pas d'antécédent d'atopie ou de sinusite e ou de prise médicament symptomatique de la rhinopharyngite dans les 7 derniers jours.</p> <p><b>Résultats non significatifs en dehors de la congestion nasale plus importante dans le groupe terfenadine que dans le groupe placebo à j3 p&lt;0,05.</b></p> <p>Effets secondaires : fatigue excessive dans le groupe terfenadine (12%) et placebo (10%),sédation modérée à sévère dans 6% des deux groupes Nausée et effets gastro-intestinaux 4% dans le groupe terfenadine</p>

### ▣ Risk of bias table 🌱

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	sequential admission number
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	and were randomly assigned bottles of medication
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	identically matching placebo
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	le patient évalue lui même ses symptômes
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	16/250 exclus parce qu'ils n'ont pas suivi le protocole soit 6,4% , même proportion dans les deux branches
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non précisée
Other bias	Unclear risk	financé par l'industrie pharmaceutique – monocentrique

☐ **Muether 2001**

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisé, contrôlé par placebo en double aveugle, en groupe parallèle, monocentrique
<b>Participants</b>	n=60 adulte en bonne santé – caractéristiques des participants non décrites
<b>Interventions</b>	Loratadine 10mg par jour comparé au placebo dans la rhinopharyngite virale expérimentale – durée : début 7 jours avant le virus challenge et poursuivi 5 jours après
<b>Outcomes</b>	<p><b>déterminer si par la régulation vers le bas de l'expression de la molécule d'adhésion intracellulaire 1 (ICAM-1) sur les cellules épithéliales nasales par la loratadine diminue le taux d'infections par rhinovirus.</b></p> <p>taux d'infections par le rhinovirus et titre virale occurrence de la maladie</p> <p>Mesure de la sévérité des symptômes de la rhinopharyngite virale : – éternuements, rhinorrhée, obstruction nasale, douleur de gorge, la toux, maux de tête, malaise et frisson – sur une échelle de notation à cinq niveaux de symptômes ( 0 = aucun , 1 = doux , 2= modérés, 3=sévère, 4= très sévère) .</p> <p>Poids des sécrétions nasales niveau de la molécule ICAM 1 dans les sécrétions nasales effets secondaires</p>
<b>Notes</b>	<p>Critères d'exclusions : rhinite allergique, asthme , maladie pulmonaire chronique comme la bronchite chronique obstructive ou l'emphysème, addiction à l'alcool ou à la drogue, essai clinique thérapeutique dans les 30 derniers jours, antihistaminique ou médicament en vente libre contre les infections respiratoires hautes (common cold) les 14 derniers jours, inhibiteur de la monoamine oxydase dans les 7 derniers jours , utilisation d'astemizole dans les 90 derniers jours , ou tout autre drogue supposé interagir avec les médicaments de l'essai, femme enceinte ou allaitante, glaucome, et maladie rénale, hépatique, endocrine, digestive, urogénitale , psychologique chronique .</p> <p><b>Résultats non significatifs</b> inoculation volontaire d'un rhinovirus – évaluation subjective – utilisation des données dans un deuxième temps.</p>

☐ **Risk of bias table**

<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Investigateurs et participants en double aveugle
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	participants évaluaient eux mêmes leurs symptômes
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	6 patients randomisés non analysés 9,10%.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Other bias	Unclear risk	Les données de l'étude ont été récupérés d'une autre étude. Les symptômes dont la toux sont des critères de jugements secondaires.

▣ **gwaltney, 1996**

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé , en double aveugle, contrôlé par placebo, contamination expérimental par un rhinovirus, deux centres.
<b>Participants</b>	n= 150. l'âge moyen 22,8 ans. En bonne santé. Pas de signe de rhinopharyngite dans les deux dernières semaines.
<b>Interventions</b>	Clemastine 1.34 mg deux fois par jours vs placebo pendant 4 jours dès le début des symptômes.
<b>Outcomes</b>	<b>Réduction des éternuements et réduction des sécrétions nasales.</b> Score de sévérité pour l'obstruction nasale , les maux de gorge et la toux
<b>Notes</b>	Critères d'exclusions : hypersensibilité aux antihistaminiques , antécédent de rhinite allergique, asthme bronchique ou autre maladie du tractus respiratoire inférieur comme maladie pulmonaire obstructive ou l'emphysème, - utilisation d'antihistaminique ou de médicaments contre la toux ou les viroses hivernales - la monoamine oxydase durant les 7 derniers jours avant l'essai clinique - les femmes enceintes ou allaitantes - HTA non contrôlé ou maladie cardiaque - hyperthyroïdie - anomalie nasale ou n'importe quelles maladies pouvant modifier absorption, la distribution ,le métabolisme et l'excrétion de la clémapstine  <b>Résultats significatif pour les critères de jugements principaux, négatifs pour les secondaires.</b>  Début du traitement immédiatement après les premiers symptômes. Effets indésirables : Bouche sèche 27% vs 21% dans le groupe traité, sécheresse nasale, 36% vs 17% (p=0,02) , Gorge sèche 33% vs 16% (p=0,02)

▣ Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	they were randomly assigned to receive either treatment or placebo and were blinded as to their treatment status.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	as were the observers recording all clinical information.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Follow up 99,3% mais 34 patients n'ont pas développés de rhinopharyngite aiguë donc n'ont pas été inclus dans l'essai thérapeutique.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Other bias	Unclear risk	virus challenge, expérimental, début du traitement juste après début des symptômes

▣ **Gwaltney 1997**

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, contamination expérimental par un rhinovirus
<b>Participants</b>	n=225. âge moyen 21.5 (18-43 ans) adulte en bonne santé.
<b>Interventions</b>	Brompheniramine maleate 12 mg ou placebo deux fois par jour, dès le développement des premiers symptômes, pendant 4 jours.
<b>Outcomes</b>	<b>Poids des sécrétions nasales et scores de rhinorrhées</b> nombre d'éternuements et sévérités des éternuements compte de toux et sévérité de la toux score de symptôme de sévérité totale
<b>Notes</b>	critères d'exclusions : rhinite allergique, asthme, usage excessif d'alcool ou drogue, antihistaminique ou médicament contre les viroses ou la toux dans les 48 dernières heures ou prise d'astemizole (antagoniste histamine h1) , IMAO dans les 7 derniers jours, dysurie, glaucome si prise d'un autre médicament en dehors d'une contraception, allergie à la brompheniramine, ou avoir testé une autre molécule expérimental lors des 30 derniers jours  <b>Résultats partiellement significatifs pour les critères principaux et secondaires.</b>  Effets indésirables : 3 épisodes de somnolence et un épisode de confusion dans le groupe brompheniramine et un épisode d'insomnie.

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	participants évaluaient eux même leurs symptômes
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	follow up 85,2%
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite. Résultats présentés de manière inhabituels.
Other bias	Unclear risk	évaluation subjective de la toux, provocation virale de l'infection et début du traitement dès les premiers symptômes.

## Étude sur la toux chronique dans la bronchite chronique

☐ *Shioya 2004*

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo
<b>Participants</b>	n=20. Patients atteint de bronchites à éosinophiles, âge moyen 37,7 ans.
<b>Interventions</b>	Epinastine 20mg une fois par jour pendant 4 semaines ou placebo
<b>Outcomes</b>	<b>Fréquence de la toux avec un score d'évaluation</b> fonction pulmonaire seuil de toux à la caspaïcine réactivité bronchique à la métacholine
<b>Notes</b>	critères d'exclusions : BPCO – Asthme – asthme d'effort – Sinusite – jetage postérieur  Évaluation subjective de la fréquence de la toux toutes les 6 heures : 4 points = >21 toux, 3 points = 11 à 20 toux, 2 points = 6 à 10 toux, 1 points = 1 à 5 toux, 0 points : pas de toux  <b>Résultats non exploitables car pas de comparaison au groupe placebo.</b>

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Randomisation faite par l'auteur qui n'était pas impliqué dans la prise en charge des patients – méthodologie non précisée
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Les thérapeutiques étaient données par la pharmacie de l'hôpital, elles étaient identiques et leurs teneurs n'étaient révélés qu'à la fin de l'étude
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	évaluation de la toux par les patients
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Pas de donnée.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	méthodologie non décrite. présentation des résultats sans comparaison au groupe placebo.
Other bias	Unclear risk	Pas de déclaration d'intérêt. Étude monocentrique.

☐ **Lilienfield 1976**

<b>Methods</b>	Essai clinique, randomisé, en double aveugle, en crossover, contrôlé par placebo
<b>Participants</b>	n=13 – âge moyen 50,7ans – 11 atteint de bronchite chronique – une bronchectasie congénitale – une sarcoïdose – une bronchite post-histoplasmocytose
<b>Interventions</b>	Groupe diphenhydramine 50mg Groupe diphenhydramine 25mg Groupe placebo -> Dans chaque groupe prise de 1 comprimé toutes les 4 heures à partir de 8 heure du matin et 4 comprimés en tout soit un jour de traitement. Les patients recevait de manière successive et aléatoire le traitement des trois groupes.
<b>Outcomes</b>	<b>Moyenne du nombre de toux sur 16h, entre 12h et 4h du matin enregistré par micro.</b>
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : non définit  <b>Résultats significatifs</b> Évaluation objective de la toux.

☐ **Risk of bias table**

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	enregistrement audio de la toux
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	un patient exclus pour une erreur médicamenteuse évidente sans explication.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	tous les résultats sont rapportés
Other bias	Unclear risk	toux non enregistrés de 4h du matin à midi. Pas de déclarations d'intérêt. Essai monocentrique.

## Étude sur la toux d'origine allergique

☐ **ciprandi 1995**

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, monocentrique en groupe parallèle.
<b>Participants</b>	n=20, 7 hommes et 13 femmes, âge moyen 28 ans, toux associé à la rhinoconjonctivite allergique au pollen de pariétaire de judée.
<b>Interventions</b>	cetirizine 10mg pendant 4 semaines ou placebo pendant la période des pollens
<b>Outcomes</b>	Évaluation de la toux sur sa fréquence et sa sévérité Fréquence et sévérité des symptômes de la rhinoconjonctivite allergique Peak expiratory flow rates
<b>Notes</b>	critère d'exclusion : asthme, allergie à la cetirizine, femme en âge de procréer, femme allaitante, pas de traitement spécifique des allergies dans les 6 semaines précédants l'étude.  <b>Résultats significatifs.</b> Évaluation subjective de la toux sur une échelle de sévérité croissante 0 à 3 (0= pas de symptôme, 1=symptôme léger, 2= symptôme modéré, 3=symptôme sévère) Pas d'effet indésirable rapporté



☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Méthodologie non décrite.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	90,1% de suivi
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Other bias	Unclear risk	Financé par l'industrie pharmaceutique . Monocentrique.

☐ *Ciprandi 1997*

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, monocentrique en groupe parrallèle.
<b>Participants</b>	n=20, enfants de 8,5ans en moyennes, atteints de rhinoconjonctivite allergique avec toux du aux pollens de pariétaire de judée ou de graminées
<b>Interventions</b>	cetirizine 0,15mg/kg ou pl acebo en prise quotidienne pendant 4 semaines pendant la période des pollens
<b>Outcomes</b>	<b>fréquence et sévérite de la toux hebdomadaire</b> efr peakflow
<b>Notes</b>	critère d'exclusion : Patients avec un antécédent d'asthme, patient intolérant à l'un des produit étudiés, les patients n'avaient pas reçu de traitement sytémique ou topique les 6 semaines précédents l'essai ou d'immunothérapie y compris pendant l'essai  <b>Résultats significatifs pour le critère de jugement principal et négatifs pour les secondaires</b>  Pas d'effets indésirables rapportés.

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	données non décrites.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	tous les résultats sont discutés,
Other bias	Unclear risk	Pas de déclaration d'intérêt.

## Étude sur la toux Asthmatiforme Chez l'enfant et l'adulte

### ▣ *Aaronson 1996*

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, monocentrique.
<b>Participants</b>	n=18. âge moyen de 29,7 ans atteint de rhinite allergique saisonnière associé à un asthme léger à modéré.
<b>Interventions</b>	20mg de cetirizine ou placebo le soir, pendant 26 semaines
<b>Outcomes</b>	<p><b>Évaluation de l'efficacité sur la rhinite associé à l'asthme léger à modéré :</b></p> <p>Fonction pulmonaire Hypersensibilité des voies aériennes score de symptôme moyen pour la rhinite score de symptôme de l'asthme dont la toux moyenne des débit expiratoire de pointe utilisation de médicaments concomitants</p> <p>Évaluation de la sécurité de la cetirizine</p>
<b>Notes</b>	<p>Critères d'exclusions : Femme enceinte , allaitante , femme avec un moyen de contraception non fiable , sinusite aigu, polyposé nasal, otite moyenne, infection respiratoire supérieure , maladie chronique sous-jacente, hypersensibilité aux antihistaminiques ou bronchodilatateurs, prise de corticoïdes intranasaux ou inhalés durant les deux dernières semaines ainsi que de cromolyn sodium, antihistaminiques dans les précédentes 48h, astemizole dans les 6 semaines précédentes, des corticoïdes oraux durant la semaine précédente l'essai.</p> <p>Évaluation subjective de la toux par les patients sur une échelle en 10 points .</p> <p><b>Résultats partiellement significatifs mais non significatifs pour la toux</b></p> <p>Un événement de somnolence dans le groupe cetirizine.</p>

### ▣ *Risk of bias table*

### ▣ *Tinkelman 1985*

<b>Methods</b>	Essai clinique , randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentriques, durée un an
<b>Participants</b>	n=271 âge douze ans ou plus, asthme depuis plus d'un an, un antécédent allergique avec test cutané positif, une obstruction bronchiques réversible
<b>Interventions</b>	groupe 1 : 1mg de kétotifène deux fois par jour et placebo de théophylline, groupe 2 : placebo kétotifène et tablettes de théophylline, groupe 3 : placebo de kétotifène et placebo de théophylline
<b>Outcomes</b>	<p><b>Évaluation de l'efficacité thérapeutique :</b></p> <p>Évaluation des fonctions pulmonaires changement dans la prise de médicament de l'asthme (AMI= asthma medication index) Évaluation des symptômes des patients dont la toux évaluation médicale</p> <p><b>Évaluation de la sécurité</b></p>
<b>Notes</b>	<p>Critère d'exclusion : non décrit.</p> <p><b>Résultats non significatifs ou non interprétables</b></p> <p>Évaluation subjective de la toux sur des cartes journalières, échelle de la toux en 4 points, 0= aucun, 1=légère, 2=modéré, 3=sévère, pas d'évaluation individuelle de la toux dans les résultats</p>

☐ Risk of bias table 🌿

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	"the therapist was aware of each patient's study drug... the therapist did not participate in the evaluation of the patients ... and was not involved with the blinded investigator"
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	évaluation par les patients et les investigateurs
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	30% de perdu de vu dans chaque groupe
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Les résultats ne sont pas présentés pour chaque symptôme, ils sont additionnés sans détails
Other bias	Unclear risk	Financé par l'industrie pharmaceutique.

## Chez l'enfant

☐ *Chay, 1992*

<b>Methods</b>	essai contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle,
<b>Participants</b>	n=20. Enfant de 18,5 mois en moyenne. 2 épisodes de respirations sifflantes dans les 8 dernières semaines ou un épisode de sifflement d'au moins 1 mois
<b>Interventions</b>	groupe 1 : kétotifène sous forme de sirop (1mg/5mL) 0,5 mg deux fois par jour pendant deux semaines puis 1mg matin et soir pendant 10 semaines – groupe 2 : placebo avec les même quantités de sirop et durée.
<b>Outcomes</b>	Évaluation de l'efficacité : Toux nocturne évaluation du sommeil appétit journée nombre d'épisode de respiration sifflante expectorations Évaluation globale par les médecins diminution de l'utilisation de bronchodilatateur.
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : maladie chronique : gastro-intestinal, hépatique, rénal et pulmonaire  <b>Résultats non significatifs</b>  Évaluation de la toux quotidienne de la toux nocturne sur une échelle en 4 points : 0 : pas de toux , 1 : toux mais pas de réveil , 2 : toux significative , 3 : toux perturbative et le sommeil



☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	la pharmacie s'occupait du conditionnement sans étiquettes des thérapeutiques
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Les évaluateurs étaient en aveugle jusqu'à la fin de l'essai.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	5 abandons et une exclusion. 10 patients dans chaque bras.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Méthodologie non décrite.
Other bias	Unclear risk	évaluation subjective de la toux. Financé par l'industrie pharmaceutique. Monocentrique.

☐ **Croce 1995**

<b>Methods</b>	Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle multicentrique.
<b>Participants</b>	n=101. âge moyen 11,7ans. Asthme modéré.
<b>Interventions</b>	groupe 1 : aérosol de sodium cromoglycate 5mg + sirop placebo groupe 2 : aérosol placebo + Kétotifène groupe 3 : aérosol placebo et sirop placebo Le volume de sirop était adapté au poids de l'enfant. Durée de l'étude 3 mois.
<b>Outcomes</b>	<b>Sévérité des symptômes de l'asthme,</b> l'oppression thoracique matinale la toux débits expiratoires de pointe Fonction pulmonaire
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : Corticostéroïdes oraux le mois précédent l'étude.  <b>Résultats non significatifs</b>  Traitement ajouté aux thérapies habituelles prises par les patients. Évaluation matinale subjective de la toux sur une échelle de symptôme de 0 à 4 de gravité croissante.

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Évaluation par les parents et les investigateurs sans plus de précisions.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	13 patients non analysés.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Other bias	High risk	"in one center the protocol was misunderstood ...Most variable were analyzed for a data set of 25 patients per group." évaluation de la toux critère secondaire, critère de jugement principal négatif. Pas de déclaration d'intérêt.

▣ Kabra, 2000

<b>Methods</b>	essai comparatif randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo,
<b>Participants</b>	n=107. âge moyen 8,75 ans. Enfant asthmatique depuis un an.
<b>Interventions</b>	Ketotifen 1mg deux fois par jour, per os vs placebo, pendant 6 mois
<b>Outcomes</b>	<b>Moyenne des scores de symptôme entre les groupes pour la toux, la respiration sifflante, l'essoufflement, le coryza</b> le nombre moyen de journées sans symptôme pour la toux, la respiration sifflante, l'essoufflement, le coryza le nombre de consultations aux urgences la moyenne d'utilisation de théophylline, salbutamol, corticoïdes per os ou inhalé pourcentage moyen de jours avec des effets indésirables
<b>Notes</b>	Critère d'exclusion : dans les 3 derniers mois pas de prise de : stéroïdes, kétotifène ou sodium cromoglycate; absence de maladie systémique (diabète sucré, maladie cardiaque, bronchiectasie, maladie pulmonaire interstitielle, mucoviscidose)  <b>Résultats significatifs pour les moyennes de scores de symptômes et journées sans symptôme pour la toux, l'essoufflement et la respiration sifflante mais pas pour le coryza.</b>  les patients continués à utiliser leurs traitements habituels pour contrôler l'asthme ( protocole uniformisé pour tous les enfants) – Monocentrique

▣ Risk of bias table 🌱

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	"there were six types of labels on the bottles containing the drug and placebo... The patients were randomly assigned to a particular label".
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Évaluation de la toux par les parents des enfants
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	120 patients randomisés, 13 patients exclus, 9 dans le groupe placebo, 4 dans le groupe kétotifène.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tous les résultats sont concordants avec les objectifs de début d'étude.
Other bias	Unclear risk	pas de déclaration d'intérêt –

▣ Ngamphaiboon 2009

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo
<b>Participants</b>	n=78 âge inférieur à 6 ans, patients ayant présenté 3 épisodes de respiration sifflantes dans la dernière année ayant seulement nécessité un traitement par bronchodilatateur.
<b>Interventions</b>	Groupe 1 : loratadine sirop (n=27), groupe 2 : kétotifène (n=25) sirop, groupe 3 : placebo (n=26) à la dose de 0,25cc par Kg une fois par jour pendant 4 mois.
<b>Outcomes</b>	<b>évalué l'efficacité et la sécurité du sirop de loratadine par rapport au kétotifène et au placebo dans la prévention des épisodes récurrents de la respiration sifflante du jeune enfant</b> de la sévérité de la toux nocturne la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs
<b>Notes</b>	Critères d'exclusions : nécessité d'un traitement par corticostéroïdes inhalés ou sodium cromoglycate, traitement lors des 30 derniers jours par loratadine ou kétotifène, biologie perturbée, ecg anormal,  <b>Résultats non interprétables.</b>  évaluation subjective de la fréquence de la toux sur des cartes journalières par les parents, critères d'évaluations non décrits,

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	évaluation des différents symptômes par les parents
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	12 patients non analysés sur 90 patients inclus.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Les résultats ne sont pas présentés vs placebo mais vs le premier mois de traitement de chaque groupe.
Other bias	Unclear risk	Posologie des sirops et donc des doses reçus non précisés. Pas de déclaration d'intérêt.

☐ Reid, 1989

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique
<b>Participants</b>	n=189. entre 2 et 6 ans inclus, souffrant de toux chroniques ou de respirations sifflantes chroniques avec des arguments pour une hyperréactivité bronchique, ou des épisodes récidivants de toux ou respirations sifflantes.
<b>Interventions</b>	groupe 1 : sirop de kétotifène 5ml (1mg) Groupe 2 : sirop de placebo 5mL. Pendant la 1ère semaine une seule dose le soir, et pendant les 11 semaines suivantes une dose matin et soir
<b>Outcomes</b>	Évaluer l'effet prophylactique du kétotifène : <b>Nombre moyen d'exacerbation de symptôme par mois</b> Nombre de journée d'absence à cause des symptômes respiratoires Amélioration des symptômes selon les parents score moyen des symptômes pour la toux, la respiration sifflante, la perturbation du sommeil Débits expiratoires de pointes
<b>Notes</b>	Critères d'exclusions : Patients prenant des corticoïdes per os ou inhalés au moment du recrutement  <b>Résultats significatifs pour les exacerbations de symptômes. Non significatif pour la toux.</b>    évaluation subjective de la toux par les parents sur une échelle à 4 niveau (0= pas de toux, 3= toux continue)

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	double aveugle, évaluation de la toux par les parents
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	23 abandons pendant la période d'observation, 25 abandons pendant l'essai thérapeutique, abandon parfois du à une aggravation de la maladie.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Other bias	Unclear risk	financé par l'industrie pharmaceutique - monocentrique

▣ **Van Asperen 1992**

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, multicentrique, contrôlé par placebo, étude stratifié sur l'âge (6-18 mois et 19-36mois).
<b>Participants</b>	n=97. Enfants de 6 à 36 mois, avec un antécédent de toux ou respiration sifflante depuis au moins 3 mois se produisant au moins 50% du temps,
<b>Interventions</b>	Groupe 1 : 2,5mL de sirop de kétotifène matin et soir Groupe 2 : 2,5mL de sirop de placebo matin et soir Après une période d'observation de 4 semaines, période de 16 semaines de traitement ou les deux groupes
<b>Outcomes</b>	<b>La fréquence des jours sans symptômes étaient utilisés (jours sans toux et sans respiration sifflante)</b> le score moyen de sévérité de la toux et de la respiration sifflante l'utilisation de béta2 agoniste évaluation par les parents et les investigateurs des traitements
<b>Notes</b>	Critères d'exclusions : Maladie chronique sévère, maladie pulmonaire spécifique, les anciens utilisateurs réguliers de sodium cromoglycate, et les utilisateurs actuels de sodium cromoglycate ou théophylline ou utilisation de stéroïdes pendant plus de 5 jours durant les 3 derniers mois  <b>Résultats non significatifs.</b>    Évaluation subjective de la toux, échelle de symptôme sur 3 points : 0=aucun symptôme, 1=symptôme doux, 2= symptôme modéré, 3= symptôme sévère

▣ **Risk of bias table**

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	en double aveugle mais méthodologie non décrite.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	placebo et kétotifène similaire, parents évaluent leurs symptômes
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	16 participants retirés de l'étude
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Other bias	Unclear risk	Financé par l'industrie pharmaceutique

▣ **Varsano 1993**

<b>Methods</b>	Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique
<b>Participants</b>	n=108, âge moyen 1an5mois, 3 épisodes de respirations sifflantes dans les 12 semaines avant l'étude - un épisode de respiration sifflante était défini par : un épisode de dyspnée et de toux associé à un sifflement respiratoire expiratoire à l'auscultation d'au moins 24h et ayant nécessité une consultation médicale
<b>Interventions</b>	groupe 1 : kétotifène 0,5mg deux fois par jour matin et soir pour les enfants de moins d'un an, 1mg deux fois par an au dessus de un an groupe 2 : placebo durée du traitement 12 semaines
<b>Outcomes</b>	<b>Amélioration de la symptomatologie asthmatique :</b> amélioration du pourcentage de toux diurne et nocturne sévérité de la toux diurne et nocturne nombre d'épisodes de respirations sifflantes variation de l'utilisation de médicament antiasthmatique évaluation globale effets secondaires
<b>Notes</b>	Critères d'exclusions : prise de sodium cromoglycate ou kétotifène durant 4 semaines ou plus durant les deux mois précédents l'essai - maladie pulmonaire chronique  <b>Résultats significatifs pendant les 8 premières semaines de traitement pour la toux diurne négatif pour la toux nocturne.</b>    évaluation subjective de la toux diurne et nocturne sur des cartes journalières par les parents sur une échelle de 0 à 2, 0= pas de symptôme, 1=léger à modéré, 2=sévère;

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	évaluation par les familles.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	117 patients inclus, 108 patients disponible pour l'analyse, 9 patients exclus pour données non complète ou non compliance pas précisé soit 92,3% de suivi.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Méthodologie non décrite. Résultats énoncés de manière confuse.
Other bias	Unclear risk	pas de déclaration d'intérêt.

## Chez l'adulte

☐ *Rafferty 1990*

<b>Methods</b>	essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en cross over,
<b>Participants</b>	n=18. patients atopiques et asthmatiques légers âge moyen 34,7 ans avec aggravation de la symptomatologie pendant le rhume des foins – asthme contrôlé par beta2mimétique par voie inhalé uniquement –
<b>Interventions</b>	Terfenadine 180mg ou placebo trois fois par jour pendant 4 semaines puis inversement des groupes.
<b>Outcomes</b>	<b>Débit expiratoire de pointe</b> Toux respiration sifflante Essouffement et oppression thoracique. Test de réactivité bronchique à la métacholine Évaluation de la compliance
<b>Notes</b>	Critères d'exclusions : traitement par corticoïdes inhalés ou oraux ou cromoglycate ou théophylline.  <b>Statistiquement significatif pour le critère de jugement principal et la toux.</b>  Évaluation subjective de la toux par les patients sur une échelle en 4 points (0= aucune toux, 3=toux sévère)

☐ Risk of bias table 🌐

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	double aveugle, prise à domicile, pas d'information sur les organisateurs
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	auto-évaluation des symptômes
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	pas de données
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	méthodologie non décrite.
Other bias	Unclear risk	Financé par l'industrie pharmaceutique. Monocentrique.



## 7 Bibliographie

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. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1991–8.
3. Pneumologie 5e édition - Charles-Hugo Marquette, CEP [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: <https://www.decitre.fr/livres/pneumologie-9782356401670.html>
4. Tejani-Butt S YI. Determining the membrane permeability of newer antihistamines: implications for central nervous system function and safety [abstract]. 2003;
5. Muether PS, Gwaltney JMJ. Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Nov 1;33(9):1483–8.
6. VIDAL - Classification Vidal [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
7. amélie. Données mensuelles sur les médicaments délivrés par les pharmacies de ville et remboursés par l'Assurance Maladie [Internet]. Available from: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-am-mensuel-2019.php>
8. Packman E, London S. The utility of artificially induced cough as a clinical model for evaluating antitussive drug combinations. Part I: liquid and solid formulations of systemic drugs. *CURR THER RES, CLIN EXP*. 1977;21(6):855- 866.
9. Shioya T, Ito N, Sasaki M, Kagaya M, Sano M, Shindo T, et al. Cough threshold for capsaicin increases by azelastine in patients with cough-variant asthma. *Pulm Pharmacol*. 1996;9(1):59-62.
10. Dicipinigitis P, Gayle Y. Effect of the second-generation antihistamine, fexofenadine, on cough reflex sensitivity and pulmonary function. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(5):501- 504.
11. Studham J, Fuller RW. The effect of oral terfenadine on the sensitivity of the cough reflex in normal volunteers. *Pulm Pharmacol*. 1992;5(1):51–2.
12. Arslan Z, Çalık E, Kaplan B, Ahiskalioglu E. The effect of pheniramine on fentanyl-induced cough: a randomized, double blinded, placebo controlled clinical study. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2016;66(4):383- 387.

13. Ozmen O., Kara D., Karaman E.U., Karakoc F., Karakaya M.A., Arslan Z. Pheniramine maleate is more effective than lidocaine on fentanyl induced cough. *Pak J Med Sci.* 2016;32(3):715–9.
14. Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;(5):CD003257.
15. Bjornsdottir I, Einarson TR, Gudmundsson LS, Einarsdottir RA. Efficacy of diphenhydramine against cough in humans: a review. *Pharm World Sci PWS.* 2007 Dec;29(6):577–83.
16. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD001831.
17. Yancy Jr. W.S., McCrory D.C., Coeytaux R.R., Schmit K.M., Kemper A.R., Goode A., et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(6):1827–38.
18. Chang A, Peake J, McElrea M. Anti- histamines for prolonged non- specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2008;(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005604.pub3>
19. Smith S, Schroeder K, Fahey T. Over- the- counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014;(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>
20. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l’écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 2015 Jan;15(157):39–44.
21. Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To compare the effect of dextromethorphan, promethazine and placebo on nocturnal cough in children aged 1-12 y with upper respiratory infections: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2013;80(11):891- 895.
22. Danzon A, Lacroix J, Infante-Rivard C, Chicoine L. A double-blind clinical trial on diphenhydramine in pertussis. *Acta Paediatr Scand.* 1988 Jul;77(4):614–5.
23. Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):e85-90.
24. Yoder KE, Shaffer ML, La Tournous SJ, Paul IM. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2006 Sep;45(7):633–40.
25. Lilienfield LS, Rose JC, Princiotto JV. Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Apr;19(4):421–5.
26. Gwaltney JMJ, Park J, Paul RA, Edelman DA, O’Connor RR, Turner RB. Randomized controlled trial of clemastine fumarate for treatment of experimental rhinovirus colds. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1996 Apr;22(4):656–62.

27. Sakchainanont B, Ruangkanchanasetr S, Chantarojanasiri T, Tapasart C, Suwanjutha S. Effectiveness of antihistamines in common cold. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 1990 Feb;73(2):96–101.
28. Gwaltney JM, Druce HM. Efficacy of brompheniramine maleate for the treatment of rhinovirus colds. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Nov;25(5):1188–94.
29. Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 1996 May;76(5):440–6.
30. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalacqua G, Fregonese L, Fasce L, et al. Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollen allergy. *Allergy*. 1997 Jul;52(7):752–4.
31. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Marchesi E, Bianchi B, Canonica GW. Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 1995 Aug;75(2):115–20.
32. Chay OM, Foo AL, Ho L. Efficacy of Zaditen (ketotifen) in wheezy infants and young children. *J Singapore Paediatr Soc*. 1992;34(3–4):235–9.
33. Croce J, Negreiros EB, Mazzei JA, Isturiz G. A double-blind, placebo-controlled comparison of sodium cromoglycate and ketotifen in the treatment of childhood asthma. *Allergy*. 1995 Jun;50(6):524–7.
34. Kabra SK, Pandey RM, Singh R, Seth V. Ketotifen for asthma in children aged 5 to 15 years: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2000 Jul;85(1):46–52.
35. Ngamphaiboon J, Wirawarn T, Thongkaew T. Prevention of recurrent wheezing in young children by loratadine compared with ketotifen. *Chotmai-het Thangphaet J Med Assoc Thai*. 2009;92(3):351–355.
36. Tinkelman DG, Moss BA, Bukantz SC, Sheffer AL, Dobken JH, Chodosh S, et al. A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline, and placebo in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1985 Sep;76(3):487–97.
37. Reid. Double-blind trial of ketotifen in childhood chronic cough and wheeze. *Immunol Allergy Pract*. 1989;11:143–50.
38. van Asperen PP, McKay KO, Mellis CM, Loh RK, Harth SC, Thong YH, et al. A multicentre randomized placebo-controlled double-blind study on the efficacy of Ketotifen in infants with chronic cough or wheeze. *J Paediatr Child Health*. 1992 Dec;28(6):442–6.
39. Varsano I, Volovitz B, Soferman R, Tal A, Schlessinger M, Rotchild M, et al. Multicenter study with ketotifen (Zaditen) oral drop solution in the treatment of wheezy children aged 6 months to 3 years. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 1993 Feb;4(1):45–50.
40. Shioya T, Satake M, Kagaya M, Sano M, Watanabe A, Fukui S, et al. Antitussive effects of the H1-receptor antagonist epinastine in patients with atopic cough (eosinophilic bronchitis). *Arzneimittelforschung*. 2004;54(4):207–212.



41. Gaffey M, Kaiser D, Hayden F. Ineffectiveness of oral terfenadine in natural colds: evidence against histamine as a mediator of common cold symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7(3):223- 228.
42. Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate S. Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(2):229- 235.
43. Berkowitz RB, Tinkelman DG. Evaluation of oral terfenadine for treatment of the common cold. *Ann Allergy*. 1991 Dec;67(6):593–7.
44. Hugenin M, Martin Du Pan R, Oppikofer-Doody AM. [Astemizole in the treatment of acute rhinopharyngitis (common cold). A double-blind study in pediatrics]. *Rev Med Suisse Romande*. 1988 Nov;108(11):961–6.
45. Lee PCL, Jawad MSM, Hull JD, West WHL, Shaw K, Eccles R. The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper respiratory infection. *Psychosom Med*. 2005 Apr;67(2):314–7.
46. Eccles R. Importance of Placebo Effect in Cough Clinical Trials. *Lung*. 2010 Jan;188(S1):53–61.
47. Bousageon R, Naudet F, Howick J, Falissard B. L'efficacité thérapeutique. Entre médecine scientifique et médecine soignante. *Presse Médicale*. 2016 Jul;45(7–8):700–4.
48. 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*. 2014 Dec 1;168(12):1107.
49. Bousageon R HC. Reconstruire l'Evidence Based pour une décision médicale partagée. *Exercer*. 130:90–4.
50. Pujet JC, Keddad K, Sevenier F, Jolivet-Landreau I. [Comparative study of two antitussive drugs in the treatment of acute dry cough of infectious origin (prospective, randomized, single blind study)]. *Thérapie*. 2002 Oct;57(5):457–63.
51. Düngemann H, Borelli S, Schiess W. Treatment of seasonal asthmatic symptoms. A multicentre trial to compare the effects of ketotifen and disodium cromoglycate (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr*. 1980;122(9):313- 317.



MARC ADOU

## CONCLUSIONS

### Revue systématique de la littérature avec méta-analyse concernant l'efficacité des antitussifs antihistaminiques.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sans méta-analyse des essais randomisés contrôlés par placebo concernant l'évaluation de l'efficacité des antitussifs antihistaminiques contre placebo dans la population générale, quelle que soit l'étiologie de la toux. Il nous paraissait important de réaliser une telle étude, devant la fréquence du motif de consultation en soins primaires, une dépense en santé importante et de possibles effets indésirables de ces médicaments.

#### 1. Implication pour la pratique courante

L'intérêt des antihistaminiques dans la toux aiguë post infectieuse n'a pas fait sa preuve.

Dans la toux due aux bronchites chroniques les données ne semblent pas suffisantes pour conclure à leur utilité ou non.



Dans la toux d'origine allergique, les antihistaminiques semblent être une piste intéressante

Dans la toux asthmatiforme, les résultats des études sont contradictoires et ne semblent pas en faveur de l'utilisation d'antihistaminique.

#### 2. Implication pour la recherche

Cette revue systématique soulève le fait que de nouveaux essais cliniques de meilleure qualité et en plus grand nombre sont nécessaires pour pouvoir démontrer une efficacité des antitussifs antihistaminiques dans la toux aiguë, chronique, allergique, et asthmatiforme par rapport au placebo. Pour les toux aiguës post infectieuses, il faudrait réaliser de nouvelles études sur des traitements alternatifs tel que le sirop d'agave ou les sirops placebos aromatisés afin d'avoir des alternatives aux effets secondaires minorés. Avec quand cela sera possible un groupe sans intervention pour mieux quantifier l'effet placebo.

Le Président de jury,  
Professeur Marie FLORI  
Signature

  
  
Docteur Marie FLORI  
Professeur  
de Médecine Générale  
UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON

VU,  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux.

  
  
Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 06/11/2019

## 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.

**Marc Marie Baptiste Thierry Adou**

**Efficacité des antitussifs antihistaminiques 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**

---

**RESUME**

**Objectifs** : La toux est un symptôme fréquent de consultation en soins primaires. Une des classes d'antitussifs les plus prescrits en France est représentée par les antihistaminiques mais nous disposons de peu de preuves concernant leur efficacité. Le but de cette étude est de faire une revue systématique de la littérature des essais cliniques randomisés comparant l'efficacité des antitussifs antihistaminiques à un placebo. **Méthodes** : Nous avons réalisé une recherche bibliographique de tous les articles publiés jusqu'au 12 mars 2019 avec les critères d'inclusion suivants : antihistaminique, essais randomisés, en comparaison à un placebo, en soins primaires, quelle que soit la population étudiée ou l'étiologie de la toux. **Résultats** : vingt-cinq essais ont été inclus dans notre étude pour l'analyse qualitative selon quatre étiologies : la toux aigüe post infectieuse, la toux associée aux bronchites chroniques, la toux d'origine allergique, et la toux asthmatiforme. Aucun article ne montre la supériorité de ces molécules pour le traitement de la toux aigüe post infectieuse. Pour la toux due aux bronchites chroniques, une seule étude semble montrer une efficacité de la diphenhydramine. Pour les toux allergiques, deux études montrent une efficacité supérieure au placebo. Pour la toux asthmatiforme, six études ne parviennent pas à mettre en évidence une amélioration de la toux alors que deux études montrent une amélioration partielle de la toux. Toutes les études sont à haut risque de biais. Nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse. **Discussion** : Les résultats sont mitigés mais nous ne disposons pas de preuve suffisante concernant l'efficacité des antitussifs antihistaminiques pour traiter la toux. De nouveaux essais de meilleure qualité sont nécessaires pour évaluer leur efficacité. De nouvelles recherches sur des thérapies alternatives telles que le miel ou le sirop d'agave sont nécessaires pour l'évolution de nos pratiques médicales.

**MOTS CLES** : Toux – antitussifs – antihistaminiques – Placebo – Kétotifène – Diphénhydramine – soins primaires – essais cliniques randomisés

---

**JURY**

Président du jury : Madame le Professeur Marie FLORI

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON (directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Yves ZERBIB

Monsieur le Docteur Jean CHARVET

Madame le Docteur Claire MERVEILLEUX DU VIGNAUX

---

**DATE DE SOUTENANCE : 26 Novembre 2019**

---

**Adresse postale de l'auteur** : 179 Boulevard de la liberté 59000 Lille

**EMAIL** : adou.marc@gmail.com