UNIVERSITE de CAEN

FACULTE de MEDECINE

Année 2015 N°

THESE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

par

Monsieur Xavier Romain Jean Claude HUMBERT

Né le 23 Juin 1986 à Lisieux (14)

TITRE DE LA THESE :

La toux induite par les IEC est-elle un diagnostic difficile ? Réponses de 1100 médecins généralistes francophones

Président : Monsieur le Professeur GROLLIER Gilles

Membres : Monsieur le Professeur LUET Jacques

Monsieur le Professeur BABIN Emmanuel

Monsieur le Docteur ROBERT Jean-Charles, « Directeur de thèse »

université de Caen Basse-Normandie

Faculté de Médecine

Année Universitaire 2014-2015

Doyen
Professeur Pierre DENISE
Vice-Doyen
Professeur Boris BIENVENU

Assesseurs
Professeur Guy LAUNOY
Docteur Nicolas TERZI

Responsable Administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BALEYTE Jean-Marc**	Pédopsychiatrie
M.	**BENATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIENVENU Boris**	Médecine interne
M.	**BOUVARD Gérard**	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
M.	**CATTOIR Vincent**	Bactériologie - Virologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**COQUEREL Antoine**	Pharmacologie
M.	**COURTHEOUX Patrick**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
M.	**DERLON Jean-Michel** **(en surnombre)**	Neurochirurgie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie-Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**EMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie - Obstétrique
Mme	**GALATEAU-SALLE Françoise**	Anatomie Pathologique

M.	**GERARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et Réanimation
M.	**GROLLIER Gilles**	Cardiologie
M.	**GUILLAMO Jean-Sébastien**	Neurologie
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et Imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésiologie et Réanimation
M.	**HAUMONT Thierry**	Chirurgie infantile
M.	**HERLICOVIEZ Michel (en surnombre)**	Gynécologie et Obstétrique
M.	**HERON Jean-François (en surnombre)**	Cancérologie
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**HURAULT de LIGNY Bruno (en surnombre)**	Néphrologie
M.	**ICARD Philippe (en délégation)**	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, Economie de la santé et prévention
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, Economie de la santé et prévention
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LEROY François**	Rééducation fonctionnelle
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	**MARCELLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie Générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie Infantile
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROUPIE Eric**	Thérapeutique
M.	**TOUZE Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie
Mme	**ZALCMAN Emmanuèle**	Anatomie et cytologie pathologique
M.	**ZALCMAN Gérard**	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	**LUET Jacques**	

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

Mme	**AULANIER-VINCENT Sylvie**	Médecine Générale

PRCE Anglais

Mme	**LELEU Solveig**	

université de Caen
Basse-Normandie

Faculté de Médecine

Année Universitaire 2014-2015

Doyen
Professeur Pierre DENISE
Vice-Doyen
Professeur Boris BIENVENU

Assesseurs
Professeur Guy LAUNOY
Docteur Nicolas TERZI

Responsable Administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
Mme	**BENHAIM Annie**	Biologie Cellulaire
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Informatique Médicale
Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
M.	**ETARD Olivier**	Physiologie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**LANDEMORE Gérard**	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique (jusqu'au 31/10/2014)
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie générale
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**SESBOUE Bruno**	Physiologie
Mme	**SZERMAN-POISSON Ethel**	Biologie du Développement et de la Reproduction
M.	**TERZI Nicolas**	Réanimation
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VERGNAUD Michel**	Bactériologie – Virologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	**KOWALSKI Vincent**	Médecine générale
M.	**ROBERT Jean-Charles**	Médecine générale

Remerciements

A Monsieur le Président du Jury
A Monsieur le Professeur Gilles Grollier. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Messieurs les membres du jury
A Messieur les Professeur Emmanuel Babin et Jacques Luet. Pour avoir accepté de juger mon travail, trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A mon directeur de thèse et membre du jury
A Monsieur le Docteur Jean Charles Robert. Merci d'avoir accepté (contrairement à d'autres) de diriger cette thèse. Merci pour votre soutien notamment dans les moments de doutes.

Merci à Sophie FEDRIZZI, pharmacien et pharmacienne, d'avoir consacré une partie de son temps précieux à la relecture attentive de ce travail.

Merci au docteur Lydia GUITTET, pour m'avoir particulièrement aidé, d'un point de vue statistique, durant ce travail de thèse.

Merci aux Unions Régionales des Professions de Santé (URPS Médecins) d'Alsace, Basse Normandie, Guyane, Languedoc Roussillon, Poitou Charente et Rhône Alpes, à la Société scientifique de médecine générale belge, à la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec et à la Société médicale de la Suisse romande pour l'aide qu'ils m'ont tous apporté dans ce travail en acceptant de diffuser le questionnaire de cette étude par courriel.

Merci aux médecins généralistes de France et d'ailleurs qui ont accepté de participer à cette étude.

Merci à tous mes enseignants et maitres de stage pour m'avoir accompagné au long de ces années d'étude. Un merci particulier aux Docteurs Dumont, Lelandais et Lepautremat, généralistes domfrontais, pour m'avoir transmis avec bienveillance leur passion pour ce métier.

Merci à Claude MULLER, pour m'avoir toujours fait confiance et m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacie, ce qui m'a probablement inspiré ce travail.

Merci à mes parents d'avoir toujours été présents dans les bons mais surtout dans les mauvais moments. Ce travail vous ait particulièrement dédié.

Merci à mes grand-parents. A mon grand père Marcel que je n'ai pas connu et aux côtés duquel j'aurais aimé vieillir.

Merci également à tout le reste de la famille.

Merci à tous mes amis qui se reconnaitront.

Merci à Marie, pour sa présence et son soutien au quotidien et vers l'infini et au-delà…

Liste des abréviations

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

DU : Diplôme Universitaire

FMC : Formation Médicale Continue

FMH : Fédération des Médecins Helvètes

FMOQ : Fédération des Médecins Omnipraticiens du Québec

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion à l'angiotensine

INAMI : Institut National de l'Assurance Maladie - Invalidité

SSMG : Société Scientifique de Médecine Générale

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

Table des matières

Introduction....1
Matériel et Méthodes....1
1. Hypothèse de recherche et objectifs....1
2. Schéma de l'étude....1
3. Recueil de données....2
4. Critères d'inclusion et d'exclusion....2
5. Analyse statistique....3
6. Réglementation juridique....3
Résultats....3
1. Nombre de réponses et taux de participation....3
2. Données administratives des médecins généralistes répondant....4
2.1 Représentativité par pays....4
2.1.1 Âge....4
2.1.2 Sex-ratio....4
2.2 Autres données descriptives....5
3. Données démographiques des médecins généralistes en fonction des régions françaises....7
4. Réponses à la vignette clinique....9
5. Réponses aux questions spécifiques....13
5.1 Difficulté diagnostique....13
5.2 Fréquence de la toux induite par les IEC....14
5.3 Délai d'apparition....14
5.4 Signes associés à une toux induite par les IEC....14
5.5 Délai de disparition à l'arrêt....14
5.6 Prise en charge....15
5.7 Facteurs de risque associés....16
5.8 Facteurs génétiques prédisposant....17
5.9 Autres effets indésirables des IEC....17
5.10 Toux et ARA II (sartans)....18
5.11 Déclaration en pharmacovigilance....18
5.12 Pourcentage de réponses correctes aux questions spécifiques....18
6. Analyse en sous-groupe....19
6.1 Âge....19
6.2 Sexe....19
6.3 Pays....20
6.4 Milieu d'exercice....21

6.5 Mode d'exercice 21
6.6 Activité universitaire 22
6.7 Formation médicale continue 22
Discussion 23
1. Rappel des principaux résultats 23
2. Apports de l'étude 23
2.1 Originalité du travail 23
2.2 Rationnel de la vignette clinique 23
2.2.1 Facteurs de risque 23
2.2.1.1 Âge 24
2.2.1.2 Sexe 24
2.2.1.3 Origine géographique 24
2.2.2 Choix et indication du captopril 25
2.3 Facteurs intrinsèques favorisants la difficulté diagnostique 25
2.3.1 Délai d'apparition 25
2.3.2 Signes associés 25
2.3.3 Délai de disparition 26
2.3.4 Autres facteurs 26
2.4 Facteurs extrinsèques favorisants la difficulté diagnostique 26
2.4.1 Fréquence de la toux induite par les IEC 26
2.4.2 Déclaration en pharmacovigilance 27
2.4.3 Facteurs de confusion 27
2.4.3.1 Tabac 27
2.4.3.2 Infection ORL 27
2.4.3.3 Insuffisance cardiaque 27
2.4.3.4 Influence du pays étudié 28
2.5 La prise en charge thérapeutique de la toux induite par les IEC 28
2.5.1 Pertinence par rapport aux recommandations 28
2.5.2 Toux et ARA II (sartans) 28
2.5.3 Utilisation des antitussifs 28
2.6 Connaissances générales sur la toux induite par les IEC 28
2.7 Facteurs génétiques prédisposant 29
2.8 Analyse de sous-groupes 29
2.8.1 Âge 29
2.8.2 Sexe 29
3. Cohérence des résultats 29
4. Limites et biais de l'étude 30
4.1 Taux de participation 30
4.2 Représentativité de l'échantillon 30

4.3 Population large et hétérogène 30
4.4 Vignette clinique et reproductibilité d'une prise en charge 31
5. Perspectives.....31
Conclusion 32
Bibliographie.....33
Annexes 38
Annexe 1 : Vignette clinique et questionnaire concernant la toux induite par les IEC.....38
Vignette clinique.....38
Questions spécifiques.....39
Annexe 2 : Réponses aux questions spécifiques 44

Introduction

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à l'angiotensine (IEC) sont des médicaments très utilisés en pratique courante. En 2010, aux Etats-Unis, les IEC étaient la cinquième classe médicamenteuse la plus utilisées avec 168 millions de prescriptions (1). Leurs indications (2) dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies ischémiques et dans certaines néphropathies en font une classe thérapeutique prépondérante.

Bien que d'une efficacité démontrée (3), notamment sur la pression artérielle, et globalement bien tolérés, les IEC sont pourvoyeurs de toux (2). Cet effet indésirable est souvent bénin mais peut altérer la qualité de vie (4–10) et entrainer une baisse de l'observance (2,11).

La toux induite par les IEC est typiquement sèche, non productive, associée ou non à des picotements pharyngés. Une dysphonie peut apparaitre. Ces symptômes des voies aériennes supérieures sont probablement sous-estimés (9,12). La toux est gênante pour le patient, évoluant par crises avec une recrudescence nocturne notamment au décubitus (9).

Cet effet indésirable est un véritable enjeu en pratique courante car les IEC sont très fréquemment prescrits en médecine générale même si aucune étude n'a été publiée sur ce sujet. D'ailleurs, selon la Caisse Nationale Assurance Maladie (CNAM), les omnipraticiens sont à l'origine de près de 90% des prescriptions médicamenteuses dans l'hypertension artérielle en France (13).

Pourtant, la littérature scientifique semble sous-estimer cette toux induite par les IEC. Dans une méta-analyse récente, Bangalore (14) a estimé l'incidence de la toux induite par l'énalapril à seulement 11,48%.

Les données observationnelles (15) issues de la pratique courante semblent s'orienter vers une fréquence plus importante de cette toux. En outre, la difficulté diagnostique pourrait expliquer le retard fréquent de prise en charge (16) et l'utilisation de traitements inappropriés comme les antitussifs (17).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la difficulté diagnostique de la toux induite par les IEC auprès de médecins généralistes. L'objectif secondaire est d'étudier la prise en charge de cet effet indésirable en médecine générale.

Matériel et Méthodes

1. Hypothèse de recherche et objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la difficulté diagnostique de la toux induite par les IEC auprès de médecins généralistes. L'objectif secondaire est d'étudier la prise en charge de cet effet indésirable en médecine générale.

2. Schéma de l'étude

Pour répondre à nos objectifs, une étude quantitative, transversale, descriptive a été menée.

3. Recueil de données

Un auto-questionnaire standardisé a été envoyé par mail à un échantillon de médecins généralistes francophones, en Belgique, au Canada, en France et en Suisse, entre avril 2014 et octobre 2014.

L'auto-questionnaire comprenait une introduction générale, une vignette clinique, des questions plus spécifiques sur la toux induite par les IEC et un recueil des données administratives (voir annexe 1).

L'introduction présentait l'étude comme un retour d'expérience concernant certaines toux spécifiques en médecine générale. Afin d'étudier la difficulté diagnostique de la toux induite par les IEC, le thème réel n'était dévoilé qu'après la vignette clinique dans la partie concernant les questions spécifiques sur la toux induite par les IEC.

La sélection de l'échantillon d'omnipraticiens a été faite à partir des listes d'adresses électroniques (mailing list) de médecins généralistes disponibles :

-en France, elles concernaient les listes de diffusion des Unions Régionales des Professions de Santé (URPS Médecins) d'Alsace, Guyane, Languedoc-Roussillon, Basse-Normandie, Poitou-Charente et Rhône-Alpes ;

-en Belgique, la liste de diffusion provenait de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) ;

-au Canada, la liste de diffusion provenait de la Fédération des Médecins Omnipraticiens du Québec (FMOQ) ;

-en Suisse, la liste de diffusion concernait les médecins de la Suisse Romande.

Avant les envois, le questionnaire a été relu et corrigé par 11 médecins généralistes et 3 pharmaciens, universitaires ou non. Il a aussi été soumis au comité de relecture des organismes réalisant les envois (URPS, SSMG, FMOQ, liste de diffusion des médecins de la Suisse romande) pour accord avant diffusion.

Le questionnaire a été envoyé une première fois puis une relance a été réalisée pour tous les contacts après un délai d'au moins 3 semaines.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les médecins généralistes éligibles devaient remplir les conditions suivantes :

-être médecin thèsé francophone (Belgique, Canada, France, Suisse) ;

-avoir une activité en cabinet libéral exclusive ou mixte (activité libérale et hospitalière) ;

-être installé en ambulatoire, seul ou en groupe, mono ou multidisciplinaire ;

-exercer la médecine générale, sans orientation exclusive (homéopathie, médecine du sport) ;

-exercer des activités universitaires ou non (maître de stage, enseignant au sein d'un département de médecine générale)

Ont été exclus :

-les médecins non francophones ;

-les médecins généralistes non en activité (retraités) ;

-les médecins généralistes remplaçants ;

-les médecins généralistes exerçant une autre activité exclusive (homéopathie, acupuncture, etc.) et non ambulatoire (médecins hospitaliers exclusifs).

5. Analyse statistique

Les éléments ont été recueillis à partir d'un questionnaire de type Google questionnaire©, envoyé par courriel à l'échantillon sélectionné. Le logiciel Google questionnaire© générait automatiquement une page Excel© à partir de laquelle les analyses statistiques ont été faites. Les calculs de chi2 et de p-valeur (αchi2) ont été réalisés sur SAS Version 9.3©. Nous avons considéré comme significatifs les p ayant une valeur inférieure à 0,05 conformément au choix d'un risque de première espèce de 5%.

Les données de population générale (âge, sexe des omnipraticiens) provenaient des bases de données de l'Institut National de l'Assurance Maladie – Invalidité (INAMI) en Belgique, de la Fédération des Médecins Omnipraticiens du Québec (FMOQ) au Québec, du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) en France et de la Fédération des Médecins Suisses (FMH) en Suisse. Ces données avaient été sollicitées par écrit, après accord préalable.

6. Réglementation juridique

Les données relevées dans cette étude étaient dispensées de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) notamment le questionnaire informatisé permettant le recueil de données dans la mesure où elle ne portait pas atteinte à la vie privée et aux libertés étant complètement anonyme.

Néanmoins nous avons suivi et respecté les recommandations de la CNIL concernant l'utilisation de données personnelles :

- Le respect de l'anonymat : nous avons garanti l'anonymat des personnes interrogées par l'absence de données nominatives et de toutes autres données permettant d'identifier indirectement le répondeur (ex : adresse d'exercice ou date de naissance mais région et/ou pays d'exercice et année de naissance)

- L'information des personnes : les omnipraticiens remplissant le questionnaire en ligne ont été informés du but de cette étude, en deux temps, leur permettant de ne pas poursuivre le questionnaire et d'annuler leur participation s'il le jugeait nécessaire. Ils ont aussi été informés du caractère anonyme du questionnaire.

Résultats

1. Nombre de réponses et taux de participation

14 893 questionnaires ont été envoyés par courriel. 1100 médecins généralistes ont répondu au questionnaire. Le taux de réponse global a été de 7,39%. (Tableau 1)

Le taux de réponse était proche de la moyenne de l'échantillon global en Belgique (Bruxelles-capitale, Wallonie) et en Suisse (Suisse Romande) : 7,53% et 7,76% respectivement. Au Canada (province de Québec), le taux de réponse a été plus faible (3,04%).

En France, le taux de réponse global était plus élevé (9,34%). Il existait de fortes disparités entre les régions : 5,77% en Alsace contre 20,59% en Guyane. (Tableau 1)

Tableau 1 : Effectifs et taux de réponse

	Echantillon	Population source	Taux réponse	Population cible
Belgique	162	2151	7,53%	6426
Canada	108	3554	3,04%	8992
France	690	7385	9,34%	58924
-Alsace	*77*	*1335*	*5,77%*	*1848*
-Basse Normandie	*56*	*889*	*6,30%*	*1290*
-Guyane	*14*	*68*	*20,59%*	*108*
-Languedoc	*82*	*1324*	*6,19%*	*3553*
-Poitou Charente	*67*	*1138*	*5,89%*	*1787*
-Rhône Alpes	*394*	*2631*	*14,97%*	*6018*
Suisse	140	1803	7,76%	2274
Total	1100	14893	7,39%	76616

2. Données administratives des médecins généralistes répondant

Sur les 1100 médecins généralistes de l'échantillon, 690 étaient français (62,72%), 162 étaient belges (14,73%), 140 étaient suisses (12,73%) et 108 étaient canadiens (9,82%).

2.1 Représentativité par pays

2.1.1 Âge

L'âge moyen était de 51,77 ans. Les femmes étaient plus jeunes que les hommes (47,74 ans versus 54,53 ans).

Il y avait une différence significative concernant la moyenne d'âge en fonction des pays. Les médecins généralistes suisses étaient statistiquement plus âgés dans l'échantillon (55,96 ans versus 52,5 ans, p<0,001). Les omnipraticiens des autres pays étaient statistiquement plus jeunes dans l'échantillon par rapport à leur population source respective. Les médecins québécois étaient les plus jeunes (47,90 ans). (Tableau 2)

Tableau 2 : Moyenne d'âge en année (écart-type) en fonction des pays et comparaison à la population référence

	Echantillon	Population	Différence
Belgique	50,85 (13,40)	53,79	p<0,01
Canada	47,90 (11,70)	51,2	p<0,01
France	51,74 (9,89)	53,0	p<0,001
Suisse	55,96 (9,45)	52,5	p<0,001

2.1.2 Sex-ratio

Sur les 1100 omnipraticiens, il y avait une majorité d'hommes (59,36% versus 40,64%, h/f : 1,46). Il existait des différences significatives en fonctions des pays (p<0,001). Les femmes étaient

plus représentées chez les médecins canadiens (h/f : 0,66). Les hommes étaient plus présents chez les omnipraticiens suisses (h/f : 2,5).

L'échantilllon total comprenait statistiquement plus de femmes que dans la population totale (1,46 versus 1,72, p<0,001). Il en était de même dans l'échantillon des médecins français (1,47 versus 1,91, p<0,001). (Tableau 3)

Tableau 3 : Sex-ratio (h/f) en fonction des pays et comparaison à la population référence

	Echantillon	Population	Différence
Belgique	99/63 (1,57)	3908/2518 (1,55)	NS
Canada	43/65 (0,66)	4295/4697 (0,91)	NS
France	411/279 (1,47)	38654/20270 (1,91)	p<0,001
Suisse	100/40 (2,5)	1582/692 (2,29)	NS
Total	653/447 (1,46)	48439/28177 (1,72)	p<0,001

NS : Non Significatif

2.2 Autres données descriptives

Concernant le milieu d'exercice, les omnipraticiens exerçaient principalement en milieu urbain (46,45%). Les médecins généralistes qui exerçaient en milieu rural étaient les moins nombreux (18,73%). Il existait des différences significatives en fonction des pays (p<0,001). Les médecins belges étaient ceux qui exerçaient le plus en milieu rural (26,55%). Les omnipraticiens suisses et canadiens étaient ceux qui exerçaient le plus en milieu urbain (66,43% et 67,59%, respectivement). (Figure 1)

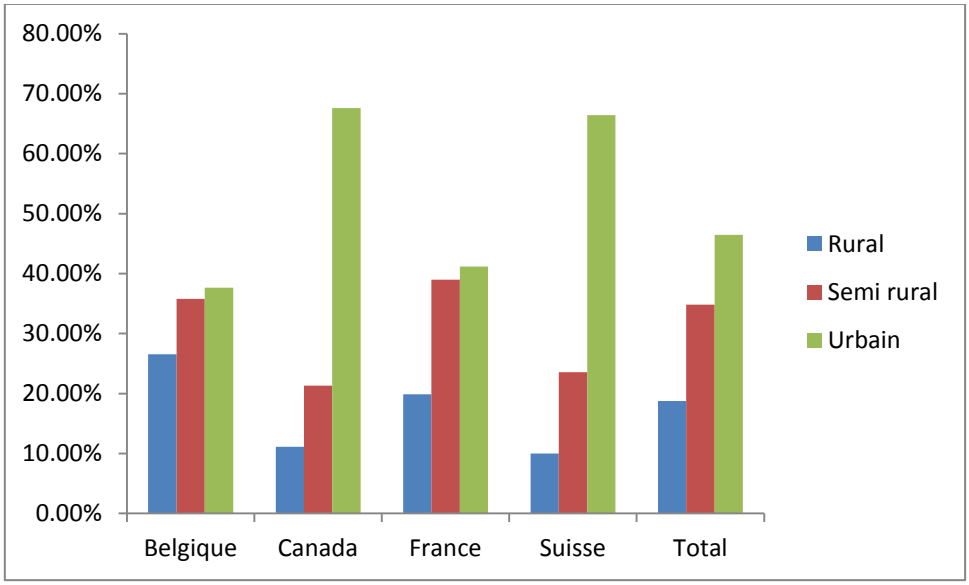

Figure 1 : Milieu d'exercice en fonction des pays

Ils exerçaient majoritairement en groupe (mono ou multidisciplinaire confondus) (53,82%). L'exercice seul et en groupe monodisciplinaire étaient les plus représentés (39,09% chacun). Les médecins généralistes ayant une activité mixte (ambulatoire et hôpital) étaient les moins représentés (7,09%). Il existait des différences significatives en fonction des pays (p<0,001).

L'exercice seul prédominait en Belgique (54,32%). L'exercice en groupe était le plus important en France (59,56%). L'activité mixte (ambulatoire et hôpital) était la plus importante au Canada (38,89%). (Figure 2)

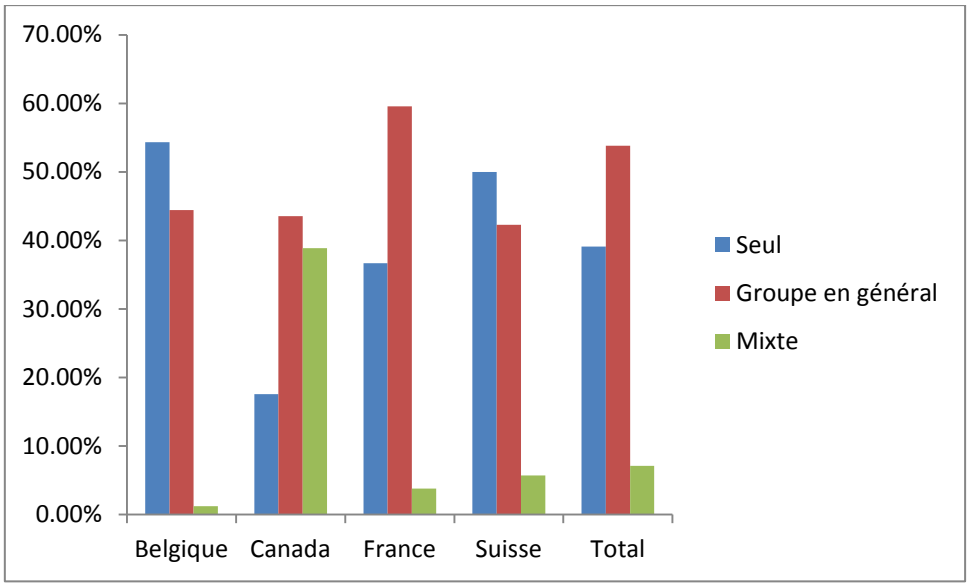

Figure 2 : Mode d'exercice en fonction des pays

Concernant l'activité universitaire, 40,36% des médecins de famille ont déclarés avoir une activité universitaire (enseignant et/ou maître de stage et/ou autre). Les médecins généralistes qui n'avaient aucune activité universitaire étaient 59,64%. Il y avait une différence significative en fonction des pays (p<0,001). La moitié (49,07%) des médecins généralistes avaient une activité universitaire au Canada. En France, 62,33% des omnipraticiens n'avaient aucune activité universitaire. (Tableau 4)

Tableau 4 : Activité universitaire en fonction des pays

	Belgique (n=162)	Canada (n=108)	France (n=690)	Suisse (n=140)	Total (n=1100)
Aucune	86 (53,08%)	55 (50,94%)	430 (62,33%)	85 (60,72%)	656 (59,64%)
Activité universitaire	76 (46,91%)	53 (49,07%)	260 (37,68%)	55 (39,28%)	444 (40,36%)

La moitié des médecins généralistes déclaraient avoir participé à deux ou trois activités de formation médicale continue (FMC) lors des deux dernières années. Des sessions de FMC avaient été suivies par 93,54% des omnipraticiens. La moitié des généralistes déclaraient avoir participé à un congrès.

35,07% des omnipraticiens français avaient participé à un congrès contre 91,67% des médecins généralistes canadiens (p<0,001). Concernant les groupes de pairs, 74,69% des médecins belges déclaraient avoir participé à un groupe de pairs contre seulement 23,15% des médecins canadiens (p<0,001). Il n'y avait pas de différence significative concernant les autres types de FMC (sessions de FMC, bibliographie, diplôme universitaire) en fonction des pays.

En moyenne, les médecins généralistes français déclaraient avoir participé à 1,9 types de FMC lors des deux dernières années contre 2,6 types de FMC pour les médecins généralistes belges (p<0,001). (Tableau 5)

Tableau 5 : Formation médicale continue en fonction des pays

	Belgique (n=162)	Canada (n=108)	France (n=690)	Suisse (n=140)	Total (n=1100)
Type de FMC					
Congrès	102 (62,96%)	99 (91,67%)	242 (35,07%)	107 (76,43%)	550 (50,00%)
Sessions FMC	154 (95,06%)	102 (94,44%)	640 (92,75%)	133 (95,00%)	1029 (93,54%)
Pairs	121 (74,69%)	25 (23,15%)	258 (37,39%)	72 (51,43%)	476 (43,27%)
Biblio	33 (20,37%)	19 (17,59%)	96 (13,91%)	28 (20,00%)	176 (16,00%)
DU	13 (8,02%)	4 (3,70%)	73 (10,58%)	15 (10,71%)	105 (9,54%)
Nombre de FMC					
1 FMC	21 (12,96%)	10 (9,26%)	272 (39,42%)	23 (16,43%)	326 (29,64%)
2 FMC	53 (32,72%)	62 (57,41%)	263 (38,12%)	42 (30,00%)	420 (38,18%)
3 FMC	59 (36,42%)	30 (27,78%)	115 (16,67%)	53 (37,86%)	257 (23,36%)
4 FMC	26 (16,05%)	5 (4,63%)	34 (4,93%)	21 (15,00%)	86 (7,82%)
5 FMC	3 (1,85%)	1 (0,96%)	6 (0,87%)	1 (0,71%)	11 (1,00%)
Moyenne	2,6	2,3	1,9	2,5	

Biblio : bibliographie
DU : diplôme universitaire
FMC : formation médicale continue
Pairs : groupe de pairs

3. Données démographiques des médecins généralistes en fonction des régions françaises

Concernant les médecins généralistes français, ils représentaient 62,72% des médecins qui avaient répondus au questionnaire. Les omnipraticiens de Rhône-Alpes représentaient 57,10% des médecins généralistes français soit 35,82% de l'ensemble des médecins de l'échantillon. La région française la moins représentée était la Guyane avec 2,03% des médecins français et 1,27% de l'ensemble des médecins de l'échantillon. (Tableau 6) Paradoxalement, c'est en Guyane que le meilleur taux de réponse a été retrouvé avec 20,59%. (Tableau 1)

Tableau 6 : Effectifs des médecins généralistes français en fonction des régions françaises

	France (n=690)	Total (n=1100)
Alsace	77 (11,16%)	77 (7,00%)
Guyane	14 (2,03%)	14 (1,27%)
Languedoc Roussillon	82 (11,88%)	82 (7,45%)
Basse Normandie	56 (8,12%)	56 (5,09%)
Poitou Charente	67 (9,71%)	67 (6,09%)
Rhône Alpes	394 (57,10%)	394 (35,82%)

L'âge moyen était de 51,74 ans. Il n'existait pas de différence significative en fonction des régions concernant l'âge moyen (p=0,08). (Tableau 7)

Tableau 7 : Âge en fonction des régions françaises

	Alsace	Guyane	Languedoc Roussillon	Basse Normandie	Poitou Charente	Rhône Alpes	France
Âge moyen	51,86	57,71	55,74	50,00	54,48	50,39	51,74

Il y avait une majorité d'hommes dans les médecins généralistes français de l'échantillon (59,56 %). Il n'y avait pas de différence significative en fonction des régions concernant le sex-ratio (p=0,11). (Tableau 8)

Tableau 8 : Sex-ratio en fonction des régions françaises

	Alsace (n=77)	Guyane (n=14)	Languedoc Roussillon (n=82)	Basse Normandie (n=56)	Poitou Charente (n=67)	Rhône Alpes (n=394)	France (n=690)
Homme	50 (64,93%)	11 (78,57%)	50 (60,98%)	41 (73,21%)	39 (58,21%)	220 (55,84%)	411 (59,56%)
Femme	27 (35,07%)	3 (21,43%)	32 (39,02%)	15 (26,79%)	28 (41,79%)	174 (44,16%)	279 (40,44%)

Les médecins généralistes français travaillaient essentiellement en milieu semi rural (38,98%) et en milieu urbain (41,16%).

Il y avait des différences significatives en fonction des régions (p=0,03). Les médecins généralistes de Poitou-Charente travaillaient plutôt en milieu rural ; ceux de Languedoc-Roussillon étaient plus nombreux en semi rural. 44,92% des médecins généralistes de Rhône Alpes travaillaient en milieu urbain. Les médecins de Guyane n'ont pas pu être inclus dans l'analyse car l'effectif était trop faible. (Tableau 9)

Tableau 9 : Milieu d'exercice en fonction des régions françaises

	Alsace (n=77)	Guyane (n=14)	Languedoc Roussillon (n=82)	Basse Normandie (n=56)	Poitou Charente (n=67)	Rhône Alpes (n=394)	France (n=690)
Rural	18 (23,38%)	1 (7,14%)	17 (20,73%)	14 (25,00%)	22 (32,84%)	65 (16,50%)	137 (19,86%)
Semi rural	30 (38,96%)	1 (7,14%)	39 (47,56%)	21 (37,50%)	26 (38,81%)	152 (38,58%)	269 (38,98%)
Urbain	29 (37,66%)	12 (85,72%)	26 (31,71%)	21 (37,50%)	19 (28,35%)	177 (44,92%)	284 (41,16%)

Concernant le mode d'exercice, une majorité des médecins français travaillait en groupe (mono ou multidisciplinaire) (59,56%). Les médecins exerçant seuls étaient moins nombreux (36,67%). Seuls quelques omnipraticiens avaient un exercice mixte (3,78%). Il n'y avait pas de différence significative en fonction des régions concernant le mode d'exercice (p=0,18). (Tableau 10)

Tableau 10 : Mode d'exercice en fonction des régions françaises							
	Alsace (n=77)	Guyane (n=14)	Languedoc Roussillon (n=82)	Basse Normandie (n=56)	Poitou Charente (n=67)	Rhône Alpes (n=394)	France (n=690)
Seul	39 (50,65%)	6 (42,86%)	28 (34,15%)	17 (30,36%)	27 (40,30%)	136 (34,52%)	253 (36,67%)
Groupe	35 (45,45%)	8 (57,14%)	50 (60,98%)	37 (66,07%)	39 (58,21%)	242 (61,42%)	411 (59,56%)
Mixte	3(3,89%)	0(0,00%)	4 (4,88%)	2 (3,57%)	1(1,49%)	16 (4,06%)	26 (3,78%)

L'activité universitaire concernait 37,68% des médecins généralistes français. Il n'y avait pas de différence significative en fonction des régions (p=0,09). (Tableau 11)

Tableau 11 : Activité universitaire en fonction des régions françaises							
	Alsace (n=77)	Guyane (n=14)	Languedoc Roussillon (n=82)	Basse Normandie (n=56)	Poitou Charente (n=67)	Rhône Alpes (n=394)	France (n=690)
Aucune	55 (71,43%)	10 (71,43%)	54 (65,85%)	40 (71,43%)	42 (62,69%)	229 (58,12%)	430 (62,33%)
Activité universitaire	22 (28,57%)	4 (28,57%)	28 (34,15%)	16 (28,57%)	25 (37,31%)	165 (41,88%)	260 (37,68%)

4. Réponses à la vignette clinique

92,82 % des médecins généralistes évoquaient une toux induite par le captopril lorsqu'ils pouvaient choisir plusieurs diagnostics. Ils évoquaient ensuite un reflux gastro-œsophagien (67,27%), une infection virale respiratoire basse (21,82%), une allergie respiratoire (21,45%), une tuberculose (17,27%), une coqueluche (16,09%) et un asthme débutant (13,64%). Certains diagnostics n'étaient quasiment pas cités : la toux psychogène (3,91%), l'embolie pulmonaire (1,82%) et l'atteinte pleurale (1 ,36%). (Tableau 12)

Tableau 12 : Diagnostics évoqués après la vignette clinique - Choix de diagnostics multiples possible	
Diagnostics évoqués	Effectifs
Toux induite par le captopril	1010/1100 (91,82%)
Reflux gastro-œsophagien	740/1100 (67,27%)
Infection virale respiratoire basse	240/1100 (21,82%)
Allergie respiratoire	236/1100 (21,45%)
Tuberculose	190/1100 (17,27%)
Coqueluche	177/1100 (16,09%)
Asthme debutant	150/1100 (13,64%)
Toux psychogène	43/1100 (3,91%)
Embolie pulmonaire	20/1100 (1,82%)
Atteinte pleurale	15/1100 (1,36%)

Le choix de la toux induite par le captopril, du reflux gastro-œsophagien, de l'infection virale respiratoire basse et de la toux psychogène n'était dépendant du pays étudié.

L'allergie respiratoire (27,78%, p<0,001), la tuberculose (27,78%, p<0,01) et l'asthme débutant (25,93%, p<0,01) étaient plus souvent cités au Canada. En France, le diagnostic de coqueluche était plus souvent évoqué (21,45%, p<0,01). (Tableau 13)

Tableau 13 : Diagnostics évoqués après la vignette clinique en fonction des pays					
	Belgique (n=162)	Canada (n=108)	France (n=690)	Suisse (n=140)	Différence
Toux induite par le captopril	150 (92,59%)	102 (94,44%)	629 (91,16%)	129 (92,14%)	p=0,67
Reflux gastro-œsophagien	114 (70,37%)	82 (75,93%)	459 (66,52%)	85 (60,71%)	p=0,06
Infection virale respiratoire basse	31 (19,14%)	29 (26,85%)	155 (22,46%)	25 (17,86%)	p=0,29
Allergie respiratoire	34 (20,99%)	30 (27,78%)	160 (23,19%)	12 (8,57%)	p<0,001
Tuberculose	18 (11,10%)	30 (27,78%)	160 (23,19%)	12 (8,57%)	p<0,01
Coqueluche	11 (6,79%)	6 (5,56%)	148 (21,45%)	12 (8,57%)	p<0,01
Asthme debutant	18 (11,11%)	28 (25,93%)	84 (12,17%)	20 (14,29%)	p<0,01
Toux psychogène	6 (3,70%)	5 (4,63%)	29 (4,20%)	3 (2,14%)	p=0,68
Embolie pulmonaire	5 (3,09%)	0 (0,00%)	13 (1,88%)	2 (1,43%)	NA
Atteinte pleurale	2 (1,23%)	0 (0,00%)	13 (1,88%)	0 (0,00%)	NA
NA : Non Applicable					

Si l'on considérait les atteintes respiratoires (infection virale respiratoire basse, tuberculose, asthme), elles étaient plus souvent évoquées par les médecins généralistes québécois (68,52%, p<0,001). (Tableau 14)

Tableau 14 : Diagnostics d'atteintes respiratoires après la vignette clinique en fonction des pays					
	Belgique n=162	Canada n=108	France n=690	Suisse n=140	Différence
Atteintes respiratoires	67 (41,36%)	74 (68,52%)	348 (50,43%)	57 (40,71%)	p<0,001

La moitié des omnipraticiens n'aurait pas réalisé d'examens complémentaires (53,36%). Une radiographie pulmonaire était réalisée par 29% d'entre eux et une biologie standard dans 22,73% des cas. Un test de diagnostic rapide de la coqueluche et un test BK était réalisé dans 11% des cas. (Tableau 15)

Tableau 15 : Examens complémentaires réalisés après la vignette clinique	
Examen complémentaire	Effectifs
Aucun examen complémentaire	587/1100 (53,36%)
Radiographie pulmonaire	319/1100 (29,00%)
Bilan sanguin standard (NFS, plaquettes, CRP)	250/1100 (22,73%)
Test de diagnostic rapide de la coqueluche	125/1100 (11,36%)
Tests tuberculiniques ou BK crachats	121/1100 (11,00%)
Endoscopie oeso-gastro-duodénale	74/1100 (6,73%)
Exploration fonctionnelle respiratoire	46/1100 (4,18%)
Test multi-allergique type Phadiatop©	45/1100 (4,09%)
Radiographie des sinus	44/1100 (4,00%)
Tests allergiques épicutanés	15/1100 (1,36%)
D-Dimères	13/1100 (1,18%)
pH-métrie	5/1100 (0,45%)

Tous les examens complémentaires étaient dépendants du pays étudié. 62,14% des omnipraticiens suisses n'avaient pas fait d'examens complémentaires (p<0,001). Le Canada avait le plus recours à la radiographie pulmonaire (58,33%, p<0,001), aux tests tuberculiniques (20,37%, p<0,001), aux explorations fonctionnelles respiratoires (13,89%, p<0,001) et à la radiographie des

sinus (9,26%, p<0,001). La France était le pays où le test de diagnostic rapide de la coqueluche (15,51%, p<0,001) et le bilan biologique standard (25,94%, p<0,01) avaient été les plus cités. En Belgique, le recours à l'endoscopie oeso-gastro-duodénale était le plus important (18,52%, p<0,001). (Tableau 16)

Tableau 16 : Examens complémentaires réalisés après la vignette clinique en fonction des pays

	Belgique n=162	Canada n=108	France n=690	Suisse n=140	Différence
Aucun examen complémentaire	89 (54,94%)	37 (34,26%)	374 (54,20%)	87 (62,14%)	p<0,001
Radiographie pulmonaire	33 (20,37%)	63 (58,33%)	195 (28,26%)	28 (20,00%)	p<0,001
Bilan biologique standard	31 (19,14%)	17 (15,74%)	179 (25,94%)	23 (16,43%)	p<0,01
Test diagnostic rapide coqueluche	7 (4,32%)	7 (6,48%)	107 (15,51%)	4 (2,86%)	p<0,001
Tests tuberculinique ou BK crachats	11 (6,79%)	22 (20,37%)	76 (11,01%)	12 (8,57%)	p<0,001
Endoscopie oeso-gastro-duodénale	30 (18,52%)	4 (3,70%)	36 (5,22%)	4 (2,86%)	p<0,001
Exploration fonctionnelle respiratoire	8 (4,94%)	15 (13,89%)	12 (1,74%)	11 (7,86%)	p<0,001
Test multi-allergique Phadiatop©	2 (1,23%)	0 (0,00%)	42 (6,09%)	1 (0,71%)	NA
Radiographie des sinus	2 (1,23%)	10 (9,26%)	31 (4,49%)	1 (0,71%)	p<0,001
Tests allergiques épicutanés	5 (3,09%)	1 (0,93%)	9 (1,30%)	0 (0,00%)	NA
D-Dimères	1 (0,62%)	0 (0,00%)	11 (1,59%)	1 (0,71%)	NA
pH-métrie	1 (0,62%)	0 (0,00%)	4 (0,58%)	0 (0,00%)	NA

NA : Non Applicable

Si une endoscopie oeso-gastro-duodénale a été mentionnée, dans 98,65% (73/74) des cas le diagnostic de reflux gastro-œsophagien a été évoqué. En ce qui concerne la pH-métrie, dans 80% (4/5) des cas le reflux gastro-œsophagien avait de nouveau été évoqué. Le test de diagnostic rapide de coqueluche a été mentionné dans 84% (105/125) des cas si le diagnostic de coqueluche a été évoqué. De même pour les tests tuberculiniques ou les BK crachats, dans 89,26% (108/121) des cas la tuberculose avait été évoquée. Les tests épicutanés ont été mentionnés dans 80% (12/15) des cas d'allergies respiratoires. Pour les tests multi allergiques, dans 71,11% (32/45) des cas d'allergies respiratoires, ils étaient cités. Les D-Dimères ont été mentionnés dans 76,92% (10/13) des cas d'embolie pulmonaire.

Si aucun examen complémentaire n'était prescrit, la toux induite par le captopril était mentionnée dans 91,99% (540/587) des cas.

Après avoir indiqué que les examens complémentaires réalisés étaient normaux, l'attitude de 67,36% (741/1100) des omnipraticiens était de réaliser un changement de traitement hypertenseur (diminution du captopril, arrêt simple du captopril, arrêt et remplacement du captopril par un autre anti hypertenseur). 19,09% (210/1100) des omnipraticiens prescrivaient des IPP et 6,91% (76/1100) d'entre eux prescrivaient un antitussif. (Figure 3)

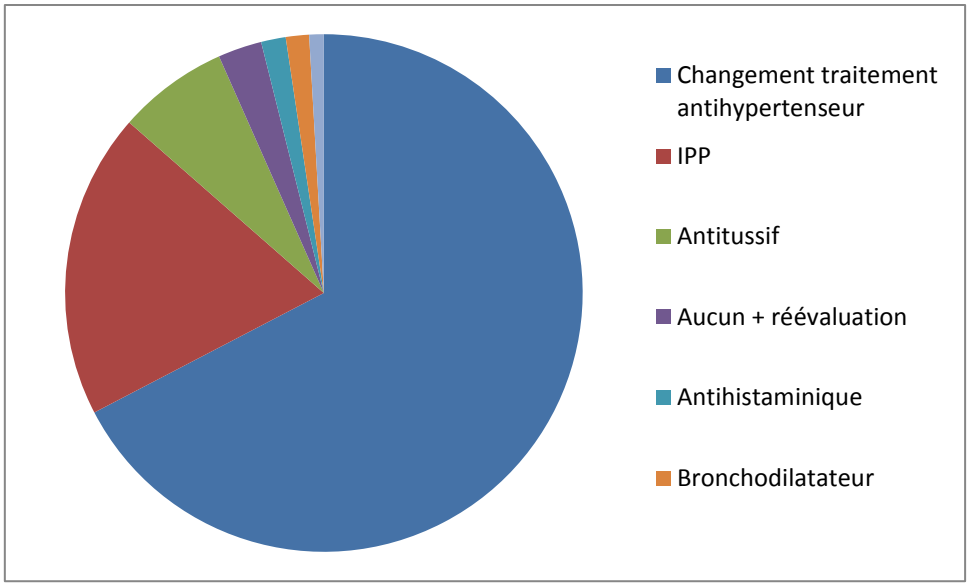

Figure 3 : Attitude thérapeutique après que les examens complémentaires soient normaux

Le diagnostic unique donné par les médecins généralistes était majoritairement une toux induite par le captopril (71,73%). Les autres diagnostics les plus fréquemment évoqués étaient le reflux gastro-œsophagien (19,82%) devant l'infection respiratoire basse (5,00%). (Tableau 17)

Tableau 17 : Diagnostic final après que les examens complémentaires soient normaux

Diagnostic final	Effectifs n=1100
Toux induite par captopril	789 (71,73%)
Autre diagnostic que la toux induite par le captopril	311 (28,27%)
-Reflux gastro-œsophagien	*218 (19,82%)*
-Infection virale respiratoire basse	*55 (5,00%)*
-Rhinite allergique	*17 (1,54%)*
-Asthme débutant	*16 (1,45%)*
-Toux psychogène	*5 (0,45%)*

Les médecins généralistes qui avaient évoqué la toux induite par les IEC au départ ont conservé ce diagnostic dans 98,10% des cas. Il en est de même pour le reflux gastro-œsophagien (95,41%), l'allergie respiratoire (88,23%) et l'infection virale respiratoire basse (80,00%). En revanche, les omnipraticiens qui avaient évoqué l'asthme débutant comme diagnostic initial ne l'ont conservé que dans 50% des cas. De même, en cas de diagnostic initial de toux psychogène, le diagnostic n'a été conservé que rarement (20%). (Tableau 18)

Tableau 18 : Croisement entre les diagnostics évoqués initialement (horizontal) et le diagnostic final (vertical)

	RGO n=218	Asthme n=16	IVRB n=55	Toux induite par le captopril n=789	Rhinite n=17	Toux psy n=5
RGO n=740	208 (95,41%)	10	31	477	11	3
Asthme n=150	33	8 (50,00%)	14	91	3	1
IVRB n=240	43	2	44 (80,00%)	144	4	3
Toux induite par captopril n=1010	173	12	35	774 (98,10%)	13	3
Allergie respiratoire n=236	50	7	14	150	15 (88,23%)	0
Toux psy n=43	9	0	2	31	0	1 (20%)

RGO : reflux gastro-œsophagien
IVRB : infection virale respiratoire basse
Toux psy : Toux psychogène

95,95% des médecins généralistes qui avaient réalisé un changement de traitement antihypertenseur (diminution du captopril, arrêt simple du captopril, arrêt et remplacement du captopril par un autre anti hypertenseur) ont conclu à une toux induite par les IEC. De même, 82,86% des médecins qui avaient prescrit des IPP ont conclu à un reflux gastro-œsophagien. Les croisements entre les antihistaminiques et la rhinite allergique (41,18%), les bronchodilatateurs et l'asthme débutant (56,25%), la surveillance simple et la toux induite par le captopril (43,33%) concluaient dans les mêmes proportions. (Tableau 19)

Tableau 19 : Croisement entre la thérapeutique initiale et le diagnostic final

	Asthme n=16	IVRB n=55	RGO n=218	Rhinite allergique n=17	Toux induite par le captopril n=789	Toux psy n=5
Changement traitement hypertenseur n=741	5 (0,67%)	0 (0,00%)	22 (2,97%)	2 (0,27%)	711 (95,95%)	1 (0,13%)
Surveillance n=30	0 (0,00%)	9 (30%)	7 (23,33%)	1 (3,33%)	13 (43,33%)	0 (0,00%)
Surveillance et examens complémentaires n=10	1 (10%)	2 (20%)	5 (50%)	0 (0,00%)	2 (20%)	0 (0,00%)
Antihistaminiques n=17	1 (5,88%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)	7 (41,18%)	7 (41,18%)	0 (0,00%)
IPP n=210	0 (0,00%)	0 (0,00%)	174 (82,86%)	2 (0,95%)	33 (15,71%)	1 (0,48%)
Bronchodilatateurs n=16	9 (56,25%)	5 (31,25%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (12,5%)	0 (0,00%)
Antitussifs n=76	0 (0,00%)	38 (50%)	9 (11,84%)	5 (6,58%)	21 (27,63%)	3 (3,95%)

RGO : reflux gastro-œsophagien
IVRB : infection virale respiratoire basse
Toux psy : Toux psychogène

5. Réponses aux questions spécifiques

5.1 Difficulté diagnostique

Les omnipraticiens ont jugé le diagnostic de toux induite par les IEC globalement facile pour 74,00% d'entre eux.

Parmi les médecins ayant évoqué le diagnostic de toux induite par les IEC, 79,21% jugeaient le diagnostic de toux induite par IEC globalement facile (facile et plutôt facile) contre 60,77% pour les autres médecins généralistes (p<0,001). (Tableau 20)

5.2 Fréquence de la toux induite par les IEC

La fréquence de la toux induite par les IEC était jugée peu fréquente (15-35%) pour 55,82% des médecins généralistes.

La toux induite par les IEC semblait plus rare pour les médecins n'ayant pas fait le diagnostic : 30,55% versus 23,70% (p=0,05). (Tableau 20)

5.3 Délai d'apparition

Le délai d'apparition déclaré était de quelques semaines à quelques mois pour 54,54% des omnipraticiens.

Le délai d'apparition semblait plus court pour les médecins n'ayant pas fait le diagnostic de toux induite par les IEC. Ils estimaient à quelques jours à quelques semaines (36,33% versus 24,71%) l'apparition de cette toux. Quelques semaines à quelques mois était le délai estimé par les médecins généralistes qui avaient fait un diagnostic de toux induite par les IEC (57,67% versus 46,62%, p<0,001). (Tableau 20)

5.4 Signes associés à une toux induite par les IEC

La gêne pharyngo-laryngée était le signe associé à la toux induite par les IEC le plus fréquemment signalé par les médecins de famille (49,36%). Les autres signes étaient moins cités : l'enrouement (16,82%), la dysphonie (7,09%), la rhinite (2,54%).

La dysphonie était plus souvent citée par les médecins généralistes qui avaient fait un autre diagnostic que celui de la toux induite par les IEC (9,65% versus 6,08%, p=0,04). Les omnipraticiens ayant fait le diagnostic de toux induite par les IEC citaient plus fréquemment la gêne pharyngo-laryngée (51,96% versus 42,76%, p<0,01).

Les médecins généralistes ayant fait un autre diagnostic que celui de la toux induite par les IEC ignoraient plus fréquemment les signes associés à cette toux iatrogène (22,19% versus 12,42%, p<0,001). (Tableau 20)

5.5 Délai de disparition à l'arrêt

Le délai de disparition de la toux induite par les IEC était court (quelques jours, quelques jours-quelques semaines) pour les omnipraticiens (89,73%).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes (89,71% versus 89,73%, p=0,99). (Tableau 20)

Tableau 20 : Comparaison des caractéristiques de la toux induite par les IEC entre les deux groupes				
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Diagnostic				
Facile	625 (79,21%)	189 (60,77%)	814 (74,00%)	
Difficile	164 (20,79%)	122 (39,23%)	286 (26,00%)	p<0,001
Fréquence				
Rare	187 (23,70%)	95 (30,55%)	282 (25,64%)	
Peu fréquente	443 (56,15%)	171 (54,98%)	614 (55,82%)	
Fréquente	156 (19,77%)	42 (13,50%)	198 (18,00%)	
Très fréquente	3 (0,38%)	3 (0,96%)	6 (0,54%)	p=0,05
Délai d'apparition				
Quelques jours	9 (1,14%)	7 (2,25%)	16 (1,45%)	
Jours –semaines	195 (24,71%)	113 (36,33%)	308 (28,00%)	
Semaines-mois	455 (57,67%)	145 (46,62%)	600 (54,54%)	
Mois-années	118 (14,96%)	40 (12,86%)	158 (14,36%)	
Supérieure à 1 an	12 (1,52%)	6 (1,93%)	18 (1,64%)	p<0,001
Signes associés				
Rhinite	21 (2,66%)	7 (2,25%)	28 (2,54%)	p=0,7
Gêne pharyngo-laryngée	410 (51,96%)	133 (42,76%)	543 (49,36%)	p<0,01
Enrouement	143 (18,12%)	42 (13,50%)	185 (16,82%)	p=0,07
Dysphonie	48 (6,08%)	30 (9,65%)	78 (7,09%)	p=0,04
Aucun	255 (32,32%)	99 (31,83%)	354 (32,18%)	p=0,88
Ne sais pas	98 (12,42%)	69 (22,19%)	167 (15,18%)	p<0,001
Délai de disparition				
Quelques jours	213 (27,00%)	84 (27,01%)	297 (27,00%)	
Jours-semaines	495 (62,74%)	195 (62,70%)	690 (62,73%)	
-Délai court	*708 (89,73%)*	*279 (89,71%)*	*987 (89,73%)*	
Semaines-mois	78 (9,89%)	30 (9,64%)	108 (9,82%)	
Mois-années	2 (0,24%)	2 (0,65%)	4 (0,36%)	
Supérieure à 1 an	1 (0,31%)	0 (0,00%)	1 (0,09%)	p=0,99

5.6 Prise en charge

Lors d'une toux induite par les IEC, 98,18% des médecins généralistes remplaçaient l'IEC incriminé par une autre classe d'antihypertenseur. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII ou sartans) étaient les plus prescrits dans ce cas (63,45%)

Quelque soit le diagnostic, la prise en charge était identique dans les deux groupes (97,11% versus 98,61%, p=0,28). (Tableau 21)

Tableau 21 : Comparaison de la prise en charge de la toux induite par les IEC entre les 2 groupes				
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Poursuite de l'IEC	3 (0,38%)	2 (0,64%)	5 (0,45%)	
Poursuite de l'IEC et ajout d'un antitussif	2 (0,25%)	0 (0,00%)	2 (0,19%)	
Diminution posologie de l'IEC	0 (0,00%)	2 (0,64%)	2 (0,19%)	
Remplacement par un autre IEC	6 (0,76%)	5 (1,61%)	11 (1,00%)	
Autres classes que les IEC	778 (98,61%)	302 (97,11%)	1080 (98,18%)	p=0,28
-ARA II	*492 (62,36%)*	*206 (66,24%)*	*698 (63,45%)*	
-Bêta bloquant	*24 (3,04%)*	*4 (1,29%)*	*28 (2,54%)*	
-Diurétique	*62 (7,86%)*	*22 (7,07%)*	*84 (7,64%)*	
-Inhibiteur calcique	*178 (22,56%)*	*65 (20,90%)*	*243 (22,09%)*	
-Autre classe	*22 (2,79%)*	*5 (1,61%)*	*27 (2,45%)*	

5.7 Facteurs de risque associés

Une majorité des médecins de famille déclarait ne pas connaître les facteurs de risque associés à la toux induite par les IEC (55,91%). Pour 53,61% des omnipraticiens, il n'y avait aucun facteur de risque associé à la toux induite par les IEC.

Les facteurs de risques cités, de manière décroissante, étaient : le tabac (21,65%), une infection ORL (16,29%), l'origine ethnique (13,20%), l'asthme (12,99%), l'âge (10,51%), le sexe (9,90%), l'insuffisance cardiaque (4,95%).

Les médecins généralistes qui avaient évoqués un autre diagnostic que la toux induite par les IEC citaient plus souvent l'insuffisance cardiaque comme facteur de risque de toux induite par les IEC (9,68% versus 3,32%, p<0,01). (Tableau 22)

Tableau 22 : Facteurs de risque associés à la toux induite par les IEC				
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=361)	Autre diagnostic (n=124)	Total (n=485)	
Aucun	201 (55,68%)	59 (47,58%)	260 (53,61%)	p=0,12
Tabac	74 (20,50%)	31 (25,00%)	105 (21,65%)	p=0,29
Infection ORL	61 (16,90%)	18 (14,52%)	79 (16,29%)	p=0,54
Origine géographique	45 (12,47%)	19 (15,32%)	64 (13,20%)	p=0,42
Asthme	42 (11,63%)	21 (16,94%)	63 (12,99%)	p=0,13
Age	37 (10,25%)	14 (11,29%)	51 (10,51%)	p=0,74
Sexe	36 (9,97%)	12 (9,68%)	48 (9,90%)	p=0,92
Insuffisance cardiaque	12 (3,32%)	12 (9,68%)	24 (4,95%)	p<0,01
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Ne connais pas	428 (54,24%)	187 (60,13%)	615 (55,91%)	p=0,16

5.8 Facteurs génétiques prédisposant

La majorité des médecins omnipraticiens déclaraient ignorer l'existence de facteurs génétiques prédisposant à une toux induite par les IEC (75,91%).

Il n'y avait pas de différence entre les médecins généralistes qui avaient évoqué le diagnostic de toux induite par les IEC et les autres (p=0,22).

Les médecins ayant fait un autre diagnostic que celui de toux induite par les IEC déclaraient autant de facteurs génétiques prédisposant (12,22% versus 9,12%, p=0,22). (Tableau 23)

Tableau 23 : Facteurs génétiques associés à la toux induite par les IEC

	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Oui	72 (9,12%)	38 (12,22%)	110 (10,00%)	
Non	108 (13,69%)	47 (15,11%)	155 (14,09%)	
Ne sais pas	609 (77,19%)	226 (72,67%)	835 (75,91%)	P=0,22

5.9 Autres effets indésirables des IEC

Les autres effets indésirables les plus fréquemment cités par les médecins de famille étaient : l'hyperkaliémie (52,64%), l'insuffisance rénale (44,09%), l'hypotension artérielle (41,45%), l'angiœdème (35,91%) et les éruptions cutanées (26,82%).

10% des médecins généralistes déclaraient que les IEC n'avaient aucun autre effet indésirable.

Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes concernant les autres effets indésirables des IEC cités. (Tableau 24)

Tableau 24 : Les autres effets indésirables des IEC mentionnés

	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Hyperkaliémie	420 (53,23%)	159 (51,12%)	579 (52,64%)	p=0,53
Insuffisance rénale	355 (44,99%)	130 (41,80%)	485 (44,09%)	p=0,34
Hypotension artérielle	322 (40,81%)	134 (43,09%)	456 (41 ,45%)	p=0,49
Angiœdème	292 (37,01%)	103 (33,12%)	395 (35,91%)	p=0,23
Eruptions cutanées	215 (27,25%)	80 (25,72%)	295 (26,82%)	p=0,61
Troubles digestifs	148 (18,76%)	62 (19,94%)	210 (19,09%)	p=0,65
Céphalées	130 (16,48%)	55 (17,68%)	185 (16,82%)	p=0,63
Aucun	76 (9,63%)	34 (10,93%)	110 (10,00%)	p=0,52
Autres	40 (5,07%)	15 (4,82%)	55 (5,00%)	p=0,87
Troubles visuels	25 (3,17%)	9 (2,89%)	34 (3,09%)	p=0,81
Anémie	12 (1,52%)	3 (0,96%)	15 (1,36%)	p=0,58

5.10 Toux et ARA II (sartans)

63,18% des médecins généralistes déclaraient que les ARAII donnent moins de toux que les IEC.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (p=0,73). (Tableau 25)

Tableau 25 : La toux induite par les ARA II (sartans)

	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Plus fréquent	2 (0,25%)	1 (0,32%)	3 (0,27%)	
Aussi fréquent	21 (2,66%)	11 (3,54%)	320 (2,91%)	
Moins fréquent	504 (63,88%)	191 (61,41%)	695 (63,18%)	
Aucune toux	218 (27,63%)	85 (27,33%)	303 (27,55%)	
Ne sais pas	44 (5,58%)	23 (7,39%)	67 (6,09%)	p=0,73

5.11 Déclaration en pharmacovigilance

5,09% des médecins généralistes signalaient avoir déjà réalisé une déclaration en pharmacovigilance pour une toux induite par les IEC. Il n'y avait pas de différence significative concernant la déclaration en pharmacovigilance en fonction des deux groupes (5,20% versus 4,82%, p=0,80). (Tableau 26)

Tableau 26 : Déclaration en pharmacovigilance en fonction des diagnostics évoqués

	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	
Oui	41 (5,20%)	15 (4,82%)	56 (5,09%)	
Non	748 (94,8%)	296 (95,18%)	1044 (94,91%)	p=0,80

5.12 Pourcentage de réponses correctes aux questions spécifiques

Les réponses concernant les questions spécifiques sur la toux induite par les IEC sont données dans l'annexe 2.

Le taux de réponses correctes, en comparaison avec la littérature (Annexe 2), concernant le délai d'apparition était plus important dans le groupe qui avait choisi le diagnostic de toux induite par les IEC (57,68% versus 54,54%, p<0,001). Il n'y avait pas d'autres différences entre les deux groupes. (Tableau 27)

Tableau 27 : Pourcentage de réponses global correctes aux questions spécifiques et en fonction du diagnostique évoqué				
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Total (n=1100)	Différence
Fréquence	443 (56,15%)	171 (54,98%)	614 (55,82%)	NS
Apparition	455 (57,68%)	145 (46,62%)	600 (54,54%)	p<0,001
Signes associés	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-
Prise en charge	492 (62,36%)	206 (66,24%)	698 (63,45%)	NS
Disparition	495 (62,74%)	195 (62,70%)	690 (62,73%)	NS
Facteurs de risque	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-
Facteurs génétiques	108 (13,69%)	47 (15,11%)	155 (14,09%)	NS
Autres EI	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-
Toux et sartans	504 (63,88%)	191 (61,41%)	695 (63,18%)	NS
NS : Non Significatif Autres EI : Autres effets indésirables				

6. Analyse en sous-groupe

6.1 Âge

Les médecins de famille ayant fait un autre diagnostic que celui de toux induite par les IEC étaient significativement plus jeunes (49,59 versus 52,63, p<0,001). (Tableau 28)

Tableau 28 : Âge en fonction du diagnostic évoqué			
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	
Moyenne (écart type)	52,63 (10,57)	49,59 (10,96)	p<0,001

6.2 Sexe

Les médecins généralistes ayant fait le diagnostic de toux induite par les IEC étaient statistiquement plus souvent des hommes que dans l'autre groupe (62,48% versus 51,45%, p<0,001). (Figure 4)

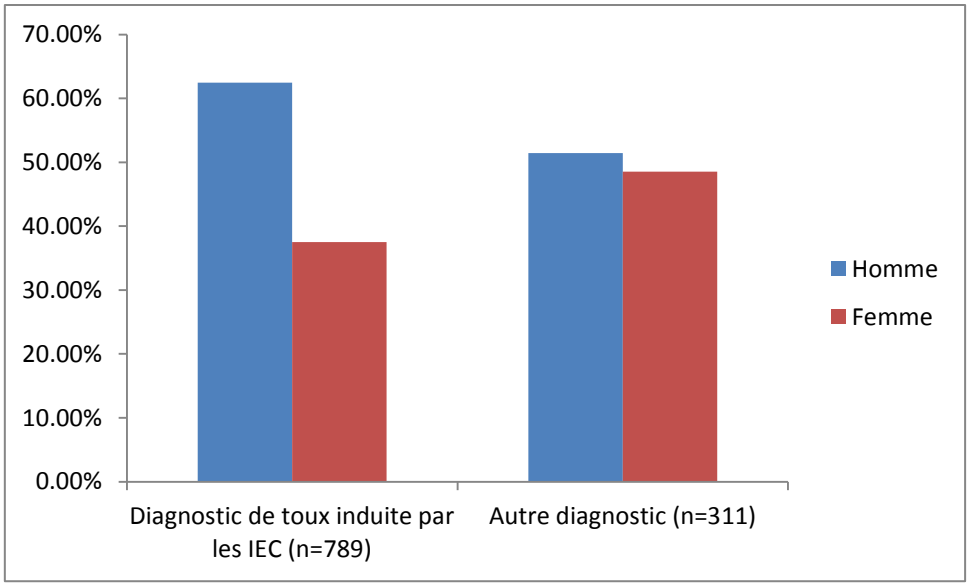

Figure 4 : Sex-ratio en fonction du diagnostic évoqué

6.3 Pays

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en fonction du pays d'exercice des omnipraticiens (p=0,75). (Figure 5)

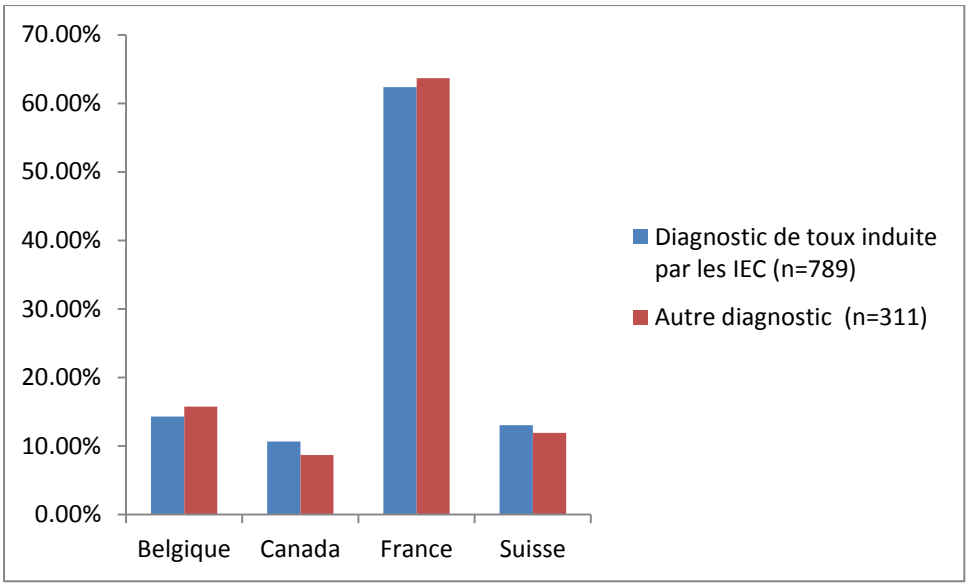

Figure 5 : Pays en fonction du diagnostic évoqué

Parmi les régions françaises, il n'y avait pas de différence significative (p=0,27). (Tableau 29)

Tableau 29 : Régions françaises en fonction du diagnostic évoqué

	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)
Alsace	53 (68,83%)	24 (31,17%)
Guyane	10 (71,43%)	4 (28,57%)
Languedoc Roussillon	67 (81,71%)	15 (18,29%)
Basse Normandie	43 (76,79%)	13 (23,21%)
Poitou Charente	47 (70,15%)	20 (29,85%)
Rhône Alpes	272 (69,04%)	122 (30,96%)

6.4 Milieu d'exercice

Il n'y avait pas de différence de milieu d'exercice en fonction du diagnostic évoqué (p=0,51). (Figure 6)

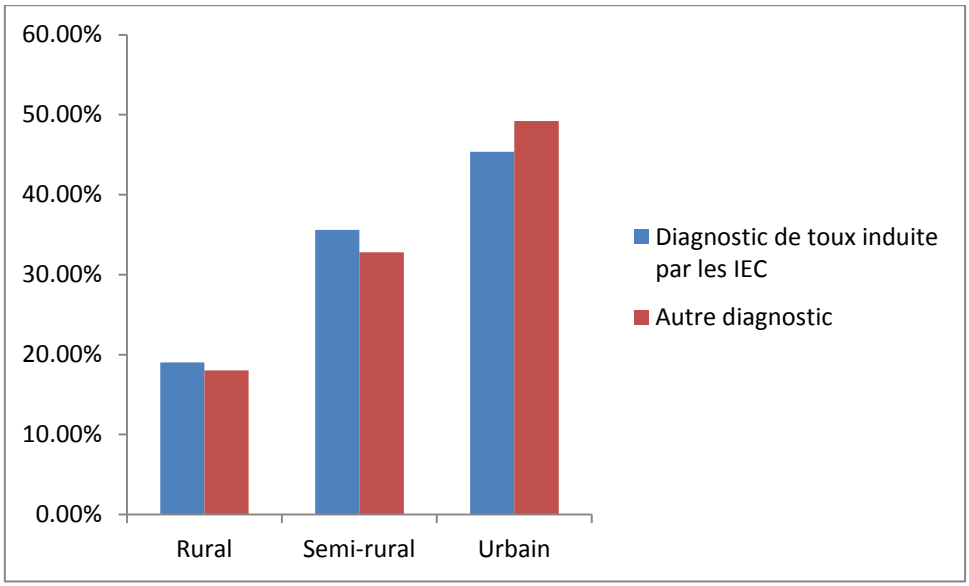

Figure 6 : Milieu d'exercice en fonction du diagnostic évoqué

6.5 Mode d'exercice

Il n'y avait pas de différence de mode d'exercice en fonction du diagnostic évoqué (p=0,09). (Figure 7)

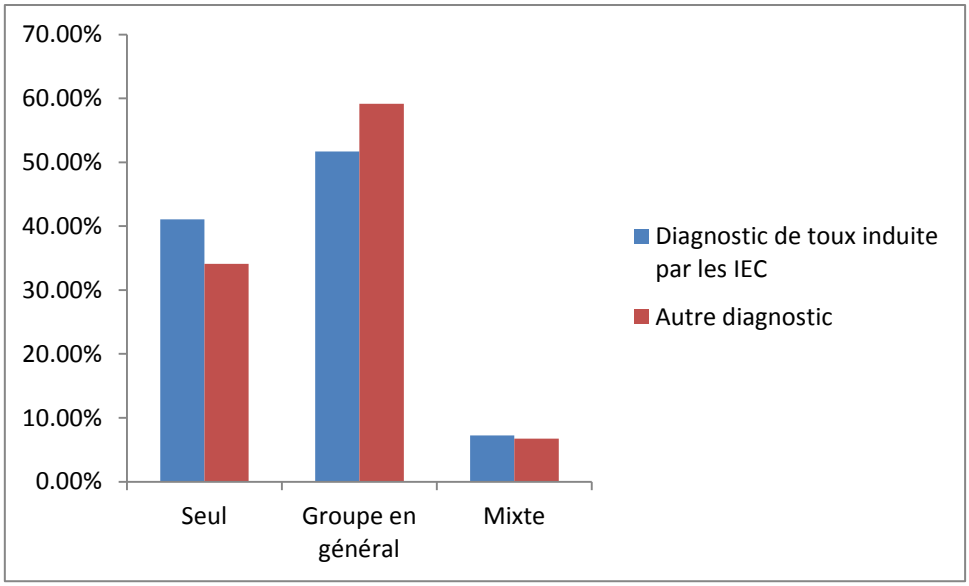

Figure 7 : Mode d'exercice en fonction du diagnostic évoqué

6.6 Activité universitaire

Il n'y avait pas de différence d'activité universitaire en fonction du diagnostic évoqué (p=0,37). (Tableau 30)

Tableau 30 : Activité universitaire en fonction du diagnostic évoqué

	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	
Aucune	464 (58,81%)	192 (61,74%)	
Activité universitaire	325 (41,19%)	119 (38,26%)	p=0,37

6.7 Formation médicale continue

Il n'y avait pas de différence significative concernant le type de formation médicale continue en fonction du diagnostic évoqué. De plus, il n'y avait pas non plus de différence significative concernant le nombre de formation médicale continue en fonction du diagnostic évoqué (p=0,25). (Tableau 31)

Tableau 31 : Formation médicale continue (FMC) en fonction du diagnostic évoqué			
	Diagnostic de toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n=311)	Différence
Type de FMC			
Congrès	393 (49,81%)	157 (50,48%)	p=0,84
Sessions FMC	734 (93,03%)	295 (94,85%)	p=0,27
Pairs	335 (42,46%)	141 (45,34%)	p=0,38
Biblio	127 (16,10%)	49 (15,76%)	p=0,89
DU	70/789 (8,87%)	35/311 (11,25%)	p=0,23
Nombre de FMC			
1 FMC	235 (29,78%)	91 (29,26%)	
2 FMC	306 (38,78%)	114 (36,66%)	
3 FMC	183 (23,19%)	74 (23,79%)	
4 FMC	62 (7,86%)	24 (7,72%)	
5 FMC	3 (0,38%)	8 (2,57%)	p=0,25

Discussion

1. Rappel des principaux résultats

Dans cette étude, nous avons montré la difficulté diagnostique de la toux induite par les IEC. Près d'un tiers des médecins généralistes ont évoqués un autre diagnostic que celui de la toux induite par les IEC. Lors des questions spécifiques et après avoir dévoilé ce diagnostic, il n'y a pas eu de différence de prise en charge entre les deux groupes. Les médecins généralistes qui avaient fait le diagnostic de toux induite par les IEC étaient plus âgés et plus souvent des hommes.

2. Apports de l'étude

2.1 Originalité du travail

C'est la première fois que la difficulté diagnostique et la prise en charge de la toux induite par les IEC en médecine générale sont étudiées avec cette méthode. Aucune étude n'a jusqu'alors utilisé la méthode des vignettes cliniques pour aborder ce thème. Les caractéristiques de la toux induite par les IEC avaient déjà été étudiées par questionnaire auprès de médecins (18) mais pas le diagnostic ni la prise en charge. Le fait d'utiliser initialement une vignette clinique sans citer le diagnostic puis ensuite d'aborder clairement la toux induite par les IEC permet d'étudier la démarche diagnostique. L'utilisation d'une vignette clinique est par ailleurs une méthode reconnue pour étudier la qualité des pratiques médicales (19,20).

2.2 Rationnel de la vignette clinique

Le contenu de la vignette clinique se voulait le plus fidèle possible des cas de toux induite par les IEC décrits dans la littérature.

La patiente présentée dans la vignette clinique avait 70 ans. Elle était non fumeuse, originaire d'Asie du Sud-est. Elle était traitée pour une HTA par captopril depuis 5 mois. Elle présentait une toux depuis 15 jours avec une gêne pharyngée à prédominance nocturne.

2.2.1 Facteurs de risque

Le choix de cette vignette clinique avait été réalisé en fonction des facteurs de risque connus de toux induite par les IEC : âge, sexe, origine géographique.

2.2.1.1 Âge

Morimoto (21) a démontré que la toux induite par les IEC était plus importante chez les patients de 60 à 69 ans (OR=1,7 ; IC 95% = [1,3 ; 2,3]) ainsi que chez les patients de 70 ans et plus (OR = 1,5 ; IC95% = [1,1 ; 2,1]). Tseng (3) a observé que les patients les plus âgés (supérieur à 70 ans) avaient un risque plus important de survenue de toux induite par le lisinopril par rapport à des patients plus jeunes (inférieur à 70 ans)($p<0,02$).

Dans une méta-analyse de 2010, Baker-Smith (22) a comparé l'incidence de la toux chez des enfants traités par des IEC ou des ARA II. L'incidence de la toux était de 3,2% (17/524) sous IEC et de 1,8% (4/224) sous ARAII (p=0,34). Les auteurs suggèrent que l'incidence de la toux induite par les IEC est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, bien qu'ils n'aient pas faits de comparaison à la littérature.

2.2.1.2 Sexe

Concernant le sex-ratio, les femmes ont un sur-risque de toux induite par les IEC.

Os (23) a décrit un risque 3 fois plus important chez la femme par rapport à l'homme (12,6% versus 4,4%, p=0,0027) de développer une toux induite par le lisinopril alors qu'il n'y avait pas de différence sur une période de placebo ou de traitement par nifédipine.

Dans sa cohorte rétrospective de 2225 patients, Morimoto (21) a montré que les femmes avaient 2,2 fois plus de risque d'avoir une toux induite par les IEC que les hommes (OR ajusté = 2,2 ; IC95% = [1,6 ; 3,0]).

2.2.1.3 Origine géographique

Dans la vignette clinique, la patiente était originaire d'Asie du Sud-Est car ces patients semblent plus à risque de toux induite par les IEC.

Woo (24) a réalisé une étude cas-témoin prospective comparant l'incidence de la toux induite par les IEC (énalapril, captopril). Il a comparé des patients chinois et néo zélandais à des patients témoins de même origine géographique. Concernant les patients de Hong Kong, une toux persistante a été rapportée par 53% (59/111) des patients prenant un IEC contre 10% des témoins (23/222) ($p<0,001$). A Auckland, 18% (9/49) des patients ont développé une toux contre 5% (4/82) des témoins ($p<0,05$). Il y avait plus de patients tousseurs originaires de Chine que de Nouvelle-Zélande (53% versus 18%, $p<0,005$).

Dans sa cohorte rétrospective de 2225 patients, Morimoto (21) a montré que les patients originaire d'Asie du Sud-est avaient 2,5 fois plus de risque de développer une toux induite par les IEC (OR ajusté : 2,5 ; IC 95% = [1,1 ; 5,7]).

Les données concernant les sujets d'origine africaine sont plus controversées. Elliott (25) a étudié l'incidence de la toux amenant à arrêter un traitement par IEC. La prévalence a été de 9,6% (n=62/644) parmi les sujets noirs contre 2,4% (n=6/248) parmi les autres patients caucasiens (OR=4 ; IC 95% = [1,7 ; 9,1]; $p<0,001$). Après ajustement, les sujets noirs avaient 2,58 fois plus de risque d'arrêter l'IEC pour cause de toux que les patients caucasiens (IC95%= [1,21 ; 4,65] ; p=0,01). A

contrario, Mc Dowell (26) n'a pas trouvé de différence significative dans sa méta-analyse entre les sujets noirs et le reste de la population (RR = 1,11 ; IC95% = [0,54 ; 2,27]).

2.2.2 Choix et indication du captopril

Dans la vignette clinique, la patiente était traitée par du captopril. Ce choix a été fait car il s'agit du premier IEC qui a été commercialisé (27).

L'indication du traitement par captopril dans l'hypertension artérielle avait été choisie afin de ne pas confondre cette toux avec une toux d'origine congestive (insuffisance cardiaque). Pour la même raison, la patiente était non fumeuse.

Par ailleurs, il ne semble pas exister de différence de fréquence entre les différents IEC concernant l'apparition d'une toux. Tumanan-Mendoza (28) a trouvé que l'incidence de la toux était plus importante avec le cilazapril et l'énalapril qu'avec l'imidapril et le périndopril (22,86% et 21,95% versus 13,16% et 10,96%, respectivement, p=0,041). Cependant, il s'agissait d'une étude avec des petits effectifs. Bangalore (14) ne semble pas trouver de différences entre les différents IEC dans sa méta-analyse.

2.3 Facteurs intrinsèques favorisants la difficulté diagnostique

La difficulté diagnostique retrouvée peut expliquer le retard diagnostique souvent décrit dans la littérature (16) avec parfois des conséquences importantes (4–10). Elle s'explique par plusieurs phénomènes imputables à l'effet indésirable lui-même : délai d'apparition, signes associés, délai de disparition

2.3.1 Délai d'apparition

Dans notre étude, une majorité des médecins de famille déclare que la toux induite par les IEC apparait après quelques semaines à quelques mois. En comparaison avec la littérature, les médecins qui avaient évoqué la toux induite par les IEC donnaient statistiquement plus souvent le bon délai d'apparition de la toux induite par les IEC (quelques semaines à quelques mois).

Bien que Morice (29) suggère que la toux peut apparaitre dès les premières heures jusqu'à un an après l'introduction des IEC, Lefebvre (30) a montré que l'apparition de la toux avait lieu après 86,5 jours [25;138]. Par ailleurs, dans une étude de cohorte observationnelle de 10 380 patients, Wyskida (31) a étudié l'incidence de la toux induite par le ramipril sur une durée de seulement 8 semaines. Le délai moyen d'apparition d'une toux imputable au ramipril était de 13 +/- 9 jours après initiation du traitement. Le court suivi de cette étude ne permet pas de donner de conclusions pertinentes.

Ainsi, l'apparition de cet effet indésirable peut être différée. Faire le lien entre la toux et l'IEC peut être difficile si le délai entre l'introduction et l'appariation de cet effet indésirable est important. C'est d'ailleurs ce qui a été testé dans notre vignette clinique. La patiente était traitée depuis 5 mois par du captopril avant que n'apparaisse la toux.

2.3.2 Signes associés

La présence de signes associés peut rendre aussi le diagnostic moins évident.

Un tiers des omnipraticiens indique qu'il n'existe aucun signe associé à une toux induite par les IEC. Pour la moitié des médecins, une gêne pharyngo-laryngée peut être présente. Dans environ

10% des cas, ils signalent un enrouement et une dysphonie. Enfin, une rhinite est aussi signalée dans notre étude (2,54% des cas).

Nicholls et Gilchrist (32) signalaient déjà dans leur étude qu'une dysphonie pouvait apparaitre. Dans sa cohorte rétrospective, Wood (33) a décrit une augmentation de l'écoulement nasal chez les patients sous IEC (captopril, énalapril, lisinopril) comparés aux patients témoins, après 9 mois de suivi (4% versus 2%, p=0,0004). Pour Dykewicz (34), elle semble même être sous-estimée. Enfin, Pinargote (12) signale que la toux induite par les IEC est bien connue. Cependant, les symptômes associés, touchant les voies aériennes supérieures, sont sous-estimés et mal connus.

2.3.3 Délai de disparition

Le délai plus ou moins long de disparition de la toux à l'arrêt des IEC peut conduire le médecin généraliste à tenter d'autres traitements ou à reprendre des investigations complémentaires.

90% des médecins généralistes déclarent que la toux induite par les IEC disparait dans un court délai (quelques jours à quelques semaines) après l'arrêt des IEC. A l'arrêt du traitement, la durée du délai d'arrêt est controversée et probablement mal étudiée.

Lacourcière et Lefevbre (35) décrivent que le délai moyen de résolution de la toux induite par le lisinopril est de 26 jours. Cependant, Lip (36) observe chez 27 patients que le délai moyen de disparition de la toux est de 3,3 mois (0,5;12). D'après Morice (29), la toux pourrait persister jusqu'à 40 semaines après l'arrêt de l'IEC incriminé.

2.3.4 Autres facteurs

Dans une étude précédente, Kubota (16) observait que le diagnostic de toux induite par les IEC était difficile car la toux est une plainte banale. De plus, elle est rarement, hormis avec les IEC, un effet indésirable (37).

2.4 Facteurs extrinsèques favorisants la difficulté diagnostique

2.4.1 Fréquence de la toux induite par les IEC

Plus de la moitié des omnipraticiens déclarent que la toux induite par les IEC est peu fréquente (15-35%). Dans sa méta-analyse récente incluant 125 études et 198 130 patients, Bangalore (14) note que l'incidence de la toux induite par l'énalapril est de 11,48% (IC95% = [9,54% ; 13,41%]). L'auteur suggère que l'incidence de la toux induite par les IEC est sous estimée dans la littérature. Le choix de cet intervalle (15-35%) pour définir une toux induite par les IEC « peu fréquente » a été fait en fonction des données de la littérature (sous-estimation souvent décrite) et des observations réalisées lors de la conception de cette étude.

Cette faible fréquence souvent rapportée dans la littérature peut induire en erreur les omnipraticiens. Bangalore (14) signale d'ailleurs que la fréquence de la toux induite par les IEC rapportée dans le *Physicians' Desk Reference* est plus faible que dans la littérature. Les médecins de famille poursuivraient les IEC car cet effet indésirable apparait comme rare dans la littérature. Ils continueraient les investigations complémentaires. Dans notre étude, les médecins généralistes jugent cependant cet effet indésirable plus fréquent que ne le laisse penser la littérature.

2.4.2 Déclaration en pharmacovigilance

5,09% des médecins généralistes ont répondu avoir déjà déclaré à un centre de pharmacovigilance un cas de toux induite par les IEC. 4,49% des médecins généralistes français ont déjà fait cette démarche. Après consultation de la base de données française de pharmacovigilance, 916 cas de toux induite par IEC ont été déclarés sur la période 1985-2013, dont 58 cas graves (6,30%).

Les médecins généralistes semblent peu sensibilisés à la déclaration en pharmacovigilance. Ils pensent peut être trop rarement à l'imputabilité des médicaments dans l'apparition de symptômes atypiques ou aspécifiques.

2.4.3 Facteurs de confusion

D'autres facteurs peuvent être à l'origine d'une toux chez les patients sous IEC : le tabac, une infection ORL, l'insuffisance cardiaque.

2.4.3.1 Tabac

21,65% des médecins généralistes déclarent que le tabac est un facteur de risque associé à la toux induite par les IEC.

Tseng (3) a décrit dans une étude rétrospective que les patients non fumeurs ont un risque plus important d'arrêt du lisinopril pour cause de toux que les fumeurs (RR = 1,59 ; IC95% = [1,17 ; 2,18]). A contrario, dans sa série rétrospective de 2225 patients, Morimoto (21) a montré un sur-risque de 50% de développer une toux induite par les IEC chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs (OR ajusté = 1,5 ; IC 95% = [1,2 ; 1,9]). De même, Wyskida (31) a étudié la survenue d'une toux sous ramipril dans une cohorte observationnelle prospective de 10 380 patients. La toux induite par le ramipril est plus fréquente chez les patients fumeurs que chez les non-fumeurs après standardisation sur l'âge (OR = 2,51 ; IC95% = [2,14 ; 2,93]).

La place du tabac est controversée car il s'agit probablement d'un facteur de confusion. Classiquement, les patients fumeurs développent une toux chronique, ils sont habitués à ce symptôme. Si la toux induite par les IEC est de faible intensité, elle peut ne pas les gêner.

2.4.3.2 Infection ORL

Dans notre étude, plus de 16% des omnipraticiens incriminent une infection ORL dans l'apparition de la toux induite par les IEC. Lefebvre (30) décrit qu'une infection ORL (rhinopharyngite) peut être un facteur prédisposant chez les patients traités par captopril pendant 5 mois. En effet, 37,5% de ces patients développent une toux après une infection ORL banale et qui se poursuit jusqu'à l'arrêt du captopril. Ainsi faire la différence entre un épisode viral se prolongeant et l'apparition d'une toux sous IEC peut être difficile.

2.4.3.3 Insuffisance cardiaque

La toux induite par les IEC peut aussi être associée à une congestion pulmonaire chez les patients insuffisants cardiaques (15,16). Ravid (38) a d'ailleurs décrit un taux d'arrêt des IEC pour toux plus important chez les patients traités pour une insuffisance cardiaque comparés à ceux traités pour une hypertension artérielle (18% versus 4%, $p<0,001$).

2.4.3.4 Influence du pays étudié

Les campagnes de santé publique des différents pays étudiés avaient un impact sur les diagnostics et examens complémentaires retenus. Le diagnostic de coqueluche était plus souvent évoqué par les omnipraticiens français. Elle coïncide avec une recrudescence et une campagne de sensibilisation à la coqueluche en France (39).

Il en est de même au Canada avec la tuberculose où le taux de personnes infectées est faible mais plus fréquent chez les migrants et les populations autochtones (40). Le fait que les médecins généralistes canadiens aient plus cités la tuberculose est donc logique car dans la vignette clinique la patiente est originaire d'Asie du Sud-est.

La faible utilisation des examens complémentaires en Suisse correspondrait à une volonté des pouvoirs publics suisses de limiter les dépenses en examens complémentaires pas toujours pertinents.

2.5 La prise en charge thérapeutique de la toux induite par les IEC

2.5.1 Pertinence par rapport aux recommandations

La prise en charge était bien connue et conforme aux recommandations des sociétés savantes (41). Dicpinigaitis (42) a émis des recommandations concernant l'apparition d'une toux induite par les IEC : ils doivent être remplacés par des ARA II (recommandation de rang A).

Cependant, dans notre étude, les ARA II ont utilisés dans deux tiers des cas en remplacement des IEC. Les indications des IEC étant multiples, l'utilisation d'un autre traitement dépendra de l'indication retenue (HTA, cardiopathies, néphropathies). L'utilisation, par exemple, d'inhibiteurs calciques en remplacement d'un IEC est licite dans la prise en charge de l'HTA (43). Ceci est erroné, en revanche, s'il s'agit d'un patient insuffisant cardiaque ou traité pour une néphropathie diabétique.

2.5.2 Toux et ARA II (sartans)

Deux tiers des médecins de famille déclarent que les ARA II donnent moins de toux que les IEC. Dans une méta-analyse de 2012, Mancia et Schumacher (44) ont observé qu'il y avait moins de toux avec les ARAII qu'avec les IEC (2,6% versus 8,6%, P<0,0001). Dans une autre méta-analyse, Powers (45) signale que les IEC sont associés à un risque plus important de toux comparés aux ARAII (OR = 4,74 ; IC95% = [3,56 ; 6,31]) alors que l'efficacité sur le contrôle tensionnel est identique.

2.5.3 Utilisation des antitussifs

La très faible utilisation des antitussifs (0,19%) est cohérente avec les travaux précédemment publiés. Vegter (46) a observé que la prescription d'antitussifs était plus importante après l'initiation d'un IEC (SR : 2 ; IC95% : [1,8-2,2]). Cependant, cette attitude tend à disparaitre : 20,4% des patients étaient traités par antitussifs en plus des IEC durant la période 2000-2004 contre 8,0% durant la période 2008-2012.

2.6 Connaissances générales sur la toux induite par les IEC

Les caractéristiques de la toux induite par les IEC semblent mieux connues dans notre étude que dans les travaux précédemment publiés. Lombardi (18) avait étudié la connaissance des effets indésirables des IEC (toux et angioedème) chez 154 médecins italiens (allergologues, cardiologues, médecins généralistes). Le taux de réponse global correct était inférieur à 40%.

Dans notre étude, 91,82% des médecins généralistes ont évoqué au départ la toux induite par le captopril. 71,73% des omnipraticiens ont conclu finalement à une toux induite par les IEC.

L'étude de Lombardi a été réalisée en 2005. Elle avait été envoyée par courrier à des médecins généralistes, cardiologues et allergologues. Les bonnes réponses aux questions ne différent pas de celles de notre étude après analyse de la littérature. La fréquence de la toux induite par les IEC est mieux connue des médecins généralistes de notre étude (55,82% versus 34,6%). Il en est de même concernant le délai d'apparition (54,54% versus 11,5%) et la prise en charge (63,45% versus 15,4%). En revanche, le délai de disparition est mieux connu dans l'étude italienne (62,73% versus 96,1%).

2.7 Facteurs génétiques prédisposant

Plus de ¾ des omnipraticiens déclarent ne pas savoir s'il existe des facteurs génétiques prédisposant à la toux induite par les IEC. Ils sont 14,09% à déclarer qu'il n'en existe pas.

Plusieurs études (47–52) ont mis en évidence des polymorphismes génétiques sur différents gènes (*ACE*, *ABO*, *BDKRB2*) potentiellement à l'origine d'une toux induite par les IEC. Cependant, ces résultats sont inconstants. Les études sont de petits effectifs.

Mahmoudpour (1) a étudié la présence de ces polymorphismes sur le gène *ACE* dans une méta-analyse récente. L'auteur n'a pas mis en évidence de polymorphisme pouvant expliquer la survenue d'une toux induite par les IEC. Il suggère que l'association positive entre ces polymorphismes génétiques et une toux induite par les IEC dans les études antérieures est probablement liée au hasard.

2.8 Analyse de sous-groupes

2.8.1 Âge

Les médecins de famille qui ont fait le diagnostic étaient plus âgés.

La première étude clinique sur le captopril date de 1978 (53). La toux induite par le captopril a été décrite pour la première fois par Havelka en 1982 (54,55). En 1985, une lettre de Soseko et Kaneko (56) en provenance du Japon inaugura une série de cas venant de nombreux pays : Australie (37), Canada (57), France (58), Royaume-Uni (59,60). Ainsi, les médecins généralistes les plus âgés ont été confrontés rapidement dans leur exercice à cet effet indésirable. En revanche, les omnipraticiens les plus jeunes ont appris l'existence de cet effet indésirable lors de leur formation médicale initiale mais probablement de manière succincte. L'expérience clinique semble jouer un rôle non négligeable.

2.8.2 Sexe

Les médecins de famille qui ont fait le diagnostic de toux induite par les IEC étaient statistiquement plus souvent des hommes.

Nous n'avons pas retrouvé d'explications plausibles à cette différence.

3. Cohérence des résultats

Les réponses des omnipraticiens aux différentes questions étaient cohérentes. Les examens complémentaires et les traitements envisagés étaient adaptés aux diagnostics évoqués initialement.

4. Limites et biais de l'étude

4.1 Taux de participation

Le taux de participation n'a été que de 7,39%. Il y a eu de fortes différences de participation entre les pays et les régions françaises (20,59% en Guyane versus 3,04% au Canada).

L'utilisation d'un auto-questionnaire en ligne a diminué le taux de participation. Il a exclu les médecins généralistes qui ne possèdent pas de courriel ou qui ne répondent qu'aux enquêtes envoyées par courrier. Il a cependant permis de ne pas avoir de données manquantes. Les sujets devaient obligatoirement répondre à toutes les questions sinon leur questionnaire n'était pas validé.

Il permettait aussi de mettre dans les mêmes conditions tous les omnipraticiens répondants et donc les exposer aux mêmes biais d'information. De plus, ce questionnaire avait été testé sur une quinzaine de médecins généralistes avant envoi.

4.2 Représentativité de l'échantillon

Le faible taux de participation influence peu la représentativité de l'échantillon. Hormis en Suisse, les omnipraticiens de l'échantillon étaient statistiquement un peu plus jeunes que dans la population cible. Ceci peut s'expliquer par le fait que les médecins les plus jeunes sont probablement plus habitués à répondre à des auto-questionnaires électroniques.

De plus, les femmes sont un peu plus représentées dans l'échantillon que dans la population cible.

L'activité universitaire constitue un biais d'admission. Le nombre de médecins généralistes ayant une activité universitaire est probablement surestimé par rapport à leur proportion en médecine générale ambulatoire. Ils ne sont cependant pas majoritaires dans l'échantillon. Faire participer les médecins généralistes qui n'ont pas d'activité universitaire est probablement plus difficile car ils sont moins sensibilisés à la recherche en médecine générale.

Un biais de prévarication est aussi présent. Bien que ne participant pas à une activité de formation médicale continue, un omnipraticien peut déclarer des activités de formation (congrès, groupes de pairs, recherches bibliographiques, diplômes universitaires, sessions de formation) car il s'agit d'une réponse socialement acceptable. Cependant, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes.

4.3 Population large et hétérogène

L'étude d'une population large et hétérogène de médecins généralistes pouvait représenter un biais de sélection. La population cible semble hétéroclite. Cependant, elle permet de gommer en partie les particularismes des différents systèmes de santé. L'inclusion de médecins seulement francophones pouvait être aussi un biais de sélection notamment dans les pays bilingues (Belgique, Canada, Suisse).

Par ailleurs, la prévention de ce biais de sélection avait été envisagée lors de la conception de l'étude. Concernant l'échantillon des médecins français, le choix de régions différentes sur le plan démographique (régions plus ou moins urbaines, rurales) et géographique (régions du nord, du sud de la France métropolitaine, département d'Outre mer) tente de proposer un échantillon représentatif de la population des omnipraticiens de l'Hexagone. Les critères d'inclusion et

d'exclusion permettaient aussi de rendre l'échantillon d'omnipraticiens le plus proche possible de la population des médecins généralistes exerçant en ambulatoire. Les médecins spécialistes et/ou hospitaliers exclusifs étaient par exemple exclus.

Le fait que les omnipraticiens francophones choisissaient eux-mêmes de participer ou non à l'étude constitue un biais d'auto-sélection. L'auto-questionnaire était envoyé par mail avec choix de répondre ou non. Cependant, tous ces médecins avaient accès au même questionnaire.

4.4 Vignette clinique et reproductibilité d'une prise en charge

L'utilisation d'une vignette clinique a permis de bien étudier la difficulté diagnostique de la toux induite par les IEC. Même si c'est une méthode validée (19,20), les attitudes thérapeutiques décrites ne sont qu'un reflet de la pratique quotidienne de chacun des médecins généralistes répondeurs. Le contact clinique fait partie de l'algorithme décisionnel pour la prise en charge du patient dans sa globalité.

Il existe une réelle différence entre la pratique clinique devant le malade et la réponse à un cas clinique. Ainsi, un omnipraticien qui n'a pas repéré la toux induite par le captopril l'aurait peut être fait en pratique courante et réciproquement.

Le fait de classer les sujets en fonction du fait qu'ils aient évoqué ou non la toux induite par le captopril amène à un biais de classement.

Le même raisonnement s'applique concernant les questions plus spécifiques sur la toux induite par les IEC. L'utilisation d'un questionnaire, a fortiori avec des questions fermées, apporte forcément des réponses tranchées sans recourt possible à la justification ou à la discussion. Pour cette seconde partie, un biais de mémorisation pouvait être évoqué. Bien que fréquent, cet effet indésirable peut avoir été diagnostiqué par l'omnipraticien à une période plus ou moins récente. Une perte d'information par oubli peut donc se produire avec des reports de renseignements moins pertinents.

5. Perspectives

Pour éviter des retards diagnostiques préjudiciables aux patients, un score prédictif de toux induite par les IEC a été créé. En 2004, Morimoto (61) a proposé de développer, en s'appuyant sur une étude rétrospective, un score de probabilité de survenue de toux dans les 6 mois après l'introduction d'un IEC. Ce type d'intervention peut probablement permettre de diminuer le retard diagnostique de la toux induite par les IEC. Dans ce contexte, l'informatisation peut être une aide pour améliorer la prise en charge.

Une sensibilisation des médecins généralistes à l'importance de la déclaration en pharmacovigilance pourrait permettre d'inclure plus fréquemment l'origine iatrogène dans la démarche diagnostique. L'influence du taux de remboursement peut être aussi un facteur important. Cosentino (62) rapporte qu'il existe une nette corrélation entre les effets indésirables des IEC rapportés et le taux de remboursement des ARA II. En 1998 et 1999, le ministère de la santé italien avait décidé de rembourser les ARA II uniquement si les IEC étaient mal tolérés. Durant cette période, le taux de déclaration de toux induite par les IEC en pharmacovigilance a nettement augmenté passant de 0 en 1997 à 156 en 1999.

Il en est de même de la formation médicale continue. Elle pourrait permettre une meilleure sensibilisation aux symptômes d'origine iatrogène.

L'incitation plus importante à l'utilisation des recommandations de bonnes pratiques des sociétés savantes permettraient probablement d'être plus vigilant face à la iatrogénie médicamenteuse.

De plus, il n'existe que peu d'études sur la fréquence de la toux induite entre les différents IEC. Des méta-analyses à partir des essais cliniques randomisés publiés sont probablement à effectuer.

Conclusion

La toux induite par les IEC est un diagnostic difficile pouvant amener à un retard diagnostique préjudiciable pour les patients. De même, les signes associés sont mal appréhendés alors qu'ils peuvent être présents isolément. En revanche, la prise en charge est bien connue.

Différentes actions peuvent être menées pour améliorer le diagnostic : utilisation de scores prédictifs à l'initiation du traitement par les IEC, sensibilisation à la déclaration en pharmacovigilance, amélioration de la formation médicale continue en iatrogénie, incitation à l'utilisation des recommandations de sociétés savantes.

Des méta-analyses doivent être menées pour étudier la fréquence de la toux, effet de classe des IEC, pour savoir s'il existe une différence d'incidence entre les IEC.

Bibliographie

1. MAHMOUDPOUR SH, LEUSINK M, VAN DER PUTTEN L, TERREEHORST I, ASSELBERGS FW, DE BOER A, et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenomics. 2013;14(3):249‑60.

2. MASHITISHO M. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in general medicine. South Afr Fam Pract. 2012;54(4):313‑5.

3. TSENG DS, KWONG J, REZVANI F, COATES AO. Angiotensin-converting enzyme-related cough among Chinese-Americans. Am J Med. 2010;123(2):183.e11‑5.

4. HALLAS J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. Epidemiol Camb Mass. 1996;7(5):478‑84.

5. SIMIONESCU M, SCHNECK M, ORIGITANO T, BILLER J. « Spontaneous » internal carotid artery dissection following cough induced by ACE inhibitor therapy Semin Cerebrovasc Dis Stroke [en ligne] 2004 ; 4 (3) : 159-60. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1528993105000269

6. MENEFEE S, CHESSON R, WALL L. Stress urinary incontinence due to prescription medications: alpha-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. Obstet Gynecol. 1998;91(5):853‑4.

7. JAYARAJAN A, PRAKASH O. Cough syncope induced by enalapril. Chest. 1993;103(1):327‑8.

8. KALISCH L, CAUGHEY G, ROUGHEAD E, GILBERT A. The prescribing cascade. Aust Prescr. 2011;34(6):162‑6.

9. POOLE MD, POSTMA DS. Characterization of cough associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 1991;105(5):714‑6.

10. LEE YJ, CHIANG YF, TSAI JC. Severe nonproductive cough and cough-induced stress urinary incontinence in diabetic postmenopausal women treated with ACE inhibitor. Diabetes Care. 2000;23(3):427‑8.

11. BURKE TA, STURKENBOOM MC, LU S, WENTWORTH CE, LIN Y, RHOADS GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. J Hypertens. 2006;24(6):1193‑200.

12. PINARGOTE P, GUILLEN D, GUARDERAS J. ACE inhibitors: upper respiratory symptoms. BMJ Case Rep. 2014;1‑3.

13. SAMSON S, RICORDEAU P, PEPIN S, TILLY B, WEILL A, ALLEMAND H. Hypertension artérielle et facteur de risques associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006. Points repères [en ligne] 2007 ; 10 : 1-8. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__10.pdf

14. BANGALORE S, KUMAR S, MESSERLI FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. Am J Med. 2010;123(11):1016‑30.

15. ISRAILI ZH, HALL WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. Ann Intern Med. 1992;117(3):234‑42.

16. KUBOTA K, KUBOTA N, PEARCE GL, INMAN WH. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: studies in prescription-event monitoring. Eur J Clin Pharmacol. 1996;49(6):431‑7.

17. VEGTER S, DE JONG-VAN DEN BERG LTW. Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect--angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(2):200‑3.

18. LOMBARDI C, CRIVELLARO M, DAMA A, SENNA G, GARGIONI S, PASSALACQUA G. Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors?: a questionnaire survey in different medical categories. Chest. 2005;128(2):976‑9.

19. PEABODY J, LUCK J, GLASSMAN P, JAIN S, HANSEN J, SPELL M, et al. Measuring the Quality of Physician Practice by Using Clinical Vignettes: A Prospective Validation Study. Ann Intern Med. 2004;141:771‑80.

20. VELOSKI J, TAI S, EVANS A, NASH D. Clinical Vignette-Based Surveys: A Tool for Assessing Physician Practice Variation. Am J Med Qual. 2005;20(3):151‑7.

21. MORIMOTO T, GANDHI TK, FISKIO JM, SEGER AC, SO JW, COOK EF, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Eval Clin Pract. 2004;10(4):499‑509.

22. BAKER-SMITH CM, BENJAMIN DK JR, CALIFF RM, MURPHY MD, LI JS, SMITH PB. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(6):668‑71.

23. OS I, BRATLAND B, DAHLÖF B, GISHOLT K, SYVERTSEN JO, TRETLI S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. Am J Hypertens. 1994;7(11):1012‑5.

24. WOO KS, NORRIS RM, NICHOLLS G. Racial difference in incidence of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors (a tale of two cities). Am J Cardiol. 1995;75(14):967‑8.

25. ELLIOTT WJ. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. Clin Pharmacol Ther. 1996;60(5):582‑8.

26. MCDOWELL SE, COLEMAN JJ, FERNER RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. BMJ. 2006;332(7551):1177‑81.

27. IZZO JL JR, WEIR MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Clin Hypertens Greenwich Conn. 2011;13(9):667‑75.

28. TUMANAN-MENDOZA B-A, DANS A-L, VILLACIN L-L, MENDOZA V-L, RELLAMA-BLACK S, BARTOLOME M, et al. Dechallenge and rechallenge method showed different incidences of cough among four ACE-Is. J Clin Epidemiol. 2007;60(6):547‑53.

29. MORICE AH, MCGARVEY L, PAVORD I, British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax. 2006;61 Suppl 1:i1‑24.

30. LEFEBVRE J, POIRIER L, LACOURCIÈRE Y. Prospective trial on captopril-related cough. Ann Pharmacother. 1992;26(2):161‑4.

31. WYSKIDA K, JURA-SZOŁTYS E, SMERTKA M, OWCZAREK A, CHUDEK J. Factors that favor the occurrence of cough in patients treated with ramipril--a pharmacoepidemiological study. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2012;18(9):PI21‑8.

32. NICHOLLS MG, GILCHRIST NL. Cough with ACE inhibitors: a bigger problem in some racial groups? Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother. 2005;19(3):173‑5.

33. WOOD R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol. 1995;39(3):265‑70.

34. DYKEWICZ MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4(4):267‑70.

35. LACOURCIÈRE Y, LEFEBVRE J. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and cough. Can J Cardiol. 1995;11 Suppl F:33F ‑ 39F.

36. LIP GY, ZARIFIS J, BEEVERS M, BEEVERS DG. Duration of cough following cessation of ACE inhibitor therapy. Am J Hypertens. 1995;8(1):98.

37. MITCHELL A, GILLIES A, CARNEY S, SMITH AJ. Cough and captopril. Arch Intern Med. 1986;146(5):1017.

38. RAVID D, LISHNER M, LANG R, RAVID M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. J Clin Pharmacol. nov 1994;34(11):1116‑20.

39. HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE. Avis relatif à la stratégie vaccinale contre la coqueluche chez l'adulte dans le cadre du cocooning et dans le cadre professionnel. J Pédiatrie Puériculture. 2014;27(4):214‑9.

40. TUITE AR, GUTHRIE JL, ALEXANDER DC, WHELAN MS, LEE B, LAM K, et al. Epidemiological evaluation of spatiotemporal and genotypic clustering of Mycobacterium tuberculosis in Ontario, Canada. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2013;17(10):1322‑7.

41. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée. Comment choisir entre IEC et sartans ? [en ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_698407/fr/traiter-lhypertension-arterielle-essentielle-non-compliquee-comment-choisir-entre-iec-et-sartans

42. DICPINIGAITIS PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1 Suppl):169S ‑ 173S.

43. BLACHER J, HALIMI JM, HANON O, MOURAD JJ, PATHAK A, SCHNEBERT B, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. [en ligne]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf

44. MANCIA G, SCHUMACHER H. Incidence of adverse events with telmisartan compared with ACE inhibitors: evidence from a pooled analysis of clinical trials. Patient Prefer Adherence. 2012;6:1‑9.

45. POWERS BJ, COEYTAUX RR, DOLOR RJ, HASSELBLAD V, PATEL UD, YANCY WS JR, et al. Updated report on comparative effectiveness of ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors for patients with essential hypertension: much more data, little new information. J Gen Intern Med. 2012;27(6):716‑29.

46. VEGTER S, DE BOER P, VAN DIJK KW, VISSER S, DE JONG-VAN DEN BERG LTW. The effects of antitussive treatment of ACE inhibitor-induced cough on therapy compliance: a prescription sequence symmetry analysis. Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp. 2013;36(6):435‑9.

47. GRILO A, SÁEZ-ROSAS MP, SANTOS-MORANO J, SÁNCHEZ E, MORENO-REY C, REAL LM, et al. Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(1):10‑7.

48. MAS S, GASSO P, ALVAREZ S, ORTIZ J, SOTOCA JM, FRANCINO A, et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(9):531‑8.

49. MUKAE S, AOKI S, ITOH S, IWATA T, UEDA H, KATAGIRI T. Bradykinin B(2) receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. Hypertension. 2000;36(1):127‑31.

50. KIM T-B, OH S-Y, PARK H-K, JEON S-G, CHANG Y-S, LEE K-Y, et al. Polymorphisms in the neurokinin-2 receptor gene are associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. J Clin Pharm Ther. 2009;34(4):457‑64.

51. LEE EJ. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. Br J Clin Pharmacol. 1994;37(2):212‑4.

52. LEE YJ, TSAI JC. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion, not bradykinin B2 receptor -58T/C gene polymorphism, associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough in Chinese female patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism. 2001;50(11):1346‑50.

53. GAVRAS H, BRUNNER HR, TURINI GA, KERSHAW GR, TIFFT CP, CUTTELOD S, et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. N Engl J Med. 1978;298(18):991‑5.

54. HAVELKA J, VETTER H, STUDER A, GREMINGER P, LÜSCHER T, WOLLNIK S, et al. Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. Am J Cardiol. 1982;49(6):1467‑74.

55. HAVELKA J, BOERLIN HJ, STUDER A, GREMINGER P, TENSCHERT W, LUESCHER T, et al. Long-term experience with captopril in severe hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1982;14 Suppl 2:71S‑76S.

56. SESOKO S, KANEKO Y. Cough associated with the use of captopril. Arch Intern Med. 1985;145(8):1524.

57. CARRUTHERS SG. Severe coughing during captopril and enalapril therapy. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 1986;135(3):217‑8.

58. ISRAEL-BIET D, DELAISEMENTS C, CHRETIEN J. Enalapril-induced cough. Lancet. 1986;2(8512):918.

59. SEMPLE PF, HERD GW. Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. N Engl J Med. 1986;314(1):61.

60. WEBB D, BENJAMIN N, COLLIER J, ROBINSON B. Enalapril-induced cough. Lancet. 1986;2(8515):1094.

61. MORIMOTO T, GANDHI TK, FISKIO JM, SEGER AC, SO JW, COOK EF, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. J Gen Intern Med. 2004;19(6):684‑91.

62. COSENTINO M, LEONI O, MICHIELOTTO D, PUNGINELLI M, LECCHINI S, FRIGO G, et al. Increased reporting of adverse reactions to ACE inhibitors associated with limitations to drug reimbursement for angiotensin-ii receptor antagonists. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57(6-7):509‑12.

Annexes

Annexe 1 : Vignette clinique et questionnaire concernant la toux induite par les IEC

La toux en médecine générale

Bonjour,

Merci de consacrer quelques minutes pour répondre à une quinzaine de questions concernant la prise en charge de certaines toux en médecine générale, votre retour d'expérience étant le principal objet de cette étude.

Pour se faire, une vignette clinique suivie de questions plus précises sur la toux vous seront proposées.

Ce questionnaire est bien sûr anonyme et devrait vous prendre moins de 10 minutes. Il s'agit d'un travail scientifique dans le cadre d'une thèse d'exercice de médecine générale.

Merci d'avance de votre participation

Xavier HUMBERT
Interne médecine générale
Université de Caen Basse Normandie
France

Vignette clinique

Une patiente de 70 ans, originaire d'Asie du Sud-est, non tabagique, vient consulter pour une toux sèche, non productive, à prédominance nocturne, sans facteur déclenchant, avec une sensation de gène pharyngée évoluant depuis 15 jours. On ne retrouve pas de notion de contage infectieux depuis 1 mois. Elle est apyrétique, l'examen clinique est strictement normal. Par ailleurs, elle est traitée pour une HTA essentielle par captopril depuis 5 mois sans plainte particulière.

Question 1 : Quel(s) diagnostic(s) envisagez-vous en premier (plusieurs réponses possibles) ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Coqueluche
- Reflux gastro-œsophagien
- Tuberculose
- Asthme débutant
- Infection virale respiratoire basse
- Toux induite par le captopril
- Allergie respiratoire
- Atteinte pleurale

- Embolie pulmonaire
- Toux psychogène
- Autre :

Question 2 : Quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous (plusieurs réponses possibles) ? *
Plusieurs réponses possibles.

- Test de diagnostic rapide de la coqueluche
- Explorations fonctionnelles respiratoires
- Test tuberculinique et/ou recherche de BK dans les crachats
- Tests allergiques épicutanés
- Radiographie pulmonaire
- Bilan sanguin standard (NFS, plaquettes, CRP)
- Test multi allergénique type Phadiatop ©
- Radiographie des sinus
- Endoscopie oeso-gastro-duodénale
- D-Dimères
- pH-métrie
- Aucun examen complémentaire
- Autre :

Dans le cas où le(s)examen(s) réalisé(s) est (sont) normal (aux) : *
Question 3 : Quelle est votre attitude de première intention (une seule réponse) ?

Une seule réponse possible.

- Diminution du traitement antihypertenseur puis réévaluation dans un mois
- Arrêt du traitement antihypertenseur puis réévaluation dans un mois
- Arrêt du traitement antihypertenseur et remplacement par une autre classe d'antihypertenseur puis réévaluation dans un mois
- IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) pendant 14 jours puis réévaluation
- Prescription de bronchodilatateur puis réévaluation
- Prescription d'un antitussif puis réévaluation
- Antihistaminique pendant un mois puis réévaluation
- Aucun traitement pour le moment, poursuite des examens complémentaires
- Aucun traitement pour le moment, pas de nouveaux examens complémentaires et réévaluation dans un mois

Question 4 : Quel diagnostic unique envisagez-vous désormais (une seule réponse) ? *
Une seule réponse possible.

- Reflux gastro-œsophagien
- Asthme débutant
- Infection virale respiratoire basse
- Toux induite par le captopril
- Rhinite allergique
- Toux psychogène

Questions spécifiques

Parmi les hypothèses, une toux induite par les IEC (captopril) était à envisager.

Question 5 : D'après vous, le diagnostic d'une toux induite par un IEC est : *

Une seule réponse possible.

- Facile
- Plutôt facile
- Plutôt difficile
- Difficile

Question 6 : Selon vous, dans votre pratique clinique, la fréquence de la toux induite par IEC est : *
Une seule réponse possible.

- Rare (inférieure à 15 %)
- Peu fréquente (15-35%)
- Fréquente (35-50%)
- Très fréquente (supérieure à 50%)

Question 7 : Lorsque vous introduisez un IEC, selon vous, si une toux survient, dans quel délai apparait-elle ? *
Une seule réponse possible.

- Quelques jours
- Quelques jours à quelques semaines
- Quelques semaines à quelques mois
- Quelques mois à une année
- Plus d'une année

Question 8 : D'après votre expérience clinique, quels peuvent être les signes éventuels associés à une toux induite par IEC ? *
Plusieurs réponses possibles.

- Une rhinite
- Une gêne pharyngo-laryngée
- Un enrouement
- Une dysphonie
- Aucun signe associé
- Je ne sais pas
- Autre :

Question 9 : Comment faites-vous lorsque vous suspectez une toux induite par les IEC (une seule réponse) ? *
Une seule réponse possible.

- Poursuite de l'IEC et réévaluation (hypothèse d'un arrêt spontané)
- Poursuite de l'IEC avec ajout d'une thérapeutique antitussive
- Poursuite du même IEC à posologie plus faible
- Arrêt de l'IEC et remplacement par un autre IEC
- Arrêt de l'IEC et remplacement par un ARA II (sartans)
- Arrêt de l'IEC et remplacement par un bêta bloquant
- Arrêt de l'IEC et remplacement par un diurétique

- Arrêt de l'IEC et remplacement par un inhibiteur calcique
- Arrêt de l'IEC et remplacement par une autre classe que celles précédemment citées

Question 10 : Dans votre pratique, si vous suspectez une toux induite par IEC, quel en est le délai de disparition après l'arrêt des IEC ? *
Une seule réponse possible.

- Quelques jours suivant l'arrêt
- Quelques jours à quelques semaines suivant l'arrêt
- Quelques semaines à quelques mois suivant l'arrêt
- Quelques mois à une année suivant l'arrêt
- Plus d'une année suivant l'arrêt

Question 11 : D'après vous, chez les patients ayant eu une toux induite par IEC, quels facteurs de risque avez-vous éventuellement identifié comme pourvoyeur de cette toux (plusieurs réponses possibles) ? *
Plusieurs réponses possibles.

- Âge
- Sexe
- Tabac
- Origine ethnique (Afrique, Asie)
- Insuffisance cardiaque
- Asthme
- Infection ORL virale aigue
- Aucun facteur de risque
- Je ne connais pas les facteurs de risque de toux induite par les IEC
- Autre :

Question 12 : Selon vous, existe-il des facteurs génétiques prédisposant à la toux induite par IEC ? *
Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Question 13 : Quels autres effets indésirables des IEC avez-vous déjà identifié dans votre pratique clinique ? *
Plusieurs réponses possibles.

- Éruptions cutanées
- Angioedème
- Troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée)
- Céphalées
- Insuffisance rénale
- Ergotisme
- Hypotension artérielle
- Anémie
- Troubles visuels
- Hyperkaliémie

- Aucun effet indésirable
- Autre(s) effet(s) indésirable(s) non mentionné(s)

Question 14 : D'après vos observations, les ARA II (sartans) peuvent-ils provoquer une toux (une seule réponse) ? *
Une seule réponse possible.

- Oui, avec une fréquence plus importante que les IEC
- Oui, avec une fréquence identique que les IEC
- Oui, avec une fréquence plus faible que les IEC
- Non, la toux n'est pas un effet indésirable des ARA II (sartans)
- Je ne sais pas

Question 15 : Avez-vous déjà déclaré un cas de toux induite par IEC à un service de pharmacovigilance ? *
Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

Question 16 : Vous êtes : *
Une seule réponse possible.

- Une femme
- Un homme

Question 17 : Quelle est votre année de naissance ? *
Une seule réponse possible.

- 1940
- 1990

Question 18 : Dans quel pays exercez-vous ? *
Une seule réponse possible.

- Belgique
- Canada
- France - Alsace
- France - Guyane
- France - Languedoc Roussillon
- France - Basse Normandie
- France - Haute Normandie
- France - Poitou Charentes
- France - Rhône Alpes
- Suisse

Question 19 : Où exercez-vous ? *
Une seule réponse possible.

- Milieu rural
- Milieu semi rural
- Milieu urbain

Question 20 : Quel est votre mode d'exercice ? *
Une seule réponse possible.

- Ambulatoire, seul en cabinet
- Ambulatoire en groupe mono disciplinaire
- Ambulatoire en groupe multidisciplinaire
- Hospitalier
- Mixte (ambulatoire + hospitalier)
- Médecin généraliste remplaçant

Question 21 : Avez-vous une activité universitaire ? *
Une seule réponse possible.

- Non, aucune activité universitaire
- Oui, je suis enseignant dans un département de médecine générale
- Oui, je suis maître de stage, j'accueille des internes/résidents dans mon cabinet
- Oui, je suis enseignant et maître de stage, j'accueille des internes/résidents dans mon cabinet
- Autre :

Question 22 : Au cours des deux dernières années, avez-vous participé à : (une ou plusieurs réponses possibles) *
Plusieurs réponses possibles.

- Un congrès de médecine générale
- Des sessions de formations médicales continues
- Des groupes de pairs
- Des recherches bibliographiques
- Des diplômes universitaires (DU, capacités)

Annexe 2 : Réponses aux questions spécifiques

Questions	Réponses	Références
6. Quelle est la fréquence de la toux induite par les IEC	Rare (< 15 %) **Peu fréquente (15-35%) +** Fréquente (35-50%) Très fréquente (> 50%)	(14)
7. Dans quel délai apparait la toux induite par les IEC ?	Quelques jours Quelques jours à quelques semaines **Quelques semaines à quelques mois +** Quelques mois à une année Plus d'une année	(30,63)
8. Quels sont les signes associés à une toux induite par IEC ?	**Une rhinite +** **Une gêne pharyngo-laryngée +** **Un enrouement +** **Une dysphonie +** Aucun signe associé Je ne sais pas	(9,12,32–34)
9. Quelle est votre prise en charge lorsque vous suspectez une toux induite par les IEC ?	Poursuite de l'IEC et réévaluation (hypothèse d'un arrêt spontané) Poursuite de l'IEC avec ajout d'une thérapeutique antitussive Poursuite du même IEC à posologie plus faible Arrêt de l'IEC et remplacement par un autre IEC **Arrêt de l'IEC et remplacement par un ARA II (sartans) +**	(41,42)

	Arrêt de l'IEC et remplacement par un bêta bloquant Arrêt de l'IEC et remplacement par un diurétique Arrêt de l'IEC et remplacement par un inhibiteur calcique Arrêt de l'IEC et remplacement par une autre classe que celles précédemment citées	
10. Quel est le délai de disparition de la toux induite par les IEC après leur arrêt ?	Quelques jours suivant l'arrêt **Quelques jours à quelques semaines suivant l'arrêt +** Quelques semaines à quelques mois suivant l'arrêt Quelques mois à une année suivant l'arrêt Plus d'une année suivant l'arrêt	(30,35)
11. Quels facteurs de risque de toux induite par IEC avez-vous identifié ?	**Âge +** **Sexe +** Tabac **Origine géographique (Afrique, Asie) +** Insuffisance cardiaque Asthme **Infection ORL virale aigue +** Aucun facteur de risque Je ne connais pas les facteurs de risque de toux induite par les IEC	(3,21,23–25,30)
12. Existe-il des facteurs génétiques prédisposant à la toux induite par IEC ?	Oui **Non +** Je ne sais pas	(1)
13. Quels sont les autres effets indésirables des IEC ?	**Éruptions cutanées +**	(64)

	Angioedème + **Troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée) +** **Céphalées +** **Insuffisance rénale +** Ergotisme **Hypotension artérielle +** **Anémie +** Troubles visuels **Hyperkaliémie +** Aucun effet indésirable Autre(s) effet(s) indésirable(s) non mentionné(s)	
14. Les ARA II (sartans) peuvent-ils provoquer une toux ?	Oui, avec une fréquence plus importante que les IEC Oui, avec une fréquence identique que les IEC **Oui, avec une fréquence plus faible que les IEC +** Non, la toux n'est pas un effet indésirable des ARA II (sartans) Je ne sais pas	(45)

Les réponses sont signalées par + et en caractère gras.

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

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer

en référence à la délibération

du Conseil d'Université

en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président

de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE :

La toux induite par les IEC est-elle un diagnostic difficile ? Réponses de 1100 médecins généralistes francophones

Is ACE-inhibitors induced cough a difficult diagnosis? Replies of 1100 french speaking general practitioners

RESUME :

Introduction : Une toux peut apparaitre chez plus de 11% des patients traités par Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion à l'angiotensine (IEC).

Objectif : Etudier la difficulté diagnostique et la prise en charge de la toux induite par les IEC en médecine générale.

Matériel et méthode : Un questionnaire électronique a été adressé au 3ème trimestre 2014 à 14893 médecins généralistes francophones (Belgique, Canada, France et Suisse). Le thème indiqué était celui de la prise en charge d'une toux. Une vignette clinique mentionnant une toux chez une patiente traitée par IEC était présentée, et secondairement des questions portant explicitement sur la toux induite par les IEC étaient proposées.

Résultats : Parmi les 1100 généralistes répondants, 690 (62%) exerçaient en France, 162 (15%) en Belgique, 140 (13%) en Suisse et 108 (10%) au Canada. Les caractéristiques démographiques des répondants étaient proches de celles de la population des généralistes de chaque pays. Sur la base des informations cliniques fournies dans la vignette, 92% des médecins évoquaient d'emblée une toux sous IEC. Les autres diagnostics évoqués différaient entre les pays (coqueluche en France, pathologies respiratoires au Canada). Une fois indiquée la normalité de tout le bilan paraclinique, 71% des médecins diagnostiquaient une toux sous IEC et 67% proposaient le changement du traitement antihypertenseur. La conduite à tenir théorique pour cet effet indésirable était adaptée quelque soit le diagnostic évoqué (p=0,28).

Conclusion : L'utilisation d'une vignette clinique a permis de montrer la difficulté diagnostique de la toux induite par les IEC, alors même que la prise en charge est bien connue des médecins généralistes.

MOTS CLES : toux, inhibiteur de l'enzyme de conversion, effet indésirable, médecine générale