

## Introduction

La toux est l'un des motifs les plus fréquents de consultation médicale. Une toux persistante n'est pas seulement très désagréable, elle engendre aussi de la frustration, des troubles du sommeil et une inquiétude liée aux causes plus graves que les patients ne manquent pas d'imaginer. Les conséquences socio-économiques de la toux comprennent la perte de productivité au travail et les coûts liés aux consultations et aux médicaments. À l'échelle mondiale, les dépenses pour les médicaments OTC contre la toux et les refroidissements sont estimées à 4 milliards de dollars chaque année.<sup>1</sup>

## Durée de la toux

La toux aiguë associée à un refroidissement connaît en principe une résolution spontanée (drapeaux rouges cf. **Encadré 1**), avec en général une amélioration des symptômes après 5 à 7 jours déjà ou une durée pouvant aller jusqu'à 3 à 8 semaines dans certains cas isolés.<sup>2</sup> En fonction de sa durée, on distingue la toux aiguë (< 3 semaines), la toux subaiguë (3-8 semaines) et la toux chronique (> 8 semaines).<sup>1</sup> Chez l'enfant de moins de 14 ans, la toux est considérée comme chronique à partir d'une durée de 4 semaines.<sup>3</sup> Les parents d'enfants en bas âge étant souvent très inquiets, il est important de rappeler qu'une toux «normale» associée à un refroidissement peut facilement durer deux à trois semaines chez l'enfant, qu'elle a une résolution spontanée et que le risque de complications est faible (cf. **tableau 1**).<sup>4</sup>

**Tableau 1:** Durée des infections courantes de l'appareil respiratoire chez l'enfant; adapté selon <sup>4</sup>

Type d'infection	Durée (en jours) jusqu'à disparition des symptômes	
	50% des enfants	90% des enfants
Otite	3	7-8
Maux de gorge/ amygdalite	-	2-7
Infection non spécifique des voies respiratoires	7	16
Refroidissement	10	15
Toux aiguë	10	25
Bronchiolite	13	21

Chez l'adulte, on mentionne des périodes de toux plus longues. La toux subaiguë (3-8 semaines) est une conséquence fréquente d'une infection virale des voies respiratoires. Elle aussi guérit d'habitude spontanément.<sup>1</sup> Une toux chronique (>8 semaines) est souvent déclenchée par l'une des affections suivantes: asthme, BPCO, reflux gastro-œsophagien ou syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures («Upper Airway Cough Syndrome» ou, anciennement, «Postnasal Drip Syndrom» = écoulement postérieur), au cours duquel des mucosités s'écoulent à travers le pharynx jusque dans les bronches.<sup>1</sup>

### Encadré 1: «Drapeaux rouges» en cas de toux<sup>21</sup>

- Hémoptysie (expectoration de sang)
- Fièvre, mauvais état général, perte de poids
- Œdèmes périphériques avec prise de poids
- Dyspnée, surtout au repos et la nuit
- Troubles de la déglutition en mangeant
- Vomissements
- Pneumonies à répétition
- Fumeurs âgés de plus de 45 ans avec nouvelle apparition de toux, toux modifiée ou trouble simultané des cordes vocales
- Fumeurs entre 55 et 80 ans avec toux, ayant fumé 30 paquets-années et qui soit fument encore, soit ont arrêté au cours des dernières 15 années

## Traitement de la toux aiguë associée à un refroidissement

### Antitussifs

L'utilisation de la codéine en cas de toux aiguë associée à un refroidissement n'a pas révélé d'efficacité convaincante par rapport au placebo.<sup>5</sup> Selon la ligne directrice allemande S-3, les antitussifs de type codéine ne doivent être utilisés qu'en présence d'une toux nocturne pénible et uniquement à court terme.<sup>5</sup> Considérant les EI possibles (dépression respiratoire et toxicité opioïde chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6), une revue Cochrane s'est explicitement exprimée contre l'utilisation de la codéine et de ses dérivés chez les enfants de moins de 12 ans (et chez les adolescents entre 12 et 18 ans en présence de problèmes respiratoires), qu'il s'agisse de toux aiguë ou chronique.<sup>2,6</sup> Le dextrométhorphan ne s'est pas non plus révélé supérieur au placebo chez les enfants.<sup>7</sup> Chez les adultes, les données ne sont pas uniformes pour le dextrométhorphan.<sup>8</sup> Il est probablement sous-dosé dans les posologies quotidiennes actuellement autorisées.<sup>9,10</sup> Cependant, aucune entreprise pharmaceutique n'est intéressée à investir dans les études nécessaires, puisque les résultats pourraient aussi être mis à profit par ses concurrents.<sup>10</sup> À des doses élevées, le dextrométhorphan provoque des effets psychoactifs et fait l'objet d'un usage récréatif abusif. Les effets psychoactifs surviennent en général à des doses situées entre 1,5-2,5 mg/kg de PC.<sup>11</sup> Sur la base des données actuellement disponibles, les autorités canadiennes p. ex. se prononcent explicitement contre l'utilisation d'antitussifs OTC chez l'enfant. Chez l'adulte, le bénéfice est également peu clair et tout au plus minime.<sup>8</sup>

### Butamirate

Le butamirate est un sédatif de la toux qui exerce son effet sur les récepteurs centraux du tronc cérébral, mais pas sur les récepteurs opiacés. Des effets anticholinergiques et broncho-spasmolytiques sont également suggérés.<sup>22</sup> On dispose de quelques indices de son efficacité en tant qu'antitussif, mais des données probantes tirées d'études cliniques publiées font défaut.<sup>23</sup> Le butamirate est commercialisé sous forme de monosubstance (p. ex. DemoTussol®, NeoCitran® Antitussif, Phytopharma sirop contre la toux avec butamirate, Swidro sirop contre la toux avec butamirate).



## Expectorants

Les expectorants tels que la N-acétylcystéine et l'ambroxol sont souvent utilisés en cas de toux productive, bien qu'on ne dispose pas de données probantes claires sur leur efficacité en cas d'infections des voies respiratoires.<sup>3,5</sup> Une éventuelle amélioration apparaît seulement après 6-7 jours de traitement, soit en même temps que l'amélioration liée à l'évolution naturelle de la toux.<sup>2</sup> Les résultats positifs observés lors d'études portant sur la bronchite chronique ne peuvent pas être automatiquement transposés à la toux aiguë.<sup>5</sup> Une revue Cochrane a examiné l'efficacité de la N-acétylcystéine et de la carbocystéine chez les enfants atteints de toux aiguë associée à une infection des voies respiratoires supérieures mais sans affection bronchopulmonaire chronique sous-jacente. Les auteurs ont constaté un certain bénéfice, mais sa pertinence clinique était plutôt faible (p. ex. diminution de la toux le jour 7). Les données recueillies chez 2'064 enfants ont confirmé la sécurité de ces substances, sachant toutefois qu'il n'existe pas de données à ce sujet pour les enfants de moins de deux ans et que dans cette tranche d'âge l'utilisation ne devrait se faire selon les auteurs que dans le cadre de RCT.<sup>12</sup>

## Antihistaminiques

Une revue Cochrane a examiné l'effet des antihistaminiques H1 sur les symptômes généraux des refroidissements mais pas spécifiquement sur la toux. Selon la revue, les antihistaminiques H1 à action centrale entraînent une diminution des symptômes généraux des refroidissements surtout à court terme (jours 1 et 2 du traitement). À moyen et long terme, aucune différence n'est apparue par rapport au placebo.<sup>13</sup> En général, les antihistaminiques H1 entrent dans la composition des préparations combinées contre les refroidissements (p. ex. Vicks MediNait®, NeoCitran® Grippe/Refroidissement, Fluimucil® Grippe Day & Night, Solmucalm®), et n'apparaissent que rarement en monosubstance (p. ex. Toplexil® N, Arbid® N).

## Préparations combinées

Une autre revue Cochrane a examiné l'efficacité des préparations combinées contre les symptômes généraux des refroidissements, toux incluse, en ne prenant en compte toutefois que les produits ne contenant pas d'agent antitussif. La revue a étudié des produits contenant les combinaisons suivantes: antihistaminique + décongestionnant (p. ex. Trioфан® Rhinite retard, Rhinocap®), antihistaminique + antalgique (p. ex. Fluimucil Grippe Day & Night (dose pour la nuit)), antihistaminique + décongestionnant + antalgique (p. ex. NeoCitran® Grippe/Refroidissement (contient en plus de la vitamine C)) ou antalgique + décongestionnant (p. ex. Alcacyl® Grippe).<sup>14</sup> Tant chez les adultes que chez les enfants, ces associations semblent avoir un effet minime à modéré sur les symptômes des refroidissements. Mais il faut mettre en balance ce bénéfice et les éventuels EI. Il n'y a pas de preuve d'un bénéfice pour les jeunes enfants (de moins de 5 ans).<sup>2,8,14</sup> S'agissant d'un effet explicite de ces traitements combinés exem-

pts d'antitussif sur le symptôme toux, il semblerait que les associations comprenant un antihistaminique + un décongestionnant + un antalgique (NeoCitran® Grippe/Refroidissement) exercent un léger effet.<sup>14</sup> Nous n'avons pas connaissance d'une revue comparable incluant les préparations combinées contenant un antitussif.

**Conclusion:** selon une revue Cochrane, les produits OTC contre la toux, qu'il s'agisse d'antitussifs, d'expectorants, d'antihistaminiques ou d'associations, ne sont en général pas plus efficaces qu'un placebo chez les enfants. Chez les adultes, les résultats sont contradictoires.<sup>15</sup>

## Médicaments phytothérapeutiques

Des RCT ont mis en évidence une certaine efficacité sur la toux associée à la bronchite aiguë pour différents agents phytothérapeutiques comme p. ex. le myrtilol<sup>5</sup> (contenu p. ex. dans GeloMyrtilol® 300 mg) et les associations thym/lierre<sup>16</sup> (p. ex. Bronchipret® Thym Lierre, DemoPectol® Expectorant, Phytopharma® Sirop pectoral, Bronchosan®) et thym/racine de primevère<sup>17</sup> (p. ex. Bronchipret® TP comprimés pelliculés (LS), DemoPectol® Expectorant, Phytopharma® Sirop pectoral, Sidroga® tisane pectorale pour les enfants, Strath® Gouttes Toux).<sup>5</sup> Les extraits végétaux exercent un effet expectorant, bronchospasmolytique, sécrétolytique et anti-inflammatoire.<sup>16,17</sup> Le thym déploie par ailleurs une activité antivirale et antibactérienne considérable.<sup>18</sup> La Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin considère le niveau de preuve de ces phytomédicaments supérieur à celui des expectorants.<sup>19</sup> Une revue Cochrane a étudié le niveau de preuve de Pelargonium sidoides (p. ex. Umckaloabo®) (cf. *article imail-Offizin 3/2005*) et est arrivée à la conclusion que cet extrait pourrait être efficace pour le traitement de la bronchite aiguë chez l'adulte et l'enfant, ainsi que pour le traitement des refroidissements et de la sinusite chez l'adulte, à condition que l'extrait soit pris sur une période prolongée.<sup>20</sup> L'avantage des produits contre la toux à base de plantes est que non seulement ils favorisent l'expectoration, mais qu'ils agissent aussi sur la cause de la toux grâce à leur effet antiviral et antibactérien.

## Traitement de la toux subaiguë

Dans le cadre d'un travail de revue avec méta-analyse, des auteurs de l'Université de Bâle et de l'Hôpital cantonal universitaire de Bâle ont examiné l'efficacité des options thérapeutiques lors de toux subaiguë (durée: 3-8 semaines) suite à une infection des voies respiratoires supérieures. Les études conduites chez des patients atteints d'affections chroniques connues des voies respiratoires ou porteurs de diagnostics apparentés avec chevauchement de symptômes (reflux gastro-œsophagien, BPCO, asthme) ont été exclues. 6 RCT menées chez un total de 724 patients ont été inclus dans la revue. Ces études portaient sur l'efficacité du montélukast, du salbutamol + bromure d'ipratropium, de la gélatine, du propionate de fluticasone, du budésonide, de la codéine et de l'agoniste du NOP1 «SCH486757», un principe actif doté d'un nouveau



mécanisme d'action pour le traitement de la toux. Mais aucun de ces traitements n'a démontré de bénéfice s'agissant de l'évolution de la toux ou d'autres facteurs pertinents pour les patients.<sup>1</sup> Compte tenu de ces résultats décevants et du risque de surtraitement, les auteurs recommandent plutôt d'informer les patients sur l'évolution naturelle et autolimitante de la toux subaiguë.<sup>1</sup>

## Traitement de la toux chronique

Malgré un diagnostic soigneux, on ne trouve pas de cause claire chez jusqu'à 46% des patients atteints de toux chronique. Le traitement des patients souffrant d'une toux chronique ou d'une toux réfractaire d'étiologie inconnue est en général symptomatique, soit par des antitussifs, soit par des expectorants, sachant que, pour beaucoup des thérapies utilisées, il n'existe pas de preuves claires de leur efficacité, d'autant moins qu'il s'agit d'une toux chronique. Une revue systématique comprenant une méta-analyse a examiné 49 études ayant inclus un total de 3'067 patients souffrant de toux chronique réfractaire ou de toux chronique d'étiologie inconnue.<sup>3</sup> Les thérapies examinées comprenaient des opioïdes (codéine, dihydrocodéine), le dextrométhorphan, des corticostéroïdes (fluticasone, bécloéthasone, mométasone), ainsi que des expectorants comme la guaifénésine, la N-acétylcystéine, l'ambroxol et la bromhexine et d'autres substances non commercialisées en Suisse. Dans la méta-analyse, seuls la codéine et le dextrométhorphan ont montré un effet sur l'intensité et la fréquence de la toux par rapport au placebo en cas de toux chronique d'étiologie inconnue. Il n'a pas été possible de déterminer laquelle des deux substances était supérieure à l'autre, mais des réserves importantes prévalent en ce qui concerne la sécurité d'emploi des opioïdes.<sup>3</sup>

## Conclusion

**La toux est l'un des problèmes de santé les plus courants pour lesquels les patients consultent un médecin, pourtant les options thérapeutiques demeurent très insatisfaisantes. Bien que l'on ait très souvent recours aux médicaments contre la toux en automédication et sur prescription médicale, il n'existe que peu de lignes directrices et surtout beaucoup trop peu de bonnes études, en particulier pour les principes actifs anciens, ce qui se traduit par un manque de preuves selon les critères actuels ou les normes Cochrane. Le niveau de preuve est mauvais pour les antitussifs utilisés contre la toux aiguë associée aux refroidissements et même inexistant en ce qui concerne leur utilisation en pédiatrie; il faut donc utiliser ces médicaments avec beaucoup de prudence. Les expectorants montrent par contre une certaine efficacité chez les enfants, même si la pertinence clinique est plutôt moindre, l'effet se déclarant en général au moment où la toux évolue spontanément vers sa résolution. En cas de toux pénible (nocturne), il est envisageable de recourir à court terme à des antitussifs ou à des antihistaminiques H1 de la première génération. Une bronchite aiguë non compliquée ne doit pas**

**être traitée par des antibiotiques. Les produits phytothérapeutiques à base de thym, de primevère, de lierre et de pélargonium bénéficient d'une appréciation plus positive, peut-être parce qu'ils traitent la toux aussi de manière causale ou que les études menées sont plus récentes et donc de meilleure qualité. Pour le conseil en pharmacie, il est essentiel d'une part d'expliquer la durée possible de la toux ainsi que son évolution naturelle et le plus souvent autolimitante, et d'autre part, pour ne pas susciter de fausses attentes, de replacer ce symptôme dans le contexte des connaissances actuelles sur l'efficacité limitée des antitussifs et des expectorants. De plus, les patients qui toussent doivent toujours être interrogés au sujet d'un éventuel tabagisme et il faut veiller à ne pas manquer les drapeaux rouges qui nécessitent une consultation médicale rapide.**

## Références

1. Speich, B., et al., Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract*, 2018. 68(675): p. e694-e702.
2. Malesker, M.A., et al., Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest*, 2017. 152(5): p. 1021-1037.
3. Yancy, W.S., Jr., et al., Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2013. 144(6): p. 1827-1838.
4. Thompson, M., et al., Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *Bmj*, 2013. 347: p. f7027.
5. Holzinger, F., S. Beck, and F. Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Diagnostik und Therapie bei Husten. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. 139(40): p. 2025.
6. Gardiner, S.J., et al., Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: p. Cd011914.
7. Schroeder, K., Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *J Pediatr*, 2005. 146(1): p. 146-7.
8. Allan, G.M. and B. Arroll, Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Cmaj*, 2014. 186(3): p. 190-9.
9. Dicipingaitis, P.V., Clinical perspective - cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*, 2015. 22: p. 24-8.
10. Morice, A.H., Over-the-counter cough medicines: New approaches. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015. 35: p. 149-51.
11. Stanciu, C.N., T.M. Penders, and E.M. Rouse, Recreational use of dextromethorphan, „Robotripping“-A brief review. *Am J Addict*, 2016. 25(5): p. 374-7.
12. Chalumeau, M. and Y.C. Duijvestijn, Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients with chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(5): p. Cd003124.
13. De Sutter, A.I., A. Saraswat, and M.L. van Driel, Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): p. CD009345.
14. De Sutter, A.I., et al., Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(2): p. Cd004976.
15. Smith, S.M., K. Schroeder, and T. Fahey, Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(8): p. Cd001831.
16. Kemmerich, B., R. Eberhardt, and H. Stammer, Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 2006. 56(9): p. 652-60.
17. Kemmerich, B., Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 2007. 57(9): p. 607-15.
18. Salehi, B., et al., Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytother Res*, 2018. 32(9): p. 1688-1706.
19. Kardos, P., et al., Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie*, 2010. 64(11): p. 701-11.
20. Timmer, A., et al., Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10): p. Cd006323.
21. Irwin, R.S., et al., Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2018. 153(1): p. 196-209.
22. Faruqi S, Wright C, Thompson R, Morice AH. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Dec; 78(6):1272-80
23. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. Published 2016 Aug 5. doi:10.1136/bmjresp-2016-000137
24. pean antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. Published 2016 Aug 5. doi:10.1136/bmjresp-2016-000137



Editeur: Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel

Auteur: Chantal Schlatter, eidg. dipl. pharm.

Review: Prof. Dr. med. Andreas Zeller, Praxis Hammer und Leitung des Universitären Zentrums für Hausarztmedizin beider Basel

Toutes les données ont été soigneusement vérifiées mais sont fournies sans garantie.

© Pharmaceutical Care Research Group

[www.imail-offizin.ch](http://www.imail-offizin.ch)