

**RECOMMANDATION  
POUR LA PRATIQUE CLINIQUE**

**“ LA TOUX CHRONIQUE CHEZ L’ADULTE ”**



**Texte long**

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

**Président : Pr Roger JANKOWSKI, ORL, Nancy**

Dr Patrick ABITBOL, ORL, Paris ;  
Dr Didier BOUCCARA, ORL, Clichy ;  
Pr Pascal DEMOLY, Allergologie, Montpellier ;  
Pr Philippe DUCROTTÉ,  
Hépatogastroentérologie, Rouen ;  
Pr Jean-Paul MARIE, ORL, Rouen ;  
Dr Gueric MASSÉ, Médecine Générale,  
Reims ;

**Coordinateur : Pr Sophie PÉRIÉ, ORL, Paris**

Pr Charles-Yves MAYAUD, Pneumologie,  
Paris ;  
Dr Thierry VALLOT, Hépatogastroentérologie,  
Paris ;  
Dr Alain Patrice VAN AMERONGEN,  
Psychiatrie, Saint Germain en Laye ;  
Pr Benoît WALLAERT, Pneumologie, Lille ;  
Dr Patrick WIERRE, Pharmacien, Jeumont.

---

## GROUPE DE LECTURE

---

AYACHE D. ORL, Paris ;  
AYGALENQ P. Gastroentérologie, Grasse ;  
BOBIN S. ORL, Kremlin Bicêtre ;  
BORDURE P. ORL, Nantes ;  
BOUVARD E. Interniste, Paris ;  
BRACCINI F. ORL, Nice ;  
BRAUN JJ. ORL, Strasbourg ;  
BRULEY DES VARANNES S.  
Gastroentérologie, Nantes ;  
CAULIN C. Gastroentérologie, Paris ;  
CHASSANY O. Méthodologie, Paris ;  
CHEVALIER D. ORL, Lille ;  
CHOBOUT JC ORL, Besançon ;  
CRAMPETTE L. ORL, Montpellier ;  
DALSTEIN G. Gastroentérologie, Thionville ;  
DEBRY C. ORL, Strasbourg ;  
DENOYELLE F. ORL, Paris ;  
DESSI P. ORL, Marseille ;  
DEVILLIER P. Pharmacologie, Reims ;  
DIDIER A. Allergologie, Toulouse ;  
DIETERLING P. Gastroentérologie, Nancy ;  
DUBREUIL C. Kinésithérapie, Honfleur ;  
EBBO D. ORL, Issy les Mx ;  
FERRAND PA. Médecine générale, Angers ;  
FONTANEL JP. ORL, Poitiers ;  
GARBARZ E. Cardiologie, Paris ;  
GAUDRIC M. Gastroentérologie, Paris ;

GIOVANNI A. ORL, Marseille ;  
GRIGNET JP. Pneumologie, Denain ;  
GRIGNON Radiologie, Nancy ;  
HEID JM. Médecine générale, Senonnes ;  
HENNEQUIN L. Radiologie, Nancy ;  
HERVÉ S. Pneumologie, Paris ;  
HOUPPE JP. Cardiologie, Thionville ;  
JULIA B. Pharmacie, Toulouse ;  
KLAP P. ORL, Paris ;  
KLOSSEK JM. ORL, Poitiers ;  
KOSOWSKI A. ORL, La Réunion ;  
LABRUDE M. Pharmacie, Nancy ;  
LACAU SAINT GUILY J. ORL, Paris ;  
LALEGERIE Pharmacie, Maisons Alfort ;  
LINDAS P. ORL, Metz ;  
LISOVOSKI F. Neurologie, Neuilly ;  
MARIANOWSKI R. ORL, Brest ;  
MAY T. Infectiologie, Nancy ;  
MIGUERES M. Pneumologie, Saint Jean ;  
MOHR R. Médecine générale, Sarreguemines ;  
MONTINET B. ORL, Metz ;  
MOREAU J. Gastroentérologie, Toulouse ;  
MORIZOT B. ORL, Dijon ;  
NALLET E. ORL, Pointe à Pitre ;  
NEUKIRCH C. Pneumo-allergologie, Paris ;  
OLLIER S. Interniste, Toulouse ;  
ORSEL S. ORL, Limoges ;

PARIENTE A. Gastroentérologie, Pau ;  
PETITJEAN F. Psychiatrie, Paris ;  
PEYNEGRE R. ORL, Créteil ;  
PIGNAT JC. ORL, Lyon ;  
POLONOVSKI JM. ORL, Le Chesnay ;  
PONCET JL. ORL, Paris ;  
REMY P. Neurologie, Paris ;  
REYT E. ORL, Grenoble ;  
RICHARD-MOLARD B. Gastroentérologie,  
Bordeaux ;  
ROMANET P. ORL, Dijon ;  
SCHEID P. Pneumologie, Vandœuvre les  
Nancy ;

SEIGNEUR J. Pneumologie, Metz ;  
SERRANO E. ORL, Toulouse ;  
SEVIN F. ORL, Bron ;  
STERKERS O. ORL, Clichy ;  
STOLL D. ORL, Bordeaux ;  
STRUNSKI V. ORL, Amiens ;  
TARON F. Anesthésie , Nancy ;  
TERRIER DE LA CHAISE. Cardiologie, Nancy ;  
TOURNAY F. Pharmacie, Villers les Nancy ;  
TUNON DE LARA M. Pneumologie, Pessac ;  
WITKOWSKI P. Psychiatrie, Dommartin ;  
WOISARD V. Phoniatrie, Toulouse ;  
ZUCK P. Pneumologie, Metz.

### **Promoteur : Société Française d'ORL**

---

## **COMITE D'ORGANISATION**

---

Dr Olivier CHASSANY, Méthodologie,  
Paris ;  
Pr Dominique CHEVALIER, ORL, Lille ;  
Pr Françoise DENOYELLE, ORL, Paris ;  
Pr Roger JANKOWSKI, ORL, Nancy ;

Pr Jean-Michel KLOSSEK, ORL, Poitiers ;  
Pr Jean LACAU SAINT GUILY, ORL, Paris ;  
Pr Sophie PÉRIÉ, ORL, Paris ;  
Pr Élie SERRANO, ORL, Toulouse ;  
Pr Olivier STERKERS, ORL, Clichy.

La présente recommandation a été réalisée avec le soutien des partenaires suivants :

Janssen-Cilag  
UCB Pharma  
Zambon France

### **Organisation : LOb Conseils**

# SOMMAIRE

<b>PRÉAMBULE .....</b>	<b>6</b>
<b>I. DÉFINITION ET PRÉVALENCE DE LA TOUX CHRONIQUE .....</b>	<b>7</b>
I.1. DÉFINITION DU PHÉNOMÈNE .....	7
I.2. FORMES CLINIQUES .....	7
I.3. DURÉE .....	7
I.4. CONTEXTE .....	7
I.4.1. Toux « native » .....	7
I.4.2. Toux évoluant dans un contexte pathologique connu et susceptible d'être en cause .....	7
I.5. PRÉVALENCE DE LA TOUX CHRONIQUE .....	7
I.6. MÉTHODE DE MESURE ET D'ÉVALUATION D'UNE TOUX .....	8
<b>II. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA TOUX DANS LES GRANDS SYNDROMES PATHOLOGIQUES .....</b>	<b>9</b>
II.1. CONTEXTE ORL .....	9
II.1.1. Rhinite et sinusite chronique, rhinorrhée postérieure chronique et dysfonctionnement nasal chronique .....	9
II.1.2. Tumeurs pharyngolaryngées .....	12
II.1.3. Laryngites chroniques .....	13
II.1.4. Fausses-routes et troubles du carrefour aérodigestif .....	13
II.1.5. Séquelles des intubations trachéales et des trachéotomies .....	15
II.1.6. Compression extrinsèques des voies aériennes .....	15
II.1.7. Pathologie du conduit auditif externe .....	15
II.1.8. Autres causes plus rares .....	15
II.2. CONTEXTE BRONCHOPULMONAIRE .....	16
II.2.1. Asthme .....	16
II.2.2. Tabagisme – Bronchite chronique – Bronchopneumopathie chronique obstructive – Cancer du poumon .....	18
II.2.3. Autres aérocontaminants – Bronchite chronique – Bronchopneumopathie chronique obstructive .....	20
II.2.4. Conduites addictives : toxicomanie .....	22
II.2.5. Infections bronchopulmonaires .....	23
II.2.6. Dilatations des bronches (DDB) .....	25
II.2.7. Bronchite à éosinophiles .....	26
II.2.8. Causes bronchopulmonaires rares .....	27
II.3. CONTEXTE ALLERGIQUE .....	28
II.4. CONTEXTE CARDIAQUE .....	29
II.5. CONTEXTE GASTROENTÉROLOGIQUE .....	29
II.5.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO) .....	29
II.5.2. Troubles de la motricité œsophagienne .....	33
II.5.3. Sténoses œsophagiennes .....	34
II.5.4. Fistules œsotrachéales ou œsobronchiques .....	34
II.5.5. Duplication œsophagienne .....	35
II.6. CONTEXTE DE MALADIE DE SYSTÈME .....	35
II.7. CONTEXTE MÉDICAMENTEUX .....	35
II.7.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) .....	35
II.7.2. Antagonistes de l'angiotensine II (sartans) .....	36
II.7.3. Bêta-bloquants .....	37
II.7.4. Interféron alfa-2b .....	37
II.7.5. Thérapeutiques inhalées .....	37
II.7.6. Autres médicaments .....	37
II.7.7. En pratique .....	38
II.8. CONTEXTE NEURO-PSYCHIATRIQUE .....	38
II.8.1. Causes neurologiques .....	38
II.8.2. Causes psychiatriques .....	38
II.9. AUTRES CAUSES .....	39

<b>III. APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE LA TOUX NATIVE.....</b>	<b>41</b>
III.1. INTERROGATOIRE ET EXAMENS D'ORIENTATION DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE .....	41
III.1.1. <i>Établir le diagnostic positif d'une toux chronique native sur trois critères</i> :.....	41
III.1.2. <i>Évaluer son caractère invalidant</i> .....	41
III.1.3. <i>Rechercher des signes de gravité</i> .....	41
III.1.4. <i>En l'absence de signe d'alarme rechercher les éléments cliniques d'orientation étiologique</i> .....	42
III.1.5. <i>Stratégie de prise en charge initiale par le médecin généraliste</i> .....	45
III.2. EXAMEN ET BILAN DU MÉDECIN SPÉCIALISTE .....	53
III.2.1. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause ORL</i> .....	53
III.2.2. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause broncho-pulmonaire</i> .....	55
III.2.3. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause cardiologique</i> .....	56
III.2.4. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause gastroentérologique</i> .....	56
III.2.5. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause allergique</i> .....	57
III.2.6. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause neurologique</i> .....	58
III.2.7. <i>Dans le cas où les éléments orientent vers une cause comportementale</i> .....	59
<b>IV. PLACE ET EFFICACITE DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DE LA TOUX .....</b>	<b>60</b>
IV.1. LES ANTITUSSIFS .....	60
IV.1.1. <i>Indications</i> .....	60
IV.1.2. <i>Classification</i> .....	60
IV.1.3. <i>Choix d'un antitussif</i> .....	61
IV.1.4. <i>Le choix de la forme galénique</i> .....	62
IV.1.5. <i>Utilisation de manière prolongée des antitussifs</i> .....	63
IV.2. PLACE ET EFFICACITE DU TRAITEMENT DE LA RHINORRHEE POSTERIEURE ISOLÉE.....	63
IV.2.1. <i>Modalités</i> .....	63
IV.2.2. <i>Évaluation des résultats</i> .....	63
IV.3. PLACE DU TRAITEMENT DES AUTRES CAUSES DE DYSFONCTIONNEMENT NASAL CHRONIQUE .....	64
IV.4. PLACE DU TRAITEMENT DES TROUBLES DU CARREFOUR AERODIGESTIF.....	64
IV.4.1. <i>Modalités</i> .....	64
IV.4.2. <i>Évaluation des résultats à court et long termes</i> .....	65
IV.5. PLACE DU TRAITEMENT DE L'HYPER-REACTIVITE LARYNGEE .....	66
IV.6. PLACE DU TRAITEMENT DES LARYNGITES.....	66
IV.7. PLACE DU TRAITEMENT DE L'ASTHME ET DE L'HYPER-REACTIVITE BRONCHIQUE NON SPÉCIFIQUE.....	66
IV.7.1. <i>Modalités</i> .....	66
IV.7.2. <i>Indications particulières</i> .....	67
IV.8. PLACE DU TRAITEMENT DE L'ALLERGIE .....	69
IV.8.1. <i>Modalités</i> .....	69
IV.8.2. <i>Évaluation des résultats</i> .....	69
IV.9. PLACE DU TRAITEMENT DU RGO .....	69
IV.10. LE TRAITEMENT NEUROLOGIQUE.....	72
IV.11. PLACE DU TRAITEMENT DES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET DE LA PERSONNALITE.....	72
IV.11.1. <i>Modalités</i> .....	72
IV.11.2. <i>Évaluation des résultats</i> .....	73
<b>CONCLUSION / PERSPECTIVES .....</b>	<b>74</b>
ABRÉVIATIONS.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	76
<b>ANNEXES.....</b>	<b>92</b>
MÉTHODE.....	92
STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....	92
<i>Addendum</i> .....	93
TABLEAU SYNTHÉTIQUE DES ANTITUSSIFS.....	94

## TEXTE DE LA RECOMMANDATION

### PRÉAMBULE

#### Définition du cadre de la recommandation

Cette recommandation concerne une personne adulte qui consulte pour une toux chronique comme symptôme principal. Deux cas de figure se présentent :

- il existe un contexte pathologique connu pouvant être responsable de la toux ;
- il n'y a pas de contexte connu.

La présente recommandation a envisagé la première situation et s'est focalisée sur la seconde.

La toux est un symptôme qui a de multiples fonctions. Elle représente une réponse à une agression physique ou psychique.

La toux n'est pas une maladie en soi, même si elle représente une des quatre premières raisons de consultation chez le médecin généraliste (Schappert 1993, Irwin et coll. 1996).

La toux chronique altère la qualité de vie de la personne malade et de son entourage (retentissement psychosocial). Le coût lié aux investigations diagnostiques entreprises et au retentissement du symptôme peut être important.

La prise en charge d'une toux chronique relève d'abord du bon sens clinique. L'objectif principal de cette recommandation est de situer la place respective des investigations complémentaires et des traitements d'épreuve.

# I. DÉFINITION ET PRÉVALENCE DE LA TOUX CHRONIQUE

La toux chronique se caractérise en cinq points :

## I.1. DÉFINITION DU PHÉNOMÈNE

Expiration brusque et sonore de l'air compris dans les poumons, qui peut :

- être destinée à débarrasser les bronches, la trachée, le larynx, et le pharynx des mucosités qui l'encombrent ;
- être une réponse réflexe à une irritation de la muqueuse des voies respiratoires ORL ou trachéobronchiques (inflammation, corps étranger, reflux gastro-œsophagien...) ;
- servir également à éclaircir la voix ou attirer l'attention.

(Définition élaborée à partir des dictionnaires Garnier-Delamare (2004, 28e édition) et Larousse).

## I.2. FORMES CLINIQUES

- La toux est une expiration sonore brusque et brève, qui peut évoluer sur le mode des saccades ;
- le hémhage est une expiration sonore brusque et prolongée, qui peut évoluer sur le mode des réitérations. Ce n'est pas une toux au sens strict du terme, mais son mécanisme semble proche, ses étiologies semblent similaires et les deux peuvent être associés chez un même patient.

## I.3. DURÉE

La toux chronique est définie dans la littérature par des durées supérieures soit à 3 ou soit à 8 semaines (Irwin et coll. 1998 gB). Cette recommandation concerne une toux qui dure plus de 3 semaines, sans tendance à l'amélioration (choix du groupe).

## I.4. CONTEXTE

### I.4.1. Toux « native »

La personne consulte pour une toux en dehors d'un antécédent médical connu et susceptible d'être en cause.

### I.4.2. Toux évoluant dans un contexte pathologique connu et susceptible d'être en cause

## I.5. PRÉVALENCE DE LA TOUX CHRONIQUE

Cette prévalence est diversement appréciée, variant considérablement selon que l'on exige simplement une durée > 21 jours (ce qui inclut nombre de toux post-infectieuses) ou au contraire une durée > 6 semaines ou 2 mois. Elle a pu être évaluée jusqu'à 14-23 % chez les adultes non fumeurs aux USA si l'on retient une durée > 21 jours (Di Pede et coll. 1991).

Une enquête européenne portant sur 18 277 personnes, âgée de 20 à 48 ans, originaire de 16 pays différents retrouvait des prévalences respectives de 10 %, 10 % et 30 % pour les toux

non productives, les toux productives et les toux nocturnes (Janson et coll. 2001). Une autre enquête Européenne effectuée par voie postale avec contrôle téléphonique auprès de 9 077 personnes âgées de 5 à plus de 75 ans, inscrites sur le listing d'un médecin généraliste du Sud-Est de l'Angleterre, faisait état de prévalences de toux chronique de 14,1 % chez les hommes et de 10,6 % chez les femmes. Ces prévalences s'abaissaient à respectivement 9,1 % et 6,2 % pour les toux productives (Cullinan 1992).

Dans toutes les études, ces prévalences de toux chroniques s'élèvent avec l'âge : 6,4 % entre 15 et 34 ans, 7,9 % entre 35 et 54 ans, 15,8 % entre 55 et 74 ans, 16,9 % au-delà de 75 ans dans l'étude de Cullinan et al (Cullinan 1992). Ces prévalences sont également plus élevées dans les populations urbaines exposées à une forte pollution (Viegi et coll. 1991<sup>a</sup>).

Ainsi, la toux chronique représenterait 6 % des consultations de nouveaux patients chez les médecins généralistes (Kardos et coll. 1996), 10 % des consultations dans un centre de santé à orientation respiratoire (McGarvey et coll. 1998<sup>a</sup>) et 10 à 30 % des consultations de pneumologie (Irwin et coll. 1990, Irwin et coll. 1996).

## **I.6. MÉTHODE DE MESURE ET D'ÉVALUATION D'UNE TOUX**

La définition de critères de sévérité d'une toux chronique a pour objectif d'évaluer le retentissement du symptôme sur la qualité de vie. Les données de la littérature font état de deux types d'approche : d'une part une mesure objective du symptôme, essentiellement sous la forme d'analyses sonores ; et d'autre part l'utilisation d'autoquestionnaires d'intensité et de retentissement fonctionnel.

- Les mesures acoustiques sont basées sur l'analyse de la fréquence fondamentale et de la durée des épisodes de toux. Celles-ci se sont développées depuis les années 1980 (Debreczeni et coll. 1987). L'analyse des résultats obtenus dans différentes pathologies bronchopulmonaires, chez des témoins et, parallèlement lors de travaux expérimentaux chez l'animal, a conduit à identifier des profils acoustiques différents selon le mécanisme de la toux (Van Hirtum et coll. 2002). Des matériels miniaturisés d'enregistrements sonores se sont développés (Kohler et coll. 1997). L'enregistrement ambulatoire sur 24 heures des paramètres de la toux : nombre d'épisodes, enregistrement sonore, électromyographie des muscles respiratoires inférieurs, permet ainsi une mesure objective et une appréciation de l'évolution du symptôme lors du nycthémère (Chung 2002). Les données publiées sont cependant peu nombreuses et l'application en pratique clinique quotidienne limitée par les aspects matériels.
- La mesure de l'impact de la toux par des autoquestionnaires nécessite que ces derniers soient validés, y compris dans leur version traduite.
  - Concernant le symptôme lui-même, il peut être quantifié soit à l'aide d'une échelle visuelle analogique de même type que celle de la douleur soit en appliquant un score diurne et nocturne de 0 (pas de toux) à 5 (toux quasi permanente).
  - Pour évaluer le retentissement il est possible d'utiliser des questionnaires de qualité de vie généraux, tel que le SF 36, ou des questionnaires spécifiques de la toux. Ceux-ci comportent habituellement 2 catégories d'items pour séparer les effets physiques des effets psycho-sociaux. Le questionnaire ACOS (Adverse Cough Outcome Survey) utilisé par French et al. (French et coll. 1998) a montré sa sensibilité en tant que marqueur de l'évolution chez un groupe de patients souffrant de toux chronique d'étiologies habituelles évalués avant et après traitement. Ultérieurement d'autres questionnaires ont été utilisés avec des échelles analogiques de scores de fréquence de la toux (Fisman et coll. 2001). Le Leicester Cough Questionnaire comprend 19 items qui sont répartis en 3 dimensions : physique, psychologique et sociale (Birring et coll. 2003<sup>a</sup>). D'autres questionnaires ont été mis au point plus récemment (French et coll. 2004, Baiardini et coll. 2005). Peu voire aucun n'ont bénéficié d'une traduction française validée.

## **II. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA TOUX DANS LES GRANDS SYNDROMES PATHOLOGIQUES**

Que sait-on sur la toux, ses mécanismes et son traitement dans les contextes suivants ?

### **II.1. CONTEXTE ORL**

#### **II.1.1. Rhinite et sinusite chronique, rhinorrhée postérieure chronique et dysfonctionnement nasal chronique**

La place de la toux dans les manifestations des pathologies rhinosinusiennes est mal connue. Il n'y a pas dans la littérature scientifique de données claires sur ce point. En pratique quotidienne, la toux semble être un symptôme d'accompagnement fréquent des pathologies inflammatoires (rhinite allergique, polypose nasosinusienne, sinusite purulente,...). Trois mécanismes physiopathologiques peuvent être envisagés :

- 1) la toux peut être considérée comme un symptôme rhinosinusien associé à la rhinorrhée postérieure
- 2) elle peut exprimer une répercussion de la pathologie nasale sur l'arbre laryngotrachéobronchique ou
- 3) elle peut résulter d'une maladie bronchopulmonaire associée.

C'est apparemment Galien (II<sup>ème</sup> siècle) (Daremberg 1854) qui, le premier, a attiré l'attention sur la relation pouvant exister entre symptômes rhinosinusiens et bronchiques, et jusqu'au XVII<sup>ème</sup> siècle les médecins ont recommandé de purger les voies respiratoires hautes des « humeurs » qui s'y écoulaient en provenance du cerveau (« rhume de cerveau ») pour améliorer la pathologie des voies respiratoires basses. Cette conception physiopathologique fut battue en brèche par les travaux des anatomistes du XVII<sup>ème</sup> siècle qui ne trouvèrent pas de conduit anatomique permettant d'expliquer l'origine cérébrale des sécrétions nasales. Après plusieurs siècles d'oubli, les relations nez-bronches furent remises à l'honneur en 1925 par les hypothèses de Gottlieb (Gottlieb 1925 gC) qui proposait 4 mécanismes par lesquels la pathologie naso-sinusienne pouvait engendrer ou aggraver la pathologie bronchique :

- 1) drainage pharyngé des sécrétions rhinosinusiennes qui déclenche un réflexe tussigène au niveau du larynx ou de la trachée
- 2) rétention dans les cavités sinusiennes de sécrétions inflammatoires ou infectieuses avec production de médiateurs pro-inflammatoires qui sont absorbés, diffusent par voie sanguine ou lymphatique, et vont enflammer la muqueuse bronchique qui est identique à celle des sinus
- 3) respiration buccale secondaire à l'obstruction nasale et irritation du pharynx, du larynx ou de la trachée par de l'air inspiratoire mal conditionné
- 4) existence d'un arc nerveux réflexe liant le nez aux bronches, les bronches pouvant alors réagir de manière réflexe (toux, bronchoconstriction) à un foyer pathologique nasal ou sinusien.

La toux réflexe est déclenchée par l'activation de récepteurs sensitifs. Trois types de récepteurs sont actuellement identifiés : des récepteurs d'irritation localisés au niveau du conduit auditif externe, du larynx, de la trachée et des grosses bronches, des récepteurs des terminaisons muqueuses à fibre C situés au niveau des parois alvéolaires et des petites bronches (ils seraient plutôt inhibiteurs de la toux mais ils peuvent devenir indirectement irritateurs) et des récepteurs d'irritation localisés au niveau du péricarde, de la plèvre et du diaphragme (Widdicombe 1996).

Il ne semble pas exister de récepteurs au niveau du nez et des sinus (Davies et coll. 1989).

Dans ce paragraphe, les maladies rhino-sinuso-bronchiques puis les pathologies rhinosinusiennes au cours desquelles est observée une toux, sont passées en revue.

### **1.1.1. Les maladies rhino-sinuso-bronchiques**

Sous ce terme sont désignées les pathologies connues touchant simultanément les voies respiratoires hautes et basses.

Les associations d'une polypose naso-sinusienne et d'un asthme (Grigoreas et coll. 2002, Rugina et coll. 2002, Jankowski 1997, Settupane et coll. 1977) (gA) ou d'une rhinite allergique et d'un asthme (Bousquet et coll. 2001 gA, Braman et coll. 1987, Ramsdale et coll. 1985) sont bien connues en clinique. Il est devenu classique pour le clinicien d'évoquer l'asthme devant une toux chronique chez tout patient porteur d'une polypose ou d'une rhinite allergique. La toux chronique peut alors être considérée comme un équivalent mineur d'asthme. Dans ce cas, les corticoïdes sont très efficaces (Pavord 2004, Cheriyan et coll. 1994 gB).

D'un point de vue physiopathologique le fait qu'environ 70% des rhinites allergiques et 50% des polyposes ne soient pas associées à un asthme reste inexpliqué. Les situations inverses, un asthme sans rhinite ni polypose, confirment a priori que les pathologies rhinosinusiennes et bronchique sont relativement indépendantes l'une de l'autre, mais qu'elles peuvent s'associer. En cas d'associations des interactions bidirectionnelles ont été observées : ainsi une stimulation allergénique localisée des bronches peut déclencher une inflammation diffuse nasale et bronchique à l'instar d'une stimulation nasale (hypothèse 2 de Gottlieb) (Braunstaal et coll. 2000, Braunstaal et coll. 2001 gA). Il a longuement été débattu en thérapeutique du rôle bénéfique ou néfaste de la chirurgie de la polypose sur l'évolution de l'asthme (Jankowski 2003 gC)). Ce débat mériterait d'être discuté aujourd'hui à la lumière des progrès dans la prise en charge médicale de ces deux pathologies qui semblent parfois répondre indépendamment. L'asthme est stabilisé mais la polypose reste évolutive et invalidante, ou inversement la polypose est contrôlée par un traitement médical ou médico-chirurgical alors que l'asthme reste évolutif. Les études les plus démonstratives de l'interaction nez-bronches portent sur la rhinite allergique : les corticoïdes administrés par voie nasale ont une action préventive sur le développement de l'hyperréactivité bronchique (Reed et coll. 1988, Corren et coll. 1992 gB), et semblent aussi efficaces que s'ils sont administrés par voie bronchique (Aubier et coll. 1992 gB). En somme, même dans ces modèles bien connus de pathologie rhino-sinuso-bronchique inflammatoire, les relations nez-bronches apparaissent complexes et pas simplement binaires : la toux n'est pas seulement l'expression d'une pathologie « descendante » à point de départ ORL.

Le syndrome de Mounier-Kuhn est moins fréquent et moins connu des cliniciens. Il associe une pansinusite chronique oedémato-purulente et une dilatation des bronches (Mounier-Kuhn 1945 gA). Une toux chronique chez un patient présentant une sinusite chronique bilatérale se traduisant à l'endoscopie nasale par des lésions oedémateuses du carrefour ethmoïdal tapissées de sécrétions purulentes doit faire pratiquer un scanner thoracique à la recherche de bronchectasies. La découverte des bronchectasies fait alors le diagnostic et explique la toux. La symptomatologie évolue souvent depuis de nombreuses années, voire depuis l'enfance ou l'adolescence. Trois étiologies principales doivent être recherchées : une mucoviscidose (ayant échappé au dépistage, souvent une forme atypique), un syndrome de dyskinésie ciliaire primitive, un déficit immunitaire. Mais très souvent aucune étiologie n'est retrouvée. Dans ces formes primitives, l'expérience montre que les traitements chirurgicaux de la sinusite semblent de peu d'intérêt et qu'il est préférable de privilégier les traitements médicaux, en particulier la kinésithérapie de drainage, voire la prescription de macrolides au long cours comme dans les syndromes sino-bronchiques (voir infra).

Toute sinusite chronique œdémato-purulente de l'adulte jeune qui tousse, même s'il n'y a pas de bronchectasies, justifie la recherche d'une mucoviscidose (souvent une forme atypique et/ou à révélation tardive) dont le diagnostic ne sera habituellement apporté que par la découverte des mutations connues grâce à la biologie moléculaire, d'un syndrome de dyskinésie ciliaire primitive (entre autre le classique syndrome de Kartagener) dont le diagnostic repose sur l'étude en microscopie électronique des cils de la muqueuse respiratoire et dont le dépistage pourrait reposer sur la mesure du NO nasal et bronchique (Coste et coll. 2004 gA, ATS/ERS Recommendations 2005), et d'un déficit immunitaire (déficit en IgA, déficit en sous-classes d'IgG, déficit commun variable, déficit familial en IgE, syndrome du lymphocyte nu dont les lymphocytes n'expriment pas les antigènes de classe I...) (Sugiyama et coll. 2003).

Le *syndrome sino-bronchique* décrit par Yamanaka (Yamanaka et coll. 1969 gA) associe pansinusite chronique œdémato-purulente et panbronchiolite diffuse. Il se rencontre à tout âge mais semble plus fréquent à maturité (40-50 ans). Il s'observe essentiellement chez les personnes d'origine asiatique. La sinusite chronique est souvent fort ancienne quand elle se « complique » d'une toux chronique très productive. Le scanner thoracique haute résolution retrouve des images micronodulaires diffuses de localisation centrolobulaire, une dilatation des petites bronches et des bronchioles avec épaississement de leur paroi. L'étiologie est inconnue, il n'y a pas, en particulier, de cause infectieuse reconnue mais le traitement par macrolides à faible dose au long cours a démontré son efficacité (rôle immunomodulateur des macrolides) (Sugiyama et coll. 2003). La chirurgie des sinus n'améliore pas l'évolution (Sugiyama et coll. 2003).

Curieusement l'association sinusite chronique – bronchite chronique post-tabagique ne semble pas fréquente dans l'expérience du groupe.

L'atteinte nasosinusienne peut être révélatrice d'une sarcoïdose ou survenir au cours de son évolution. Elle revêt des aspects polymorphes parfois très agressifs et d'évolution sévère (deShazo et coll. 1999). L'existence d'une toux doit faire rechercher une atteinte bronchopulmonaire associée (Sharma et coll. 2001 gA). Il en va de même pour la maladie de Wegener (Gal et coll. 2002), et les autres angéites ou granulomatoses pulmonaires (Frazier et coll. 1998).

Le rhinologiste doit savoir évoquer tous ces diagnostics chez un patient atteint de pathologie rhinosinusienne chronique et qui tousse.

### **1.1.2. Pathologie rhino-sinusienne et toux « réflexe »**

Le terme de toux « réflexe » suppose un arbre bronchopulmonaire sain au terme du bilan pneumologique.

#### *1.1.2.i Le syndrome rhinorrhée postérieure – toux chronique (SRP-TC) (« post-nasal drip syndrom »)*

Selon Irwin et coll. qui a beaucoup étudié cette pathologie outre-atlantique (Irwin et coll. 2002 gB), le syndrome rhinorrhée postérieure–toux chronique peut être évoqué chez les patients :

- qui décrivent « une sensation de quelque chose qui coule dans l'arrière gorge et/ou un besoin fréquent de se racler la gorge »,
- dont l'entourage peut témoigner de l'habitude du patient de se racler la gorge
- dont l'examen du rhino- ou de l'oro-pharynx retrouve des sécrétions muqueuses ou mucopurulentes et/ou un aspect pavimenteux (mamelonné ou parqueté) de la muqueuse. Cependant aucun de ces critères pris isolément ou en association n'a de valeur spécifique ou sensible. En effet, ces manifestations très fréquentes dans la population générale,

même chez les non-tousseurs, peuvent également être observées chez des patients dont la toux relève d'une autre cause.

De plus l'absence de ces critères ne doit pas écarter la possibilité d'une rhinorrhée postérieure « silencieuse » (« *silent post-nasal drip* »). Pour toutes ces raisons le diagnostic du syndrome rhinorrhée postérieure – toux chronique ne peut être retenu que si la toux répond favorablement à un traitement spécifique visant à éliminer la rhinorrhée postérieure chronique. Le bilan paraclinique recommandé par Irwin et coll. devant une rhinorrhée postérieure chronique (Irwin et coll. 1990) se limite à des radiographies standards des sinus et un bilan allergologique. Selon les résultats, ils modulent leur prescription thérapeutique-test (Madison et coll. 2003).

En cas d'images radiographiques en faveur d'une sinusite chronique (hypertrophie muqueuse > 6mm ou niveau liquide), leur prescription comporte des vasoconstricteurs locaux pour 3 à 5 jours, une association anti-H1 de première génération (qui sont donc également anticholinergiques) - décongestionnant (ex : dexbrompheniramine + pseudoéphédrine) pour au moins 3 semaines, et des antibiotiques par voie orale dirigés contre les anaérobies de la cavité buccale et contre *Haemophilus influenzae* pendant trois semaines.

En cas de rhinite non-allergique, le traitement proposé repose sur l'association anti-H1 de première génération – décongestionnant (ex : dexbrompheniramine maléate 6 mg 2 fois par jour + pseudoéphédrine sulfate 120mg, ou azatadine maléate 1 mg deux fois par jour + pseudoéphédrine sulfate 120mg) ; l'utilisation des anti-H1 de première génération est argumentée par leur efficacité dans la rhinorrhée postérieure des rhinites aiguës et extrapolée à la rhinorrhée postérieure des rhinites chroniques. Un relais par trois mois de corticoïdes locaux est ensuite prescrit pour éviter la récurrence. Le rôle thérapeutique potentiel des anticholinergiques locaux (bromure d'ipratropium) est suggéré.

Ces schémas thérapeutiques n'ont pour l'instant été testés que dans des études prospectives de cohortes (Irwin et coll. 1990, Pratter et coll. 1993, Irwin et coll. 1981 gB), avec apparemment des taux de succès très élevés.

### *Commentaires sur le syndrome rhinorrhée postérieure – toux chronique (SRP-TC)*

La rhinorrhée postérieure est un symptôme très fréquent dans la population générale. Ses causes et conséquences sont mal connues car très peu étudiées. Elle s'associe très souvent aux autres symptômes du dysfonctionnement nasal chronique (obstruction, rhinorrhée, troubles de l'odorat, éternuements, douleurs) pour révéler des étiologies aussi variées qu'une polyposse naso-sinusienne, un cancer, une aspergillose sinusienne, etc. Elle peut aussi être un symptôme ou une gêne isolée qui amène le patient à consulter. C'est dans cette dernière situation qu'elle est volontiers associée à un hémorragie chronique ou une toux chronique, chacun des éléments de cette triade pouvant tenir le devant des doléances. Bien qu'il n'y ait pas de publication sur le sujet, la pratique montre qu'il existe un grand nombre de patients qui consultent pour une rhinorrhée postérieure invalidante chez lesquels aucune étiologie précise ne peut être avancée (endoscopie nasale et scanner des sinus normaux) et où des traitements empiriques multiples sont souvent peu ou pas du tout efficaces. Ces données de la pratique contrastent avec la simplicité diagnostique et le taux de succès thérapeutiques publiés dans les travaux d'Irwin et coll.

## **II.1.2. Tumeurs pharyngolaryngées**

En cas d'obstacle pariétal sur les voies aérodigestives supérieures (VADS), comme c'est le cas des tumeurs (bénignes ou malignes), la toux n'est qu'un symptôme secondaire associé soit à une dysphagie, une dysphonie, une dyspnée ou une odyndophagie en fonction de la localisation tumorale. Elle est réactionnelle, par stimulation des récepteurs mécaniques sensitifs à la toux, en rapport avec la perturbation du passage des flux inspiratoire et

expiratoire, même si la lésion n'est pas obstructive, ou en rapport avec une stase salivaire ou alimentaire à l'origine de fausses routes (le volume de la tumeur ou sa situation perturbant la déglutition). Dans les volumineuses tumeurs laryngées, la capacité de tousser peut être très perturbée et provoque un encombrement de la filière potentiellement asphyxiant, les sécrétions laryngotrachéobronchiques ne pouvant être expectorées. Les kystes sous glottiques ou certaines tumeurs pédiculées comme les polypes de l'aryténoïde peuvent s'accompagner d'une toux irritative mécanique, qui peut constituer le principal symptôme. Dans la papillomatose laryngée, la toux doit faire rechercher une localisation trachéale ou bronchique.

### **II.1.3. Laryngites chroniques**

Dans les laryngites chroniques, la dysphonie est le maître symptôme. La toux est typiquement irritative, majorée au cours de la phonation, les lésions stimulant les récepteurs sensitifs laryngés.

Les laryngites peuvent être l'expression d'un reflux pharyngolaryngé sur un reflux gastro-œsophagien ; elles se caractérisent typiquement par la présence de lésions inflammatoires en regard de la partie postérieure du larynx (hyperhémie, granulomes, ulcérations) ou plus fréquemment d'un œdème (Close 2002 gC). La voix peut être enrouée et fatigable, associée fréquemment à un hémage, à une sensation de globus (Nostrant et coll. 2000 gC, Chandra et coll. 2004 gC), alors que la toux est au second plan (Nostrant 2000). Un reflux distal peut être retrouvé (Nostrant et coll. 2000). La prévalence du reflux chez les patients présentant une voix enrouée reste cependant faible, de moins de 10% (Nostrant et coll. 2000). Parmi les patients présentant des signes supra-œsophagiens secondaires à un reflux, Nostrant et coll. rapporte l'existence d'un reflux acide (distal et proximal) dans 2/3 des cas, et la présence d'un reflux distal en pHmétrie de 24 heures dans 80% des cas (Nostrant et coll. 2000 gC). Des complications sévères à type de sténoses laryngées (Little et coll. 1985 gC, Chandra et coll. 2004 gC) ou de cancers du larynx chez les non fumeurs (Morrison 1988 gC, Chandra et coll. 2004 gC) ont aussi été décrites. La sensibilité au traitement antireflux est parfois proposée comme un argument en faveur d'une complication du reflux en cas de disparition des troubles, mais la laryngite constitue une saffection où le traitement semble être peu efficace ou non démontré comme efficace (Vaezi et coll. 2005 gB).

Les infections laryngées spécifiques responsables d'une toux chronique sont d'origine tuberculeuse ou mycotique (candidose, histoplasmosse...). En cas de candidose extensive, un SIDA sous-jacent doit être recherché.

### **II.1.4. Fausses-routes et troubles du carrefour aérodigestif**

Dans les troubles du carrefour, la toux traduit un réflexe de défense laryngotrachéal, pour éliminer un corps étranger stimulant les récepteurs mécaniques à la toux. Elle est facilement objectivée en fibroscopie de déglutition, déclenchée par les fausses routes primaires, secondaires ou synchrones au réflexe de la déglutition. Elle est le symptôme d'un encombrement bronchique, la toux ayant pour but d'évacuer les sécrétions trachéobronchiques. L'absence de toux, lorsque les fausses routes sont objectivées, signe un trouble de la sensibilité laryngée ou un épuisement du patient : ces fausses routes silencieuses sont graves, car méconnues.

Dans ces affections du carrefour, la toux se caractérise par sa survenue au cours des repas, mais peut aussi apparaître lors des déglutitions salivaires, la salive étant le stimulus. Elle est associée aux fausses routes, qui s'accompagnent ou non de passages transglottiques. Elle peut être simplement irritative ou productive, avec émission d'aliments, de salive ou de sécrétions verdâtres plus ou moins fétides en cas de surinfection bronchique ou de pneumopathie de déglutition. La toux est productive, avec des sécrétions purulentes dans les

cas de surinfections, dont les caractéristiques sont identiques à la toux rencontrée dans les étiologies infectieuses bronchopulmonaires.

Les étiologies des troubles du carrefour sont nombreuses, d'origine musculaire (myopathies, myosites) (Willig et coll. 1994 gC), neurogène (atteinte périphérique, nucléaire ou supranucléaire des voies impliquées dans la déglutition ; AVC, paralysie du X ou du nerf récurrent, neuropathies dégénératives) (Lacau Saint Guily et coll. 1994, Périé et coll. 1997, Périé et coll. 1998<sup>a</sup>, Périé et coll. 1999<sup>a</sup>, Périé et coll. 2003 gC) ou neuromusculaire (myasthénie). Ces troubles peuvent parfois être liés au vieillissement (dysfonctionnement du SSO dans l'achalasia du SSO et les diverticules de Zenker, troubles orobuccaux perturbant le réflexe de toux) ou liés à des séquelles de traitement (chirurgie du carrefour, séquelles de radiothérapie).

Dans les troubles du carrefour, la toux s'accompagne habituellement d'une dysphagie haute, traduisant une atteinte des premiers temps de la déglutition (temps orobuccal et temps réflexe pharyngo-laryngo-œsophagien). Cette dysphagie se caractérise par l'existence de blocages alimentaires pouvant provoquer des épisodes asphyxiques, d'efforts nombreux pour déglutir, de fausses routes, d'un allongement de la durée des repas, conduisant à une perte pondérale plus ou moins rapide. Elle concerne les aliments solides, et/ou liquides voire même les déglutitions salivaires. Les fausses routes, correspondant au passage de salive ou d'aliments dans les voies aériennes, sont primaires (survenant avant le temps réflexe de la déglutition), synchrones au temps réflexe ou secondaires (après le temps réflexe). Cette dysphagie peut s'accompagner d'une dysphonie, d'une dysarthrie, d'une rhinolalie, d'une dyspnée et s'associer à d'autres signes accompagnant l'affection neurogène, myogène ou neuromusculaire. La voix des patients est souvent humide, traduisant la stase salivaire ou alimentaire dans le pharyngolarynx. Dans certaines myopathies, il existe d'autres symptômes : la dystrophie myotonique de Steinert s'accompagne volontiers de troubles plus marqués en début des repas et lors de la prise d'aliments froids. Au contraire, la myasthénie se caractérise par une dysphagie ou une dysphonie majorées lors d'efforts et en fin de journée. Dans les cas de paralysie du nerf récurrent ou du X, la toux accompagne les fausses routes. La toux s'accompagne typiquement de régurgitations d'aliments non digérés, de ruminations, de bruits hydro-aériques et d'une dysphagie faite de blocages alimentaires en cas de diverticule de Zenker (Dodds et coll. 1990 gC, Périé et coll. 1998<sup>b</sup> gC, Périé et coll. 1998<sup>c</sup> gC). Dans l'achalasia du SSO, le tableau associe typiquement, chez un sujet d'âge très avancé, une dysphagie initialement aux solides, des blocages alimentaires aux solides et des fausses routes.

Dans les cas d'hyper-réactivités laryngées, la toux s'associe souvent à une symptomatologie faite d'une dysphonie ou d'une dyspnée. Elle est typiquement irritative, non productive, et traduit fréquemment un abaissement du seuil physiologique du réflexe de fermeture laryngée (Altman et coll. 2002 gC) ou une excitation excessive de ce réflexe provoquée par un stimulus dont la nature est variée : stimulation mécanique ou chimique des récepteurs sensitifs à la toux (reflux gastro-œsophagien, gaz ou fumées), stimulation liée à une hyperactivité bronchique ou stimulation centrale. Elle se rencontre au cours des spasmes, des ictus laryngés (où la toux peut inaugurer la crise, voire la provoquer) et de certaines dystonies laryngées, en particulier dans les mouvements paradoxaux des cordes vocales (Altman et coll. 2002 gC, Auliac et coll. 2002 gC, Murry et coll. 2004 gC), qu'elles soient primitives ou secondaires comme c'est le cas de syndromes extrapyramidaux, dans un contexte post-coqueluche ou encore en présence de syncinésies laryngées.

Un contexte psychologique particulier est souvent associé dans le syndrome du larynx irritable où l'on peut observer par intermittence des spasmes laryngés et des mouvements anormaux des cordes vocales, responsables d'un stridor, de sensations d'asphyxie, d'une dysphonie, d'une dysphagie et d'une toux chronique facilement exacerbés par des facteurs irritatifs externes ou des exercices (Auliac et coll. 2002 gC, Altman et coll. 2002 gC). La prédominance féminine est marquée.

### **II.1.5. Séquelles des intubations trachéales et des trachéotomies**

Les complications des intubations laryngotrachéales et des trachéotomies résultent d'un traumatisme des muqueuses qui dénude les surfaces cartilagineuses (Laccourreye 1998 gC). Ces lésions peuvent ainsi provoquer une toux, qu'elles soient évolutives inflammatoires (granulomes....) ou séquellaires (à type de sténose). Dans ce contexte, l'existence d'une toux provoquée lors de la déglutition alimentaire ou salivaire et de pneumopathies, en l'absence de fausse route, font suspecter l'existence d'une fistule œsotrachéale (qui peut passer inaperçue pendant un certain temps après le séjour en réanimation).

### **II.1.6. Compression extrinsèques des voies aériennes**

Les goîtres peuvent, par l'importance de leur volume, entraîner une compression de l'axe trachéal. Ils sont cependant souvent asymptomatiques, l'augmentation du goitre étant progressive. La compression des anneaux trachéaux entraîne une trachéomalacie, voire une obstruction de la trachée, avec dyspnée inspiratoire ou mixte, en fonction du niveau de l'atteinte. La toux est alors irritative, provoquée par l'irritation de la paroi trachéale, ou réactionnelle à une obstruction trachéale importante majorée lors d'efforts respiratoires. Une dysphagie est souvent associée. De plus, la compression d'un nerf récurrent par le goitre peut entraîner un défaut d'occlusion glottique responsable d'une dysphonie et de fausses routes aux liquides à l'origine d'une toux.

La toux provoquée par la présence d'adénopathies médiastinales compressives peut aussi être révélatrice d'une pathologie tumorale, en particulier d'une maladie de Hodgkin (Akers et coll. 1992 gC).

La compression de l'axe trachéo-œsophagien par une artère sous clavière droite aberrante (artère lusoria naturae) peut aussi entraîner une toux chronique (Bisognano et coll. 1997 gC).

### **II.1.7. Pathologie du conduit auditif externe**

Les anastomoses des fibres sensorielles du VII-bis et du X expliquent qu'une irritation du CAE puisse déclencher un réflexe de toux. Dans certains cas, la pathologie du CAE peut se révéler par une toux chronique : otite externe, eczéma, otorrhée, corps étranger (Feldman 1993 gC, Jegoux 2002 gC).

### **II.1.8. Autres causes plus rares**

#### **1.8.1. Malformations et anomalies pariétales**

Certaines malformations de l'axe laryngotrachéal peuvent être à l'origine d'une toux du fait d'une irritation pariétale mécanique de la muqueuse pharyngolaryngée ou trachéale, stimulant les récepteurs à la toux : hypertrophie amygdalienne (Birring et coll. 2004 gC), luvette longue (Miller 1993 gC), thyroïde linguale (Oppenheimer 2001 gC), diverticule trachéal (Infante 1994 gC)... Ces anomalies ne doivent pas être retenues d'emblée comme facteur étiologique d'une toux chronique. Mais la littérature fait état de régression de la toux après le traitement de certaines de ces causes.

#### **1.8.2. Séquelles**

La chirurgie des VADS, en particulier les chirurgies partielles pharyngolaryngées sont source d'une perturbation des fonctions de déglutition et respiratoire, avec des fausses routes à l'origine d'une toux.

De même, la toux dans les traumatismes de l'axe laryngo-trachéal peut être présente du fait des lésions pariétales. Il est aussi décrit une symptomatologie de toux chronique irritative provoquée par des sutures bronchiques (Mitchell 1992 gC).

### **1.8.3. Dysfonctionnement des cordes vocales**

Il semble exister une parenté pathologique entre certaines toux chroniques et les adductions paradoxales des cordes vocales, spasmes laryngés. Les mouvements paradoxaux des cordes vocales en adduction provoquent un stridor voire une détresse respiratoire toujours résolutive. La terminologie de cette pathologie n'est pas univoque, témoignant de la mauvaise compréhension des phénomènes qui la supportent : spasmes laryngés, dyskinésie laryngée, pseudo-asthme, larynx irritable, dysfonction des cordes vocales. (Auliac et coll. 2002, Altman et coll. 2002)

## **II.2. CONTEXTE BRONCHOPULMONAIRE**

La trachée et les grosses bronches, la plèvre et le diaphragme possèdent de nombreux récepteurs d'irritation et constituent des voies afférentes de l'arc réflexe provoquant la toux. Cette voie afférente est représentée par le nerf phrénique, les nerfs intercostaux et tous les rameaux nerveux des muscles respiratoires accessoires (abdominaux, lombaires). Le point important tient à la grande richesse des terminaisons nerveuses sensibles dans les voies aériennes supérieures, les bronches et la plèvre qui contraste avec la pauvreté des informations nociceptives en provenance du tissu pulmonaire lui-même. Une inflammation discrète du pharyngo-larynx est tussigène ; une volumineuse tumeur parenchymateuse respectant plèvre et médiastin ne l'est pas.

### **II.2.1. Asthme**

L'asthme est une maladie très fréquente qui touche plus de 3 millions de Français. Chez les asthmatiques, la toux est elle-même un symptôme très fréquent. Lorsqu'elle est au premier plan, voire isolée (Corrao 1979, Geler 1979, Yahay 1982, Frans 1991, O'connell 1991, Johnson 1991) la rattacher à son origine asthmatique peut être difficile en dehors de l'application systématique d'arbres décisionnels validés. Dans les séries appliquant ces arbres décisionnels chez les patients souffrant de toux chronique, la fréquence des toux équivalent d'asthme est de 15 % (Marchesani 1998, Ryttila 2002), 25% (Irwin 1990, Carney 1997), 30 % (Pratter 1993), 35% (McGarvey 1998, Thiadens 1998), voire 58% 1999).

L'asthme résulte avant tout d'une inflammation bronchique. Cette inflammation qui touche également la muqueuse nasale dans plus de 80 % des cas implique prioritairement les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles et les médiateurs qu'ils secrètent. Elle est associée à une hyper-réactivité bronchique en réponse à de nombreux stimuli. Il en résulte une obstruction bronchique intermittente, diffuse, multifactorielle (inflammation, bronchospasme, hypersécrétion) source de dyspnée. La toux quant à elle résulte de l'inflammation et de l'hypersécrétion qu'elles soient d'origine bronchique et/ou nasale associée. De nombreux facteurs environnementaux [expositions allergéniques, pollution (Aubier 2000), tabagisme (Thomson 2004)], infectieux (infection virale ou à bactérie intracellulaire des voies aériennes) (Gern 2000), psychologiques ou psychiatriques (Tenbrinke 2001) voire hormonaux (Prudhomme 1999) peuvent moduler l'inflammation et être à l'origine d'exacerbations. Le rôle du reflux gastro-œsophagien est controversé. Plus fréquent chez les asthmatiques que dans la population générale, il serait susceptible d'aggraver l'hyper-réactivité bronchique non spécifique (HRBNS), de créer un réflexe vagal au départ du bas œsophage ou de provoquer des inhalations de liquide gastrique «a minima».

L'origine asthmatique d'une toux chronique peut être cliniquement suspectée dans trois circonstances :

- 1) le patient appartient à une famille asthmatique (Holgate 1999, Thomas 2000) ;
- 2) la toux se révèle non isolée après un interrogatoire et un examen physique approfondis. Elle s'accompagne de fait, de manière continue ou intermittente, de dyspnée, d'oppression thoracique, de sibilants (respiration sifflante) voire d'expectoration (Buca 1995, Thiadens 1998, Sistek 2001) ;
- 3) la toux, diurne et nocturne, est variable et réversible au cours de l'année et surtout, survient dans des conditions stéréotypées répondant à la règle des 3 unités, de temps et/ou de lieu et/ou de circonstance déclenchante.

Ainsi la toux peut être déclenchée, à une saison donnée et/ou dans un lieu donné par : une exposition à des pneumallergènes (Rosenstreich 1997, De Blay 2000), des trophallergènes (Venables 1997) ou des allergènes professionnels ; l'inhalation d'aérocontaminants agissant par mécanisme irritatif ou pharmacologique ; la réalisation d'un effort ou d'une hyperventilation notamment par temps froid.

L'origine asthmatique d'une toux chronique ne peut être affirmée que sur la démonstration d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) et de sa réversibilité.

C'est facile lorsque la mesure du débit de pointe [effectuée par le médecin à son cabinet ou par le patient à son domicile ou sur son lieu de travail] ou la spirométrie [effectuée par le pneumologue à son cabinet ou par le laboratoire d'épreuves fonctionnelles respiratoires] sont réalisées en période symptomatique. Ils objectivent alors un TVO et, si l'on administre un bronchodilatateur inhalé ce TVO est réversible d'au moins 20 % pour le débit de pointe ou d'au moins 12 à 15 % pour le VEMS (% calculé par rapport aux valeurs théoriques de base fournies par des abaques). Dans ces cas, l'existence d'un TVO réversible affirme le diagnostic d'asthme. C'est plus difficile lorsque la mesure du débit de pointe ou la spirométrie sont réalisées en période asymptomatique. Les résultats peuvent être strictement normaux. Il faut alors réaliser un test de provocation, à la métacholine par exemple, pour mettre en évidence une HRBNS. Un résultat positif a une valeur prédictive positive modeste, de l'ordre de 50 à 60 %, une telle HRBNS pouvant s'observer dans d'autres pathologies : rhinite allergique, suites immédiates d'infection virale des voies aériennes, dilatation des bronches ... (Pratter 1984, Britton 1998, Buca 1995). À l'inverse, un résultat négatif a une valeur prédictive négative très forte (proche de 100 %). Ainsi, un résultat négatif exclut pratiquement le diagnostic d'asthme (Irwin 1990). À l'inverse, un résultat positif laisse planer le doute. Le mieux est alors de demander au patient d'autosurveiller quotidiennement son débit de pointe sur une période donnée pour saisir d'éventuelles baisses si la toux réapparaît, et de lui prescrire de manière anticipée un bronchodilatateur inhalé pour qu'il puisse tester sur le vif l'efficacité de son auto administration.

Tout comme la dyspnée, la toux de l'asthmatique répond en moins d'un mois au traitement de fond comportant toujours des corticoïdes inhalés et, si nécessaire des bronchodilatateurs  $\beta$ 2-agonistes de longue durée d'action également inhalés (Irwin 1990). Dans certains cas, la régression de la toux peut n'être que partielle, le jour notamment (Hsu 1994). Il faut alors s'assurer que le patient n'est pas soumis à des expositions allergéniques persistantes. Dans des cas exceptionnels, la toux peut persister et ne céder qu'à un traitement d'attaque par fortes doses de corticoïdes oraux (Millar 1998). La personne doit alors être adressée impérativement au pneumologue ; ici plus qu'ailleurs, il faut savoir remettre en cause le diagnostic de « toux-équivalent d'asthme » et ne pas s'engager à la légère dans des cures régulières de corticoïdes oraux à fortes doses.

## **II.2.2. Tabagisme – Bronchite chronique – Bronchopneumopathie chronique obstructive – Cancer du poumon**

Le tabagisme actif, et à un moindre degré passif, est le premier pourvoyeur de toux chronique en France et dans le monde. Chez le fumeur, la toux chronique peut traduire une bronchite chronique ou des infections itératives des voies aériennes supérieures (Trosini-Desert V 2004). Elle peut révéler une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Elle peut enfin révéler un cancer du poumon ou de l'oropharynx, voire une insuffisance coronarienne source d'insuffisance ventriculaire gauche.

### **2.2.1. Épidémiologie du tabagisme**

Depuis une vingtaine d'années, la proportion de fumeurs dans la population française adulte s'est stabilisée autour d'un tiers. En 1999, en France, 36,6 % d'hommes et 29,9 % de femmes fumaient (Guilbert et coll. 2001). À la suite de récentes mesures gouvernementales, on observe une baisse sensible de la proportion de fumeurs des 2 sexes.

### **2.2.2. Épidémiologie : tabagisme et toux chronique**

La toux chronique s'observe fréquemment chez les fumeurs (Lebowitz 1977<sup>a</sup>). Lorsqu'elle est productive sur au moins 3 mois, pendant 2 ou plus de 2 années consécutives, elle définit la bronchite chronique (Wilson 1997).

Dans une récente étude de Brown et coll. menée en Ecosse et portant sur 10 350 personnes âgées de 40 à 59 ans, la proportion de tousseurs chroniques était de 32,3 % chez les hommes fumeurs (vs 6,6 % chez les non fumeurs) et de 24,6 % chez les femmes fumeuses (vs 5,2 % chez les non fumeuses) (Brown 1991). Une incidence similaire de 29 % était retrouvée chez les fumeurs de la cohorte polonaise et américaine de Krzyzanowski et al (Krzyzanowski 1993). Dans la cohorte de Brown et al il existait chez les fumeurs une relation dose-effet entre consommation tabagique réelle (appréciée sur le taux sérique de cotinine) et incidence de la toux chronique : le risque relatif de toux chronique du fumeur vs non fumeur variant de 3,9 à 9 selon le taux de cotinine. Il existait également chez les fumeurs une relation entre sexe et incidence de toux chronique, indépendamment de la consommation tabagique : risque relatif de toux chronique du fumeur vs non fumeur variant de 3,5 chez les hommes à 3,9 chez les femmes à faible consommation et de 7,5 chez les hommes à 9 chez les femmes à forte consommation (Brown 1991).

Sur le plan physiopathologique, la toux du bronchitique chronique semble bien résulter de l'inflammation bronchique, de l'hypersécrétion de mucus et du dysfonctionnement de l'escalator muco-ciliaire (Wilson 1997).

L'arrêt du tabagisme s'accompagne d'une diminution de la toux chronique après une possible majoration pendant les deux premières semaines. Au sein d'une cohorte de fumeurs suivis pendant plusieurs années, la prévalence et l'incidence de la toux chronique diminuaient de plus de 50 % chez les personnes qui s'arrêtaient de fumer comparées à celles qui continuaient de fumer (Krzyzanowski 1993). Cette diminution était moins marquée chez les personnes ayant commencé à fumer très jeunes et/ou fumant un nombre élevé de cigarettes au moment de l'arrêt (Brown 1991, Krzyzanowski 1993).

Chez les ex-fumeurs, l'incidence de la toux est fonction de la consommation tabagique antérieure et de la durée d'arrêt du tabagisme. Elle reste supérieure à celle des non-fumeurs (Brown 1991) pouvant atteindre 12 % dans certaines cohortes (Krzyzanowski 1993).

### **2.2.3. Épidémiologie : tabagisme et BPCO**

La BPCO est définie par un trouble ventilatoire obstructif, [en pratique le rapport de Tiffeneau entre le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité vitale (CV) abaissé à

<70%] non ou incomplètement réversible. Sa sévérité s'évalue sur l'abaissement du VEMS : BPCO peu sévère (VEMS  $\geq$ 80 % de sa valeur théorique), BPCO moyennement sévère (VEMS entre 50 % et 80 %), BPCO sévère (VEMS entre 30 % et 50 %), BPCO très sévère (VEMS <30 %) (NHLBI 2003, SPLF 2003)

La prévalence de la BPCO dans les pays industrialisés est évaluée entre 5 et 10 % (Pena 2000). En 1999, en France, 10 500 patients sont décédés d'une BPCO attribuée au tabac (Hill 2003).

Le tabagisme est le principal facteur de risque de BPCO (Fletcher 1973). 85 à 90 % des BPCO sont attribuables au tabac. La chute annuelle du VEMS varie entre 45 à 90 ml/an chez les fumeurs (Fletcher 1973, Camilli 1987) contre 25 ml/an chez les non fumeurs. Pour certains, une expectoration chronique serait associée à un risque accru de BPCO après ajustement sur le tabagisme (Davis 1989). Pour d'autres il n'y aurait pas de lien indépendant entre bronchite chronique et survenue ultérieure de BPCO (Vestbo 2002).

Néanmoins, tous les fumeurs ne font pas une BPCO. 15 à 20 % seulement d'entre eux développent une BPCO. Ce pourcentage augmente avec l'âge : près de 50 % des personnes âgées de plus de 65 ans et qui continuent à fumer sont atteintes de BPCO. Ces données illustrent de fait une très importante variabilité inter-individuelle de la susceptibilité au tabac.

Par rapport à la bronchite chronique, la BPCO, s'individualise cliniquement par l'apparition d'une dyspnée d'effort à un stade déjà évolué, et fonctionnellement par l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif présent à tous les stades par définition. Ceci justifie la règle d'effectuer une spirométrie (courbe débit-volume) chez tout tabagique chronique souffrant de toux chronique.

Sur le plan physiopathologique, les lésions élémentaires de la BPCO sont : une augmentation du nombre de cellules muco-sécrétantes au niveau de la muqueuse, associée à une occlusion de la lumière bronchique par des mucosités ; un infiltrat inflammatoire de toute la paroi bronchique caractérisée par l'accumulation prédominante de macrophages et de lymphocytes T CD3 exprimant des marqueurs d'activation ; une augmentation des molécules d'adhésion au niveau des cellules endothéliales (Ollenrenshaw 1992, Saetta 1993, Di Stefano et coll. 1994).

A l'arrêt du tabagisme, la toux chronique peut persister. Le fait que le sevrage tabagique soit motivé par la perception d'une maladie (BPCO) par le patient est d'ailleurs un facteur de risque indépendant de persistance des symptômes (Krzyzanowski 1993). Les études histologiques bronchiques entreprises en cas de persistance de la toux et de l'expectoration chronique à distance du sevrage tabagique ont bien objectivé la co-persistance de l'inflammation bronchique suggérant son autonomisation et soulignant son rôle à l'origine de la toux (Turato 1995).

#### **2.2.4. Épidémiologie : toux et cancer bronchique**

En France, le cancer du poumon occupe, en terme d'incidence, le 2ème rang des cancers chez l'homme et le 4ème rang des cancers chez la femme. 28 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année ; 27 000 français en décèdent chaque année (Cherie-Challine 2003 ; Bercelli 2003).

Le tabac est le facteur de risque majeur de cancer du poumon. Il existe une relation directe entre consommation de tabac et survenue de cancer bronchique avec des odd-ratios allant de 9,1 à 12,8 chez l'homme et de 2,4 à 4,3 chez la femme (Wynder 1950, Doll et coll. 1952). 91 % des cancers bronchiques de l'homme et 57 % des cancers bronchiques de la femme sont attribuables au tabac (Simonato 2001). Chez les fumeurs, l'importance de la consommation quotidienne tabagique et la durée du tabagisme sont des facteurs de risque de

cancer du poumon. Il en va de même de l'existence d'une toux chronique (RR = 3 versus les fumeurs asymptomatiques) et de l'existence, le degré et l'évolutivité d'un TVO (RR = 2 si TVO majeur versus absence de TVO) (Islam 1994). A noter que la toux chronique avait déjà été identifiée comme facteur de risque indépendant de cancer bronchique chez le fumeur par Rimington et al (Rimington 1971) et Boucot et al (Boucot 1977).

Au moment du diagnostic de cancer bronchique, une toux est présente dans 45 à 75 % des cas. Elle est souvent associée à d'autres symptômes respiratoires puisqu'au moment du diagnostic, une dyspnée est également présente dans 40 à 60 % des cas, de même que des douleurs thoraciques dans 30 à 45 % des cas et qu'une hémoptysie dans 25 à 35 % des cas (Brechot 2005).

Au cours du cancer bronchique, la toux peut résulter de processus divers : inflammation bronchique pré-existante, irritation locale.

L'arrêt du tabagisme diminue le risque de cancer bronchique. Cet arrêt est d'autant plus bénéfique qu'il s'opère précocement.

### **2.2.5. La toux du tabagique : approche pratique**

En France, le nombre de fumeurs est de 15 à 20 millions. Parmi eux, 4 à 7 millions sont des tousseurs chroniques. Pour le clinicien confronté à un de ces fumeurs-tousseurs, la démarche est triple :

- Le convaincre d'entreprendre un sevrage tabagique encadré qui reste la meilleure méthode thérapeutique de sa toux.
- Ne pas méconnaître une éventuelle BPCO présente chez 2 à 4 millions des fumeurs ; c'est facile, dès lors que le clinicien a le réflexe de demander des épreuves fonctionnelles respiratoires chez tout fumeur-tousseur chronique.
- Ne pas méconnaître un des 28 000 nouveaux cas annuels de cancer bronchique même s'ils ne représentent qu'un pourcentage très faible des fumeurs-tousseurs et sont rarement détectés chez les tousseurs chroniques tout venant avec radiographie thoracique normale. Ici le rôle du clinicien est prépondérant car si chez les tousseurs chroniques le cancer bronchique est rare (<2 % des cas), la toux est fréquente chez les patients atteints de cancer bronchique (70 à 90 % des cas) (Brashers 2000).

Lorsque la toux est récemment apparue ou s'est récemment modifiée chez un fumeur, la radiographie thoracique s'impose dans tous les cas.

Lorsque la radiographie thoracique est normale, la décision d'aller plus loin (scanner thoracique, fibroscopie bronchique) est d'autant plus rapide qu'existent un ou plusieurs facteurs de risque : antécédents de cancer des voies aériennes, intensité et durée du tabagisme ; présence de symptômes associés : hémoptysie, dysphagie, dysphonie, dyspnée, douleur thoracique ; présence de signes associés : wheezing, stridor, amaigrissement, céphalées, douleurs osseuses, adénopathies cervicales, syndrome paranéoplasique.

En cas d'hémoptysie associée, une fibroscopie bronchique s'impose dans tous les cas puisque dans une étude, 6 % des patients avec hémoptysie révélant un cancer bronchique avaient une radiographie thoracique normale (Colice 1997).

## **II.2.3. Autres aérocontaminants – Bronchite chronique – Bronchopneumopathie chronique obstructive**

La grande majorité des BC et BPCO sont attribuées au tabac. Néanmoins, 2 enquêtes italiennes récentes ont montré que si la prévalence de la BC était de 11,8 % chez les hommes et de 12 % chez les femmes, 30 % des bronchitiques chroniques ne fumaient pas (Cerveri

2003). Dans cette enquête, menée par questionnaire, il est possible que nombre de ces tousseurs chroniques (non tabagiques) soient atteints de rhinosinusite chronique, d'asthme ou de reflux gastro-œsophagien. Il est aussi très probable que les expositions professionnelles et d'autres aéro-contaminants soient impliqués.

### **2.3.1. Expositions professionnelles.**

#### **Toux chronique – Bronchite chronique – BPCO**

Certaines professions exposent à l'inhalation de poussières ou de combinaisons de poussières, de gaz ou de fumées toxiques (Lebowitz 1977<sup>b</sup>, Viegi 1991<sup>b</sup>). Il s'agit essentiellement des professions récemment listées par MUIR et al (Muir et coll. 1999).

- mineurs (charbon, or, potasse)
- ouvriers des ciments
- soudeurs
- ouvriers sidérurgistes et métallurgistes (fondeurs)
- ouvriers exposés aux isocyanates (fabrication des produits polyuréthane, noyauteurs)
- ouvriers exposés au brouillard d'huile minérale
- travailleurs du textile (byssinose)
- autres professions (exposition au cadmium, aux poussières de bois, pompiers, employés d'usine de pâte à papier)
- employés des expositions agricoles (élevages laitiers, éleveurs de porcs, exposition aux poussières de céréales)
- coiffeurs
- boulangers

La part de l'exposition professionnelle dans l'apparition d'une BC ou d'une BPCO est souvent difficile à évaluer compte tenu de la multiplicité des facteurs confondants et de la complexité des expositions respiratoires. Récemment, néanmoins, des études longitudinales menées chez les ouvriers céréaliers (Tabona 1984) et des employés d'élevages laitiers (Dalphin 1984) ont bien relié l'exposition à des poussières professionnelles à une augmentation de prévalence de la toux chronique et de l'expectoration d'une part et à une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires d'autre part. Dans ces situations à risque, il est maintenant démontré que le tabagisme conjoint est susceptible de favoriser l'apparition et d'accélérer la progression des troubles (Higgins 1968, Kauffman 1979).

Les aérocontaminants pourraient exercer leur effet délétère par un mécanisme direct avec hypersécrétion bronchique (rôle des polynucléaires neutrophiles ?) et/ou par un mécanisme indirect (réaction immunologique ?).

Pour certaines expositions (poussières de céréales, poussières végétales), une relation dose/effet a été démontrée entre la concentration en poussières et la vitesse de décroissance du VEMS (Enarson et coll. 1985). Dans d'autres cas, la grande fréquence avec laquelle une hyper-réactivité bronchique est retrouvée (Minette 1978) fait évoquer un terrain prédisposé.

La symptomatologie est variable. Elle est parfois évocatrice par sa périodicité comme dans le cas de la byssinose (inhalation de fibres textiles végétales au cours du traitement industriel du coton, du lin et du chanvre) : les premiers symptômes surviennent en moyenne 10 à 15 ans après le début de l'exposition, mais toux et dyspnée sont observées sur le lieu de travail, préférentiellement à la reprise du travail après une période ou une journée de repos.

Dans d'autres cas, elle est beaucoup plus banale comme dans l'étude cas-témoins menée chez les employés d'élevages laitiers (Dalphin 1984, Dalphin 1998). Seule la comparaison avec des sujets contrôles a démontré, après ajustement pour l'âge, le sexe et le tabac, une prévalence plus élevée de toux matinale (OR=5) d'expectoration matinale (OR=11,3) et de bronchite chronique (OR=11,8) chez les employés et un déclin annuel plus prononcé du

VEMS chez ceux âgés de plus de 45 ans. On peut en rapprocher les toux associées à la climatisation ou à la pollution intérieure (*sick building illness*).

Les conséquences de la reconnaissance de l'origine professionnelle d'une toux chronique est évidente : pratique d'EFR, réduction de l'exposition, port de masque, et, en cas de risque persistant de BPCO, changement de poste de travail voire de travail (Philip 1997).

### **2.3.2. Pollution – Toux chronique – Bronchite chronique – BPCO**

Comme pour les expositions professionnelles, on retrouve tant pour la pollution atmosphérique que pour la pollution domestique le rôle néfaste de gaz, de vapeurs, de particules solides ou liquides (Schenker 1993, Durieux 1989).

Les principaux polluants primaires sont les oxydes de soufre (SO<sub>2</sub>) les oxydes d'azote (NO, NO<sub>2</sub>) le monoxyde de carbone (CO), les hydrocarbures, les métaux lourds et après modification dans l'atmosphère, l'Ozone. Leurs sources sont la pollution atmosphérique (pollution naturelle mais surtout d'origine humaine, plus concentrée et plus proche des habitations, découlant des moyens de transport et de chauffage, de l'activité agricole et de l'activité industrielle) et la pollution domestique (moyens de chauffage, manipulation de produits toxiques, tabagisme passif).

La toxicité des principaux polluants dépend de leur région de déposition dans les voies aériennes, de leur concentration et autres de leurs propriétés (propriétés de surface, solubilité dans les fluides biologiques, formes cristallographiques pour les minéraux). Leur inhalation chronique peut s'accompagner d'une augmentation du réflexe de la toux à la capsaïcine comme démontré avec les irritants acides chez les travailleurs du verre (Gordon et coll. 1997, Gordon et coll. 1998).

Le rôle de la pollution atmosphérique est de plus en plus certain bien que la mise en évidence d'une relation de cause à effet soit souvent délicate, surtout si l'on prend en compte le rôle surajouté du tabagisme actif et passif (Peters 1999). Deux études récentes ont bien illustré ce rôle.

Concernant la pollution domestique Viegi et al, (Viegi 1991<sup>c</sup>) ont bien démontré en Europe les relations existant entre utilisation de gaz en bonbonnes et toux (RR : 1,66), entre utilisation de poêles de chauffage et toux productive (BC) (RR : 1,44) et enfin entre utilisation de gaz en bonbonnes et de poêles de chauffage et baisse accélérée du VEMS (RR : 1,81).

Concernant la pollution domestique, Xu et al (Xu 1986, Xu 1991, Xu 1993) ont également démontré en Chine les relations existant entre utilisation de poêle à charbon et, toux chronique (OR=1,8), toux productive (BC) (OR=2,2) et réduction de la CVF et du VEMS. Plus, dans une de ces études, ils ont montré qu'indépendamment de la pollution domestique, il existait une relation entre concentration atmosphérique en particules et toux chronique (OR=2), toux productive (BC) (OR=1,6) et BPCO (Xu 1993).

## **II.2.4. Conduites addictives : toxicomanie...**

La recherche d'une toxicomanie surtout avec le cannabis est indispensable. L'entourage du patient a souvent remarqué l'apparition et la chronicisation de la toux chez les fumeurs de cannabis qui sont aussi des fumeurs de tabac.

Les complications respiratoires liées à l'usage de stimulants (cocaïne, crack, amphétamine) ou de cannabis (marijuana, haschich) sont fréquentes et diverses, aiguës ou chroniques (Mayaud et coll. 2001<sup>a</sup>).

Une toux chronique s'observe essentiellement au cours de l'inhalation chronique de cannabis.

Ceci a bien été mis en évidence par Tashkin D et al qui ont étudié 4 groupes de personnes :

- groupe 1 consommatrices de tabac et de marijuana ;
- groupe 2 consommatrices exclusives de marijuana ;
- groupe 3 consommatrices exclusives de tabac ;
- groupe 4 contrôles.

Dans le groupe 2 (personnes consommant au moins 10 joints/semaine depuis au moins 5 ans), ils observaient une toux chronique chez 18,4 %, une expectoration chronique chez 19,7 %, une exacerbation de bronchite chronique dans les 3 dernières années chez 13,4 % des personnes. Dans ce même groupe, ils notaient la perception de sifflements ; l'augmentation des résistances et la diminution de conductance des voies aériennes (Tashkin et coll. 1987) ; une hyperhémie bronchique en endoscopie ; une métaplasie cubique, une hyperplasie des cellules basales et muco-sécrétantes, et une désorganisation cellulaire au niveau de la muqueuse bronchique. (Gong et coll. 1987).

Sur le plan physiopathologique une relation est donc établie entre l'inhalation chronique de substances irritantes et des lésions des voies aériennes, avec le cannabis (9-tétrahydrocannabinol ou THC) comme avec le tabac. La différence des anomalies fonctionnelles respiratoires constatées au cours de ces 2 toxicomanies résulterait de différences entre les irritants d'une part, et le site de leur déposition préférentielle d'autre part :

- grosses bronches pour le cannabis
- petites bronches pour le tabac (Gong et coll. 1987).

À l'inverse, une toux chronique n'est pas observée chez les consommateurs habituels ( $\geq 1$  g/semaine durant plus d'une année) de cocaïne (crack), les manifestations respiratoires observées étant essentiellement aiguës (toux productrice et expectorations noirâtres, 1 à 12 h après l'inhalation) (Tashkin et coll. 1992).

De manière plus anecdotique, une toux chronique s'observait chez 65 % des toxicomanes s'injectant par voie veineuse des substances illicites destinées à l'usage oral (mixture de pentazocine et de tripeleminamine) (Itkonen et coll. 1984).

## **II.2.5. Infections bronchopulmonaires**

### **2.5.1. Bronchite aiguë**

L'incidence annuelle de la bronchite aiguë est de 33 à 50/1 000 (Verheij 1989). La toux présente dans 100 % des cas en est le symptôme cardinal. Dans les essais thérapeutiques avec suivi régulier du patient cette toux persiste plus de 2 ou 3 semaines dans 50 % des cas (Williamson 1984) et peut même se prolonger plusieurs mois (Heino 1990). Dans l'immense majorité des cas cependant, elle diminue rapidement d'intensité, notamment entre le 10ème et le 20ème jour (Verheij 1994). Ceci rend sans doute compte du fait qu'en dépit du nombre très élevé de bronchites aiguës, celles-ci ne sont retrouvées qu'à l'origine de 13 % à 27 % des cas de toux chronique dans les séries (Morice 2003).

La grande majorité des bronchites aiguës résulte d'infection virale (Myxovirus, Paramyxovirus, Rhinovirus, *virus respiratoire syncytial*, Adénovirus, Coronavirus), à l'origine d'inflammation et de desquamation de l'épithélium bronchique avec mise à nu des « irritant receptor ». Il en résulte une augmentation transitoire du réflexe de toux bien objectivé avec la capsaïcine (Choudry 1992, O'Connell 1994<sup>a</sup>). Dans un certain nombre de cas, une hyperactivité bronchique est associée durant environ 7 semaines. Son rôle éventuel à l'origine de la toux reste à préciser (Empey et coll. 1976, De Kluijver et coll. 2002).

Le rôle des bactéries intra-cellulaires à l'origine des bronchites aiguës semble modeste si l'on excepte *Bordetella pertussis*, l'agent de la coqueluche. *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* ne rendaient compte que de 1 à 4 % des toux chroniques dans 2

études récentes où pourtant étaient mises en œuvre les sérologies adéquates, mais aussi la recherche de ces bactéries par PCR et culture (Birkebaek 2000, Wadowsky 2002). Le diagnostic repose sur 2 éléments, le contexte de survenue d'allure virale et l'évolution rapidement favorable. Le début est souvent marqué par une rhinopharyngite hivernale apparue dans un contexte épidémique. La toux est productive et s'accompagne de coryza, de « mal de gorge », de céphalées, de sifflement. Une brûlure rétrosternale en inspiration profonde est fréquente, mais il n'y a pas de signe de gravité. Dans tous les cas, c'est la toux qui est et reste au premier plan. Le patient consulte en moyenne vers le 7ème jour. La toux persiste plusieurs semaines, mais dans toutes les études, la fréquence et l'intensité de la toux diurne, de la toux nocturne et de la toux productive diminuent entre le 10ème et le 21ème jour (Boldy 1990, Verheij 1994, Boyars 1998), ce qui la différencie de la toux d'une coqueluche. Sur le plan thérapeutique, les antibiotiques n'ont pas d'indication en dehors de la coqueluche. Les bronchodilatateurs et probablement les corticoïdes inhalés auraient une efficacité dans les cas de toux mal supportés (Hueston 1994).

### 2.5.2. Coqueluche

Dès qu'elle est symptomatique, la coqueluche de l'adulte se traduit par de la toux. Dans les cohortes de personnes âgées, (Hooder et coll. 2000) ou de travailleurs de santé (Deville et coll. 1995) prélevés systématiquement et régulièrement pendant 5 ans, l'incidence annuelle de la coqueluche établie sur une variation significative des taux d'anticorps était d'au moins 8 %. Chez les adolescents, ou adultes souffrant d'une toux traînante plus de 7 ou 14 jours, la prévalence de la coqueluche serait de 13 à 32 % variant avec les critères diagnostiques retenus (Birkebaek et coll. 1996, Senziilet et coll. 2001, Hewlett et coll. 2005). Enfin, dans l'étude française de S.Gilberg (Gilberg et coll. 2002) menée en Ile de France, la prévalence de la coqueluche basée sur la détection de *Bordetella pertussis* par culture et/ou PCR et/ou séroconversion (en ELISA) était de 32 % chez 217 adultes consultant le médecin généraliste du fait d'une toux durant depuis plus de 7 jours [18 jours (7-69)]. Sur le plan physiopathologique (Locht 2001) la toux résulte essentiellement du tropisme marqué de *Bordetella pertussis* pour les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire. Grâce à ses adhésines, la bactérie adhère aux cellules épithéliales ciliées et grâce à ses toxines, elle les détruit.

Dans la forme typique, la coqueluche de l'adulte débute par une phase catarrhale, banale (coryza, irritation conjonctivale) à laquelle succède une toux à prédominance nocturne, devenant de plus en plus paroxystique. À son acmé qui coïncide souvent avec la première consultation (après 14-21 jours) la toux est typiquement quinteuse, exténuante, insomnante, émétisante. Entre les quintes, l'examen clinique est strictement normal sur le plan clinique (apyrexie), radiologique et biologique (absence d'hyperleucocytose). Cette toux dure plusieurs semaines, plus de 90 jours dans 27 % des cas (Hewlett et coll. 2005). Dans l'étude de S.Gilberg, elle durait 49 jours en moyenne (13-123 jours) (Gilberg et coll. 2002). En fait, chez les adultes français, habituellement vaccinés ou ayant déjà souffert de coqueluche dans leur enfance, l'expression d'une nouvelle coqueluche peut aussi être très banale, passant inaperçue en dehors d'un contagement manifeste. (Mayaud et coll. 2001b, Hewlett et coll. 2005). Les moyens diagnostiques les plus performants de la coqueluche sont la recherche de *Bordetella pertussis* par amplification génique (PCR) les 4 premières semaines de toux et la recherche d'une séro-conversion en ELISA passé ce délai (Gueinard et coll. 2001). Malheureusement, ces 2 examens ne sont pas encore remboursés contrairement à la recherche de *Bordetella pertussis* par culture, très peu sensible, ou à la recherche d'une séroconversion en Immuno-empreinte, moins performante qu'en ELISA. Le recours à des méthodes diagnostiques fiables est néanmoins impératif en cas de nourrisson non vacciné dans l'entourage ou en cas de suspicion d'épidémie hospitalière.

Au stade où le diagnostic est habituellement fait, le traitement par macrolide (clarithromycine 500 à 1 000 mg/j en 2 prises journalières ; azithromycine 500 mg le 1<sup>er</sup> jour puis 250 mg/j les 4

jours suivants) (BEH 2005, Hewlett et coll. 2005) n'a aucune efficacité sur la toux. Il permet néanmoins d'interrompre le cercle des contaminations dans l'entourage (Wirsung Von Konig et coll. 1995). En cas de suspicion de coqueluche, il est formellement indiqué jusqu'à la 6<sup>e</sup>-8<sup>e</sup> semaine de toux s'il y a un nourrisson non vacciné dans l'entourage. En cas d'épidémie hospitalière, les soignants suspects ou atteints doivent être mis en arrêt de travail et traités ; les soignants contacts de moins de 3 semaines doivent recevoir une antibioprophylaxie. (BEH 2005).

### **2.5.3. Autres infections**

Certaines infections comme la tuberculose ou la pneumocystose peuvent être à l'origine de toux durant plus de 21 jours pour la pneumocystose et plus de 6 semaines pour la tuberculose, mais la radiographie thoracique oriente alors la prise en charge vers le pneumologue.

## **II.2.6. Dilatations des bronches (DDB)**

Les DDB ou bronchectasies sont définies par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches, dont les fonctions sont altérées, dans des territoires plus ou moins étendus (Barker 1988).

Elles représentent de 1 à 4 % des causes de toux chronique dans les séries avec enquête étiologique approfondie (Carney 1997, Boyars 1998, Lmower 1998). La série de Palombini et al fait exception puisqu'elle retrouve 18 % de DDB (Palombini 1999) ; ceci étant un scanner thoracique y était systématiquement réalisé et le diagnostic de DDB pouvait être porté sur les seules données radiologiques sans prise en compte des très fréquentes associations avec une autre cause de toux chronique et sans exigence d'évolution compatible sous traitement spécifique.

Classiquement les DDB survenaient dans le suites d'agression(s) bronchique(s) exogène(s) : séquelles de coqueluche ou de tuberculose ; inhalation de corps étranger (Al-Majed 1997), traumatisme ou compression bronchique ; inhalation de produits toxiques. Actuellement une place de plus en plus importante est reconnue aux déficiences congénitales (mais méconnues dans l'enfance) ou acquises des défenses bronchiques de l'hôte : déficit immunitaire, humoral notamment (Stead 2002, Rusconi 2003) ; anomalies de la fonction ciliaire ; mucoviscidose (Gervais 1993) ; maladies de système comme la polyarthrite rhumatoïde (Lena 1997), le syndrome de Sjögren ou les colites inflammatoires. Les DDB de l'adulte apparaissant dans l'évolution d'un asthme chronique doivent évoquer une aspergillose bronchopulmonaire allergique. Que le processus initiateur soit localisé ou diffus, les DDB résultent de mécanismes identiques s'intriquant dans un cercle vicieux (Cole 1984) : agression de la muqueuse et/ou diminution de la clairance muco-ciliaire → colonisation bactérienne → réponse inflammatoire → production de médiateurs agressifs localement → amplification des phénomènes lors des passages de la colonisation à la pullulation bactérienne. Ici la toux résulte d'abord des sécrétions intrabronchiques mais aussi de l'inflammation bronchique.

Une toux chronique, abondante et d'aspect purulent ou mucopurulent oriente d'emblée vers des DDB et ce, d'autant plus que le sujet est jeune et qu'une suppuration ORL chronique lui est associée. Ceci étant, une bronchorrhée abondante peut résulter d'autres causes (Smyrnios 1995, Mello 1996) et, à l'inverse des DDB peuvent limiter leur expression clinique à une simple expectoration muqueuse évocatrice d'une «banale» bronchite chronique (BC). Dans ce dernier cas cependant, 4 indices peuvent, lorsqu'ils sont présents, aider au diagnostic : absence de tabagisme ; association avec des hémoptysies lors des exacerbations dans 50 à 70 % des cas ; râles bronchiques localisés et persistants, souvent perçus comme de véritables «craquements»(Delaval 2005) ; présence dans 80 % des cas d'anomalies

suggestives sur la radiographie standard qu'il faut savoir rechercher et interpréter : clartés ou opacités tubulées, bronchocèles, aspect de pseudorayons de miel (Mysliwiec 1999).

Qu'elle soit indiquée en première ligne sur une suspicion clinique forte ou réalisée en seconde ligne à titre systématique, la tomodynamométrie thoracique est l'examen clef permettant le diagnostic de DDB, précisant leur type anatomique, leur extension, leurs éventuelles complications (Lucidarme 1996, Van Der Bruggen-Bogaarts 1996). A un stade avancé des DDB, un trouble ventilatoire mixte peut être associé. Une réversibilité partielle de sa composante obstructive (TVO) est souvent observée. En absence de TVO, une hyper-réactivité bronchique est présente dans 25 % des cas (Nogardy 1978, Pang 1989). Ces anomalies ne doivent néanmoins pas faire méconnaître des DDB derrière un profil fonctionnel évocateur d'asthme.

Une fois les DDB reconnues, l'enquête étiologique diffère selon que les DDB étaient présentes dès l'enfance ou sont apparues secondairement et selon qu'elles sont localisées, orientant vers une agression mécanique locale ou selon qu'elles sont diffuses, orientant vers une déficience des défenses bronchiques de l'hôte (Pasteur 2000).

Le traitement repose avant tout sur le drainage mécanique des sécrétions. La kinésithérapie joue un rôle majeur y compris quand la toux paraît improductive (Hasani 1994). Un traitement chirurgical radical peut lui être substitué en cas de DDB localisées et compliquées. Un traitement anti-inflammatoire pourrait théoriquement lui être associé en cas de DDB diffuses mais son efficacité reste à démontrer dans des essais thérapeutiques.

## **II.2.7. Bronchite à éosinophiles**

La bronchite à éosinophiles se définit sur des critères cliniques (toux chronique), radiologiques (radiographie thoracique normale), biologique (pourcentage de polynucléaires éosinophiles > 2,5 ou 3 % dans l'expectoration induite) (Gibson et coll. 1995, Ayik 2003) et fonctionnel (absence de trouble ventilatoire obstructif réversible sous bronchodilatateur, absence d'hyper-réactivité bronchique) (Park 2004).

Dans les séries consacrées à la toux chronique, au recrutement souvent biaisé, la bronchite à éosinophiles est en cause dans 11 % (Ryttilä 2002), 12 % (Joo 2002) voire 33 % (Ayik 2003) des cas.

Le substratum de la bronchite à éosinophiles est comme dans l'asthme une inflammation des voies aériennes inférieures par les polynucléaires éosinophiles. (Brightling et coll. 2000). Comme dans l'asthme, on retrouve localement une augmentation de la concentration locale en cytokines et médiateurs (IL5, leucotriènes, protéine éosinophile-cationique) (Gibson et coll. 1995). À la différence de l'asthme, on retrouve une augmentation de la concentration en histamine et en prostaglandine D2 (Brightling et coll. 2000). Quoiqu'il en soit, la bronchite à éosinophiles et l'asthme ont en commun l'inflammation bronchique mais différent quand à l'hyper réactivité bronchique observée dans le seul asthme du fait peut être de différence des sites de l'inflammation.

L'expression clinique est typiquement une toux chronique, avec ou sans rhinite, avec ou sans sifflement, observée chez un sujet de 50 ans, non tabagique, non atopique. Il n'y a pas d'éosinophilie sanguine, ni d'augmentation des IgE sériques.

Le diagnostic repose sur 2 pierres angulaires :

- 1) L'augmentation du pourcentage de polynucléaires éosinophiles dans l'expectoration induite (voire dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire ou les biopsies bronchiques si ces investigations invasives sont pratiquées). A noter que l'expectoration induite est

bien tolérée ; ses résultats sont valides dans 91 % des cas ; l'induction peut être pratiquée dans un centre primaire, les produits d'expectoration étant analysés en laboratoire central ; on ne retrouve pas de polynucléaires éosinophiles dans l'expectoration des sujets contrôles (Rytilä 2002)

- 2) L'absence de trouble ventilatoire obstructif réversible et l'absence d'hyperactivité bronchique qui permet la différenciation d'avec l'asthme.

La toux de la bronchite à éosinophiles n'est pas influencée par les bronchodilatateurs inhalés. A l'inverse, sous corticoïdes inhalés, le score de toux s'améliore rapidement, les éosinophiles disparaissent de l'expectoration, de même que le réflexe de toux à la capsaïne inhalée (Gibson et coll. 1995 ; Joo 2002). Chez les personnes guéries, des rechutes sont fréquemment observées après arrêt des stéroïdes : rechutes cliniques parfois ; rechutes biologiques (éosinophiles dans l'expectoration) souvent ; une dégradation progressive de la fonction respiratoire peut même être observée (Park 2004).

## II.2.8. Causes bronchopulmonaires rares

Les pneumopathies infiltrantes diffuses ou les pleurésies sont à l'origine de toux durant plus de 21 jours ou plus de 6 semaines mais, là encore, la radiographie thoracique oriente la prise en charge vers le pneumologue.

Le véritable défi diagnostique vient des causes rares de toux chronique avec radiographie thoracique normale (Auliac 2002).

### 2.8.1. Les maladies de système

- Le **syndrome de Gougerot Sjögren** entraîne fréquemment une toux sèche isolée résultant de l'infiltration lymphocytaire de la muqueuse bronchique et de l'assèchement des sécrétions bronchiques à l'origine d'infections récidivantes (Papiris 1999).
- La **polychondrite atrophiante** se caractérise par une atteinte inflammatoire destructrice des cartilages du nez, des oreilles et, dans 50 % des cas, de l'arbre trachéobronchique. Cette atteinte trachéobronchique peut survenir de façon isolée (Tillie-Leblond 1998).
- La **maladie de Horton** s'accompagnerait de manifestations respiratoires dans 9 % des cas. La toux chronique est le symptôme respiratoire le plus fréquent. Elle est le plus souvent sèche, associée à une douleur laryngée et à un enrouement. Elle peut être inaugurale. (Larson 1984, Olopade 1997). Elle s'accompagne toujours d'une augmentation de la vitesse de sédimentation.
- La **maladie de Wegener** atteint plus particulièrement les cavités nasosinusiennes, le poumon et le rein. L'atteinte trachéobronchique est fréquente, présente chez 50 % des patients avec atteinte pulmonaire. Exceptionnellement elle peut être isolée (Breton 1986, Daum et coll. 1995).
- La **rectocolite hémorragique** et la maladie de Crohn peuvent s'accompagner d'atteinte respiratoire. C'est alors l'arbre trachéobronchique qui est atteint (Camus 1991, Birring 2003<sup>b</sup>).
- L'**amylose** peut être à l'origine d'une toux chronique en cas de localisation trachéobronchique. L'amylose trachéobronchique primitive existe mais est très rare (Cordier 1986).

### 2.8.2. Les pathologies bronchiques primitives

Il peut s'agir de maladies rares d'étiologie inconnue comme la **trachéobronchomalacie** (Van Schoor 1991, Schwart 1994) ou la **trachéobronchopathie ostéoplastique** (Young 1980).

Il peut s'agir également de tuberculose ou de cancer endotrachéobronchiques (Lee 1992, Saito 1992) sans traduction sur la radiographie thoracique standard.

### 2.8.3. Les causes bronchopulmonaires rares : en pratique

L'examen clinique est d'un apport considérable lorsqu'il retrouve associé à la toux chronique, un syndrome sec, une atteinte articulaire (syndrome de Gougerot-Sjögren), des lésions cutanées, des lésions ORL, une atteinte rénale (Wegener), une chondrite auriculonasale (polychondrite atrophiante) une artère temporale anormale (Horton) des troubles digestifs non encore étiquetés (Crohn, Rectocolite hémorragique) ... Dans cette éventualité le diagnostic de maladie de système à l'origine de la toux est suspecté et peut être confirmé par le bilan immunologique (recherche d'autoanticorps adéquats) ou par une biopsie extrapulmonaire orientée.

L'interrogatoire est aussi contributif s'il retrouve la notion d'inhalation toxique accidentelle au moment de l'apparition brutale de la toux (syndrome de Brooks), ou l'aggravation inexpliquée d'un asthme jusqu'alors contrôlé avec apparition radiologique d'infiltrats ou de DDB (aspergillose bronchopulmonaire allergique).

Dans les autres cas, seule la pratique systématique en 2<sup>ème</sup> ligne d'un scanner thoracique et d'une endoscopie bronchique peut apporter le diagnostic (Auliac 2002).

- Le scanner thoracique est très contributif lorsqu'il montre des anomalies de l'architecture trachéobronchique évocatrices d'une polychondrite atrophiante (Tillie-Leblond 1998, Sarodia-Bipin 1999), d'une trachéomégalie (Remy-Jardin 1993), d'une trachéopathie ostéoplastique (Grenier 1993). Son apport est également important lorsqu'il montre une anomalie parenchymateuse ou ganglionnaire invisible sur la radiographie standard.
- La fibroscopie peut être décisive à 2 étapes :
  - 1) L'examen macroscopique peut retrouver : des lésions sténosantes de vascularite de Wegener (Cordier 1990, Daum et coll. 1995) ; des lésions exhubérantes spiculées de trachéoplastie ostéoplastique ; des plaques sous-muqueuses ou des nodules pseudotumoraux d'amylose (Utz 1996, Gillmore 1999) ; l'ulcération d'une tuberculose bronchique (Rikimaru 1994) ; l'irrégularité de la muqueuse en rapport avec un cancer débutant.
  - 2) Les biopsies bronchiques peuvent : fournir un diagnostic de certitude en cas de cancer, de tuberculose (Lee 1992), de sarcoïdose ou d'amylose ; apporter un diagnostic de probabilité en cas de Wegener (Cordier 1990, Daum et coll. 1995) ; retrouver des infiltrats inflammatoires lymphocytaires compatibles avec un syndrome de Gougerot-Sjögren, une rectocolite hémorragique, une maladie de Horton (Camus 1993, Papisir 1999).
- Quant au lavage bronchoalvéolaire il peut montrer, parfois, une polynucléose neutrophile, comme au cours des colites inflammatoires (Camus 1993, Camus 2000), parfois une polynucléose éosinophile comme au cours de certaines bronchites à éosinophiles ou le plus souvent une lymphocytose. Une telle lymphocytose retrouvée au cours du bilan étiologique d'une toux chronique et en l'absence de tuberculose, de sarcoïdose ou d'hypersensibilité serait pour certains un argument diagnostique fort en faveur de son origine auto-immune (Birring 2003<sup>b</sup>).

## II.3. CONTEXTE ALLERGIQUE

Devant une toux chronique, que signifie l'exploration d'une cause allergique ?

Il n'y a pas à proprement parler de toux « d'origine allergique ». La toux est due soit à une inflammation bronchique (et ceci revient à chercher un asthme – Cf B 2.1), soit à une inflammation nasale avec jetage postérieur (et ceci revient à chercher une rhinosinusite – Cf B 1.1). La toux peut également être liée à une inflammation de tout l'arbre respiratoire, haut et bas, compte tenu de la fréquente association rhinite et asthme (Bousquet et coll. 2001 gA).

## **II.4. CONTEXTE CARDIAQUE**

La toux est relativement fréquente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Néanmoins, dans les séries s'intéressant spécifiquement aux toux chroniques justifiant une consultation spécialisée (Irwin 1990), l'ICC n'est en cause que dans 1 % des cas. Cette incidence s'élève à 3 % quand il s'agit de toux productive (Smyrniotis 1995) et/ou survenant chez une personne âgée (Smyrniotis 1998) et/ou motivant une consultation de première ligne chez un médecin généraliste ou chez un pneumologue (Carney 1997, McGarvey 1998).

En pratique, si toutes les séries et toutes les recommandations consacrées à la toux chronique mentionnent l'ICC, il semble que ce diagnostic soit discuté dans 2 contextes bien différents : 1/ dans la grande majorité des cas, la toux s'accompagne de dyspnée d'effort, d'orthopnée et d'anomalies physiques et/ou radiologiques très évocatrices orientant immédiatement vers l'insuffisance cardiaque (Philp 1997, Breslin 2002). De fait, ces toux ne sont pas répertoriées dans les séries spécialisées ; 2/ beaucoup plus rarement, la toux est au premier plan, l'auscultation cardiaque est trompeuse et la radiographie thoracique est jugée normale (ING 1997). C'est pour prendre en compte ces cas particuliers que toutes les recommandations concernant la toux chronique proposent d'inclure la recherche systématique d'une insuffisance cardiaque : en première ligne, par la recherche de dyspnée d'effort, d'orthopnée, et de tachycardie qui ne manquent qu'exceptionnellement ; en seconde ligne par une consultation spécialisée avec ECG et si besoin échographie cardiaque bi dimensionnelle (Philp 1977, Chung 1996 ; Irwin 2000, Irwin 2001, D'Urzo 2002).

Le traitement de la toux est alors celui de l'insuffisance cardiaque.

## **II.5. CONTEXTE GASTROENTÉROLOGIQUE**

### **II.5.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO)**

La prévalence du RGO acide objectivé sur des critères pHmétriques dans les populations consultant en service de pneumologie pour une toux chronique comme symptôme principal et sans cause évidente est comprise entre 39 et 100% selon les études et surtout selon les modalités de sélection des personnes (Irwin et al 1990, Mc Garvey et al 1998, Palombini et al 1999, Ours et al 1999, Kijlander et al 2000, Patterson et al 2004, De Meester et al 1990, Vaezi et al 1997a, Gastal et al 1994). Lorsque la recherche était réalisée avant bilan pulmonaire ou ORL et tout traitement antireflux, la prévalence du RGO n'était que de 39% (Vaezi et al 1997a). Dans une population où les causes les plus courantes de toux (PNDS, HRB) avaient été éliminées, la prévalence du RGO était plus élevée, avec des taux allant de 60 % (Kijlander et al 2000), à 74% (Ours et al 1999) voir 100% (Irwin et al 1990). La mise en évidence d'une exposition acide anormale au niveau de l'œsophage distal (bas œsophage) n'est pas suffisante pour établir une relation de causalité entre un RGO acide et la toux. Le critère principal retenu dans toutes les études était la disparition de la toux ou son amélioration par un traitement anti-reflux (Irwin et al 1998). Ainsi le RGO était retenu comme cause unique ou associée de toux chez 8 à 41 % des personnes consultants, il n'était reconnu comme cause unique que dans seulement 0 à 13 % des cas (Marchesani et coll. 1998, Poe et coll. 2003) (Tableau).

Les variations observées d'une étude à l'autre, tiennent en particulier, à l'inhomogénéité des critères de sélection des personnes, des modalités de traitement antireflux et des critères d'évaluation de l'efficacité du traitement (résolution complète ou amélioration). Le RGO apparaît comme une cause de toux 2 à 6 fois plus fréquente dès lors qu'on élimine les 2

principales causes de toux chronique (causes naso-sinusiennes et asthme) (Irwin et al 1990, de Pratter et al 1993, Palombini et al, 1999).

Auteurs séries	Nb patients	Etiologie retrouvée %	Asthme %	RGO %	PNDS %	Autre cause commune
Palombini et al 1999	78	100	59	41	57	DDB: 18
Mc Garvey et al 1998	43	82	35	30	35	
Poe et al 2003	183	88	32	31	37	Post infect :14
Irwin et al 1990	102	99	24	21	41	
Hoffstein et al 1994	228		25	24	26	
O'Connell et al 1994 <sup>b</sup>	87	68	6	10	13	Post infect : 10
Brightling et al 1999	91	93	31	8	24	Post viral :13
Simpson et al 1999	85	92	6	22	28	Post viral :13
Pratter et al (1993)	45	96	31	11	87	
Al Mobeireek et al 2002	100	99	26	9	61	Post infect : 8
Marchesani et al 1998	92	91	14	11	56	Bronchite Chro:18

En plus du RGO, une ou plusieurs autres causes de toux étaient retrouvées dans 39 à 100% des cas (Pratter et al 1993, Irwin et al 1990, Mc Garvey et al 1998, Palombini et al 1999, O'Connell et al 1994<sup>b</sup>, Poe et al 2003, Marchesani et al 1998)

La prévalence de la toux chez les personnes qui présentent des symptômes de RGO a été étudiée par Locke GY et al (1997) dans la population générale d'âge compris entre 25 et 74 ans. Dans cette étude, une toux (4 à 6 fois /jour au moins 4 jours par semaine), était rapportée chez 20% des personnes, présentant des symptômes digestifs de RGO au moins une fois par semaine, chez 15% des personnes qui avaient des symptômes digestifs de reflux moins d'une fois par semaine, alors qu'elle n'était signalée que par 11% des personnes sans symptôme de RGO.

## Mécanismes par lesquels le RGO peut être associé à la toux :

### 5.1.1. Toux secondaire au contact du liquide reflué avec les voies aériennes.

La toux peut être la conséquence de l'irruption d'une quantité plus ou moins importante de liquide reflué dans les voies aériennes. Selon la quantité de liquide reflué, on distingue deux situations (Irwin et Ing 1997<sup>b</sup>) :

#### 5.1.1.i Les macro-aspirations

La toux est la conséquence directe ou indirecte du syndrome d'aspiration pulmonaire. Le contact du liquide avec les récepteurs tussigènes entraîne une réaction de défense immédiate. La preuve de l'existence de ces macroaspirations a été apportée par des études scintigraphiques (Crauzaz et coll. 1988; Ghaed et al 1979 ; Reich et al 1977). Les macroaspirations sont généralement la conséquence d'altérations anatomiques et fonctionnelles majeures des mécanismes anti-reflux (hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, désordre de la motricité œsophagienne et de la clairance, hernie hiatale de grand volume) et favorisées par le décubitus. Le risque serait augmenté en cas de troubles de la déglutition associés. Ces manifestations compliquent un RGO généralement déjà connu. Ces macro-aspirations peuvent aussi être à l'origine de complications bronchopulmonaires aiguës ou chroniques elles-mêmes sources de toux (DeMeeter et al, 1990).

### 5.1.1.ii Les micro-aspirations

La quantité de liquide reflué est minime et le plus souvent sans conséquence immédiate, mais suffisante lorsque les reflux sont répétés, pour induire une inflammation des voies aériennes en particulier de la sphère pharyngo-laryngée entraînant hypersécrétion locale et/ou modifications de la sensibilité des récepteurs tussigènes aux agents irritants (Cf chapitre : laryngite et RGO). Adhami et coll (2004) avaient montré chez l'animal que l'effet de l'acide sur le pharynx était potentialisé par la présence de pepsine et d'acide biliaire conjugué. Ces microaspirations lorsqu'elles sont acides, sont objectivées par les mesures couplées du pH œsophagien et pharyngé (Williams et al 1999) ou de la trachée après l'implantation par voie transcricoïdienne d'un capteur de pH (Jack et al, 1995). Leur quantification se heurte à la difficulté d'interpréter les mesures du pH pharyngé du fait de l'instabilité des conditions locales. Leur durée est brève du fait de la neutralisation rapide de l'acidité du liquide reflué par la salive et les sécrétions de mucus, et de la déglutition immédiate qui entraîne une clairance rapide, réduisant d'autant le temps de contact du liquide reflué. Partant du principe qu'il n'existait pas d'acidification pharyngée sans acidification de l'œsophage, Williams et al (1999) ont tenté de définir les critères qui permettaient de caractériser au mieux les reflux pharyngés acides. Ils concluaient qu'il fallait une chute de pH supérieure à 2 unités et descendre à un pH<4 en moins de 30 secondes pour conclure à un reflux acide pharyngé. Toutefois, 6% des épisodes d'acidification correspondant à ces critères, restaient inexplicables car non accompagnés de modification du pH œsophagien.

Les raisons pour lesquelles les reflux œsophagiens distaux remontent jusqu'à l'œsophage proximal et parviennent dans la sphère pharyngolaryngée sont largement ignorées (Shaker et al 1995, Jacob et al 1991). Plus la fréquence des reflux est élevée, plus le volume reflué est important, plus la résistance œsophagienne est faible, plus la clairance est lente et plus le risque de reflux distal (bas œsophage) vers l'œsophage proximal (5 premiers centimètres sous la bouche œsophagienne) est grand. Dans l'étude de Cool et coll. (2004), les personnes qui avaient une exposition acide proximale anormale avaient au niveau distal, des reflux plus nombreux, un nombre de reflux de plus de 5 min plus élevé et une exposition acide sur 24h plus importante. La pression moyenne du SIO, la prévalence des anomalies péristaltiques et la pression moyenne des ondes de contractions n'étaient pas significativement différentes (Cool et coll. 2004). Les périodes d'acidifications pharyngées survenaient plus souvent en position debout (32/35) que couchée (3/35) (Williams et al 1999). La valeur basale de la pression du SSO n'a pas plus de valeur discriminante (Shaker et al 1995). On note dans l'étude de Williams et al (1999), que 66% des reflux acides pharyngiens étaient accompagnés d'un reflux d'air. Kahrilas et al (1986) avaient montré que la distension de l'œsophage au moment des reflux gazeux pouvaient entraîner la relaxation transitoire du SSO. Par contre Sifrim et al (2005) montraient que la présence d'air dans le reflux n'était pas plus fréquente au cours des reflux qui s'accompagnaient de toux. Teramoto et al (2000) ont attiré l'attention sur le rôle des apnées obstructives du sommeil qui favoriseraient le reflux ; l'hypoxie associée pouvant elle-même favoriser les microaspirations pharyngées et allonger le temps de contact du liquide avec les voies aériennes supérieures.

### 5.1.2. Toux induite par la stimulation de l'œsophage distal indépendamment de tout contact du liquide reflué avec les voies aériennes. (Reflexe œsophago-trachéo-bronchique)

Dans la majorité des cas, le RGO entraîne une toux sans qu'il y ait contact du liquide reflué avec les voies aériennes. La perfusion d'une solution acide dans le bas œsophage peut, en effet, être suffisante chez certaines personnes, pour déclencher une toux (Ing et al 1994, Allen et coll. 1998). Cette réaction nécessite un contact avec l'œsophage distal (Irwin et al 1993) et n'est pas observée lors de la stimulation de l'œsophage proximal. Cette réaction implique l'intégrité du nerf vague. Elle est en effet inhibée par l'instillation dans le bas œsophage d'un anesthésique local ou le blocage des voies efférentes vagales (Ing et al 1994,

Irwin et al 1993). Le niveau d'acidité requis pour produire une toux n'est pas précisé. Sifrim et al (2005) ont démontré que 34% des reflux qui déclenchaient une toux étaient peu acides (pH compris entre 4 et 7) voir de pH > 7. Il est aussi possible que d'autres stimulants (sécrétion biliopancréatique) que l'acide puissent être en cause (Irwin et al 1993).

Benini et coll. (2000) avaient de plus, montré que l'acidification du bas œsophage abaissait chez certaines personnes, le seuil tussigène des récepteurs des voies aériennes aux agents irritants telle que la capsaïcine. Cet effet sur le seuil de sensibilité des récepteurs tussigènes des voies aériennes persistait en dehors des épisodes de reflux. On ne peut donc pas, théoriquement, éliminer le rôle du RGO s'il n'y a pas de relation temporelle entre reflux et la toux. L'effet était non corrélé à l'existence d'une œsophagite et à sa sévérité. Il était par contre accentué en cas de laryngite. Les mécanismes responsables de l'altération de la sensibilité des récepteurs tussigènes sont encore non élucidés. Hamamoto et al (1997) avaient démontré chez l'animal, que l'instillation d'acide dans le bas œsophage stimulait la libération de takychinines telle que la substance P ou la neurokinine, au niveau des fibres nerveuses vagales de type C. On sait que ces substances peuvent induire une inflammation muqueuse, une contraction du muscle lisse des voies aériennes, une augmentation de la bronchoscécration et une augmentation de la perméabilité capillaire. On comprend dans ces conditions que les caractéristiques de la toux en particulier son caractère productif, n'ait qu'une faible valeur d'orientation vers une cause donnée (Mello et al 1996) puisqu'un RGO acide peut parfaitement induire une hypersécrcation muqueuse.

### **5.1.3. Paramètres discriminant les reflux sans toux de ceux qui sont associés à une toux ?**

Les raisons qui expliquent que certains reflux s'accompagnent de manifestations respiratoires et pas d'autres sont par contre totalement ignorées. Selon les études, seuls 14 à 21% des reflux sont suivis dans les 2 min de toux (Sifrim et al 2005, Avidan et coll. 2001). Ni l'acidité, ni l'extension proximale, ni le contenu d'air ne pouvaient différencier les reflux avec ou sans toux (Sifrim et al 2005). Di Baise et al (2001) n'ont identifié aucune anomalie motrice ou pHmétrique qui puissent discriminer les personnes qui ont un RGO compliqué de toux de celles qui n'ont pas de manifestations respiratoires. On relève tout au plus qu'en moyenne, les personnes avec manifestations respiratoires avaient une exposition acide en position couchée plus élevée et une pression du SIO en moyenne plus basse. Dans le travail de Vaezi et al (1997) les personnes qui avaient une toux liée à un RGO avaient un temps d'exposition acide debout plus élevé que celles qui avaient une toux d'autre origine. Dans le travail de Wo et al (1997) sur plus de 400 malades, l'expression symptomatique n'était pas différente entre les personnes qui avaient une exposition acide de l'œsophage proximal anormale et celles qui avaient une exposition normale. Irwin et al (1989), montrait que le nombre d'épisodes de toux était corrélé au nombre de reflux distaux sur 24h, au nombre de reflux de plus de 5 min et au pourcentage de temps < pH 4 sur 24 heures dans l'œsophage distal, mais qu'il n'y avait aucune relation avec ces mêmes paramètres mesurés au niveau de l'œsophage proximal. Ceci va donc bien dans le sens du rôle prédominant de l'acidification distale dans le déclenchement de la toux et du rôle secondaire de l'extension du reflux vers l'œsophage proximal. Il est donc possible que les mécanismes de la toux liés au RGO ne soient pas tout à fait superposables à ceux des manifestations ORL associés au RGO.

### **5.1.4. La toux responsable de reflux**

On considère arbitrairement qu'il y a relation temporelle entre la toux et le RGO quand le délai entre les 2 évènements ne dépasse pas 2 minutes. L'analyse des enregistrements de la pHmétrie (Avidan et coll. 2001, Wunderlich et al 2003) a montré que le reflux acide suivait les efforts de toux dans 6 à 25 % des cas où une association toux reflux était notée. Quand on prend en compte tous les reflux quel que soit leur niveau d'acidité, la proportion de reflux précédés d'une toux était voisine (22 %) (Sifrim et al 2005). La toux peut induire un reflux :

l'hyperpression abdominale associée à la dépression thoracique induite par les efforts de toux s'accompagne d'un relâchement inapproprié du SIO; un relâchement du SIO peut aussi être provoqué par la déglutition qui suit la toux. Chez les fumeurs, les reflux sont plus fréquents au moment même où la personne fume par l'effet conjugué d'une diminution de la pression du SIO et d'une augmentation de la pression abdominale au cours d'une inspiration profonde ou d'un effort de toux (Kahrilas et Gupta, 1990).

**Conclusion** : le reflux gastro-œsophagien peut être le facteur causal principal de la toux, un facteur aggravant mais aussi un facteur d'entretien d'une toux d'autre origine, notamment asthmatique. Les mécanismes de la toux associée au RGO ne sont pas univoques. La stimulation directe des récepteurs tussigènes par le liquide reflué, l'inflammation des voies aériennes liée au contact direct et répété avec le liquide reflué et la modification du seuil de sensibilité des récepteurs tussigènes par l'inflammation ou surtout la stimulation du vague lors de l'exposition acide du bas œsophage sont les 3 principaux mécanismes invoqués dans les mécanismes de la toux secondaire au RGO. Cependant le ou les facteurs qui concourent au développement d'une toux chez certains individus reflueurs et pas d'autres sont encore ignorés.

## II.5.2. Troubles de la motricité œsophagienne

Toute affection qui favorise une stase œsophagienne des aliments et des liquides ingérés et/ou qui retarde la clairance acide des épisodes de reflux, est susceptible de favoriser l'apparition d'une toux, notamment lors du décubitus. Plus rarement la toux peut résulter d'une communication anormale entre l'œsophage et l'arbre respiratoire.

### 5.2.1. Achalasie et pseudo-achalasie

Dysphagie, régurgitations, perte de poids et douleurs thoraciques sont les symptômes principaux de l'achalasie primitive, affection caractérisée par un apéristaltisme du corps de l'œsophage et une absence de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage en réponse aux déglutitions. La stase œsophagienne induite aboutit à une dilatation œsophagienne progressive. A ce stade, cette stase peut provoquer des régurgitations lors du décubitus, à l'origine d'accès de toux nocturnes au début, puis d'inhalations bronchiques avec infections bronchopulmonaires. La survenue de manifestations respiratoires est un tournant évolutif de cette maladie qui peut dès lors engager le pronostic vital.

Certaines affections peuvent entraîner des manifestations cliniques comparables à celles de l'achalasie primitive. Elles sont appelées achalasia secondaires. Certaines achalasia secondaires sont tumorales et dues soit à une compression de la région cardiaque, soit à envahissement des plexus myentériques de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique, soit à un syndrome paranéoplasique. Les cancers en cause sont principalement les adénocarcinomes ou les sarcomes de la jonction œso-gastrique, les cancers du pancréas et de la prostate, les lymphomes et la maladie de Hogkin, les cancers du poumon à petites cellules. Un tableau d'achalasie peut découler, essentiellement en Amérique du Sud, d'une infection par un parasite *Trypanosoma cruzi* (Maladie de Chagas). Certaines pseudo-achalasia compliquent l'évolution de maladies qui touchent l'innervation ou le muscle lisse : amylose, maladie de Parkinson, diabète, dystrophie musculaire. Enfin, la pseudo-obstruction intestinale chronique, idiopathique ou secondaire à une neuropathie, s'accompagne d'une atteinte œsophagienne simulant une achalasie dans la majorité des cas. La dilatation œsophagienne, qui favorise la stase et les épisodes de toux par régurgitations, est surtout marquée en cas de pseudo-obstruction intestinale chronique avec atteinte myogène.

### **5.2.2. Autres troubles moteurs œsophagiens primitifs**

Au cours des troubles moteurs œsophagiens primitifs (spasmes diffus de l'œsophage, œsophage casse-noisettes, troubles moteurs intermédiaires entre spasmes et achalasie), la symptomatologie clinique est dominée par la dysphagie et les douleurs thoraciques. La toux est peu fréquente et exceptionnellement isolée, ne posant pas alors de problème diagnostique.

### **5.2.3. Connectivites**

Les troubles moteurs œsophagiens au cours des connectivites correspondent le plus souvent à une diminution du péristaltisme œsophagien et de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Ces maladies peuvent donc favoriser l'apparition d'une toux de décubitus ou post-prandiale par leur effet direct sur la musculature œsophagienne ou via l'induction d'un reflux lié à la chute de pression du sphincter inférieur de l'œsophage et l'altération de la clairance acide œsophagienne. À la différence de la dysphagie, la toux est cependant rarement un symptôme au premier plan ou isolé.

La principale connectivite affectant l'œsophage est la sclérodermie avec atteinte viscérale. L'atteinte œsophagienne fréquente (75 à 80% des cas) fait partie de la définition du CREST syndrome. Dans la sclérodermie, l'atteinte concerne le muscle lisse œsophagien et le sphincter inférieur de l'œsophage alors que le muscle strié (tiers supérieur de l'œsophage) fonctionne normalement.

Une atteinte œsophagienne a été décrite également avec une fréquence variable au cours des polymyosites et dermatomyosites (atteinte spécifique du muscle œsophagien strié avec dysphagie haute dans 60 à 80 % des cas), lupus érythémateux disséminé (20 à 30 % des cas), syndrome de Goujerot-Sjogren (70-75 % des cas), rarement polyarthrite rhumatoïde.

## **II.5.3. Sténoses œsophagiennes**

La constitution d'une sténose œsophagienne favorise une stase alimentaire en amont qui peut être à l'origine d'épisodes de toux lors de la prise alimentaire et du décubitus. Encore une fois, dans ces circonstances, une dysphagie de siège variable, douloureuse ou non, avec altération de l'état général domine le tableau clinique et précède l'apparition des épisodes de toux qui s'observent habituellement à un stade tardif de l'évolution. Les sténoses œsophagiennes peuvent être peptiques, caustiques ou surtout tumorales (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome). Au cours du principal cancer œsophagien, le cancer épidermoïde (80 à 90% des cas) qui se développe avant tout sur un terrain alcool-tabagique, plusieurs facteurs peuvent provoquer l'apparition d'une toux : stase œsophagienne, fausse route par paralysie récurrentielle, pathologie ORL ou bronchopulmonaire tumorale ou non d'origine alcool-tabagique.

## **II.5.4. Fistules œsotrachéales ou œsobronchiques**

Une telle fistule se traduit par des accès de toux essentiellement lors de l'ingestion de liquides. Au cours des cancers des deux tiers supérieurs de l'œsophage, l'extension loco-régionale peut aboutir à la constitution d'une fistule œsotrachéale ou œsobronchique qui doit être suspectée devant des accès de toux lors de l'ingestion de liquides en l'absence de sténose marquée de la lumière œsophagienne.

Les séquelles de la réanimation (port prolongé de sonde d'intubation ou de canule de trachéotomie) constituent la cause principale des fistules, en dehors des cancers. Cf. II.1.5. Une fistule trachéo-œsophagienne congénitale sur œsophage non atrésique, peut être exceptionnellement diagnostiquée seulement à l'âge adulte devant des épisodes de toux et d'infections respiratoires à répétition (Azoulay et coll. 1992). Elle est décelée par le transit

œsophagien et/ou, si elle est de petite taille, par la bronchoscopie après ingestion de bleu de méthylène.

Une fistule œso-trachéobronchique peut exceptionnellement compliquer l'évolution de l'ingestion d'un corps étranger impacté dans l'œsophage.

### **II.5.5. Duplication œsophagienne**

La duplication œsophagienne est une malformation résultant d'une perturbation de l'embryogénèse. Elle réalise une formation tubulaire ou kystique, en contact avec l'œsophage, qui comporte une muqueuse de type digestif, deux couches musculaires lisses et des plexus nerveux myentériques. Sa prévalence est estimée à 0,2 p.100. Elle représente 20 à 30 p.100 des duplications digestives. Cette malformation, qui siège avant tout au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, est parfois à l'origine d'infections bronchopulmonaires.

## **II.6. CONTEXTE DE MALADIE DE SYSTÈME**

Dans l'hypothyroïdie, il semble que la toux résulte d'un désordre auto-immun avec des conséquences marquées par une inflammation chronique des bronches (Birring et coll. 2003<sup>c</sup>, Birring et coll. 2003<sup>b</sup> gC). La toux est fréquemment productive, diurne.

Une inflammation péribronchique serait aussi à l'origine de la toux chronique rencontrée au cours de la maladie de Horton, comme au cours des localisations bronchiques de la maladie de Wegener (Joomaye 1997 gC, Auliac et coll. 2002 gC).

D'autres maladies de système localisées au niveau laryngotrachéobronchiques sont à l'origine d'une toux chronique (granulomatoses, angéites, collagénoses, amylose trachéobronchique, Goujerot Sjögren, polychondrite atrophiant, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie de Wegener, trachéobronchopathie ostéoplastique) (Auliac et coll. 2002 gC).

## **II.7. CONTEXTE MÉDICAMENTEUX**

Plus de 350 médicaments peuvent être à l'origine de toux (Foucher 1997, Camus 2004). Le plus souvent cette toux n'est qu'un épiphénomène, la radiographie de thorax révélant soit une pneumopathie (Foucher 1997, Camus 2001), soit une pleurésie (Benard 1996) induite par le médicament. Quelques médicaments cependant sont à l'origine de toux chronique avec radiographie thoracique normale résultant de leur seule action sur les voies aériennes (Cottin 1996, Babu 2004).

### **II.7.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Les trois quart des toux médicamenteuses concernent les IEC. Ceux ci induisent une toux chez 5 à 20 % des patients traités, indépendamment de la dose utilisée (Martindale). Tous les IEC peuvent être en cause (Tableau) mais la toux est plus fréquemment observée avec le Captopril ou l'Enalapril. La toux est également plus fréquente chez les femmes, les non fumeurs, et dans l'indication d'insuffisance cardiaque gauche congestive (Cottin 1996, Babu 2004). Son incidence ne semble pas influencée par le génotype de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (McGarvey et coll. 2000).

La toux liée aux IEC proviendrait d'une accumulation locale de bradykinine et de substance P, toutes deux médiateurs de l'inflammation inactivés par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Morice 1987, Berkin 1989, Nuss 1990). Ceci rendrait également compte de l'hyperréactivité bronchique fréquemment retrouvée chez les patients souffrant de toux attribuable aux IEC (Wongtim 1995).

La toux survient 1 semaine à 6 mois après le début du traitement. Elle est sèche, à la fois diurne et nocturne, s'exagérant d'intensité avec le temps pouvant devenir, coqueluchoïde. Elle peut s'accompagner d'irritation de la gorge et de modifications du timbre de la voix. Il n'y a ni dyspnée, ni expectoration associée. L'examen clinique est normal. Il n'y a pas de symptôme ou de signe d'insuffisance cardiaque gauche congestive. La radiographie thoracique, si elle est pratiquée, est normale.

A l'arrêt du médicament, la toux disparaît dans tous les cas. Cette disparition s'opère habituellement en 1 à 7 jours. Dans les cas extrêmes elle a pu demander 2 voire exceptionnellement 4 semaines. En cas de réintroduction, la toux réapparaît quasi systématiquement (Breslin 2002, Holmes 2004).

<b>Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion : I E C</b>	
<b>BENAZEPRIL</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Briem <sup>®</sup> , Cibacene <sup>®</sup> <i>Briazide<sup>®</sup>, Cibadrex<sup>®</sup></i>
<b>CAPTOPRIL</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Lopril <sup>®</sup> , Captolane <sup>®</sup> et Génériques. <i>Captéa<sup>®</sup>, Ecazide<sup>®</sup> et Génériques</i>
<b>CILAZAPRIL</b>	Justor <sup>®</sup>
<b>ENALAPRIL</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Renitec <sup>®</sup> et Génériques <i>Corenitec<sup>®</sup></i>
<b>FOSINOPRIL</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Fozitec <sup>®</sup> <i>Fozirétic<sup>®</sup></i>
<b>IMIDAPRIL</b>	Tanatril <sup>®</sup>
<b>LISINOPRIL</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Prinivil <sup>®</sup> , Zestril <sup>®</sup> <i>Prinzide<sup>®</sup>, Zestoric<sup>®</sup></i>
<b>MOEXIPRIL</b>	Moex <sup>®</sup>
<b>PERINDOPRIL</b>	Coversyl <sup>®</sup> , Preterax <sup>®</sup> , Bipreterax <sup>®</sup>
<b>QUINAPRIL</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Acuitel <sup>®</sup> , Korec <sup>®</sup> <i>Acuilix<sup>®</sup>, Koretic<sup>®</sup></i>
<b>RAMIPRIL</b>	Triatec <sup>®</sup>
<b>TRANDOLAPRIL</b> Association au Vérapamil	Gopten <sup>®</sup> , Odrik <sup>®</sup> <i>Tarka LP<sup>®</sup>, Ocadrik LP<sup>®</sup></i>
<b>ZOFENOPRIL</b>	Zofenil <sup>®</sup>

## II.7.2. Antagonistes de l'angiotensine II (sartans)

**Les Antagonistes de l'Angiotensine II ou Sartans** seraient à l'origine de toux chez 3 ou 4 % des patients traités (Babu 2004). Certains Sartans seraient plus tussigènes que d'autres. Avec le losartan, les effets respiratoires sont du même ordre qu'avec le placebo. Avec l'eprosartan, une toux isolée a rarement été rapportée. Avec l'irbésartan, la fréquence de la toux reste faible. Par contre, avec l'olmesartan la toux serait fréquente au même titre que bronchite, pharyngite, rhinite et sinusite (incidence évaluée entre 1/100 et 1/10).

<b>Les Antagonistes de l'Angiotensine II (Sartans)</b>	
<b>LOSARTAN</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Cozaar <sup>®</sup> <i>Hyzaar<sup>®</sup>, Fortzaar<sup>®</sup></i>
<b>EPROSARTAN</b>	Teveten <sup>®</sup>
<b>OLMESARTAN</b>	Altéis <sup>®</sup> , Olmetec <sup>®</sup>
<b>IRBESARTAN</b> Association avec l'Hydrochlorothiazide	Aprovel <sup>®</sup> <i>Coaprovel<sup>®</sup></i>

### II.7.3. Bêta-bloquants

Comme l'ensemble des médicaments susceptibles d'induire un bronchospasme (Cottin 1996, Babu 2004) **les bêta bloquants** peuvent induire une toux isolée. Cette toux s'observe avec les bêta bloquants donnés par voie générale mais aussi avec le Timolol donné par voie ophtalmique. Elle surviendrait préférentiellement chez les sujets atopiques. Son mécanisme impliquerait une hyper-réactivité bronchique.

### II.7.4. Interféron alfa-2b

Des effets indésirables tels que rhinite, pharyngite, bronchite et toux non productive ont été rapportées avec **L'Interféron-alfa 2 b (INF-a 2 b)** (Pileire 1999). L'incidence de la toux serait de 3-7 % passant à 8-11 % lorsque l'INF-a 2 b est associée à la Ribavirine par voie orale.

<b>Interféron Alfa -2b</b>	
<b>INTERFERON Alfa – 2b</b> <b>RIBAVIRINE</b>	Introna <sup>®</sup> , Viraferon <sup>®</sup> , Viraferonpeg <sup>®</sup> Copegus <sup>®</sup> , Rebetol <sup>®</sup>

### II.7.5. Thérapeutiques inhalées

La majorité des **thérapeutiques inhalées** peuvent induire une toux supposée d'irritation. Le diagnostic en est habituellement aisé du fait de la relation temporelle entre la cause et l'effet. Lorsqu'elle est intense, comme décrit avec les aérosols de pentamidine, de colimycine ou d'aminosides la toux impose l'arrêt du traitement.

### II.7.6. Autres médicaments

Nombre de médicaments sont susceptibles d'entraîner une toux aiguë ou chronique (Tableau d'après BABU 2004). Concernant plus spécifiquement les toux chroniques, les données de la littérature sont assez restreintes.

Tableau : autres médicaments susceptibles d'induire une toux (d'après BABU et col 2004).		
Bucillamine	Isoflurane	Nitrofurantoïne
Desflurane	Ketabemidone	Paroxétine
Dirithromicin	L-Tryptophane	Propofol
Fentanyl	Methotrexate	Sertraline
Interleukine 2	Morphine	Corticoïdes
	Mycophenolate-mofetil	Sufentanil
		Sulphonamides

Des toux chroniques ont également été rapportées avec des **médicaments** non cités dans le tableau ci-dessus:

- les neuroleptiques dans le cadre de dyskinésies laryngées (Feve 1993, Feve 1996)
- certains antirétroviraux comme l'Abacavir dans le cadre de réactions d'hypersensibilité (Elli 1998)

<b>Abacavir</b>	
<b>ABACAVIR</b>	Ziagen <sup>®</sup>

### II.7.7. En pratique

Le diagnostic de l'origine médicamenteuse d'une toux suppose que le clinicien en formule l'hypothèse, en évalue l'imputabilité intrinsèque sur les données cliniques et en recherche l'imputabilité extrinsèque à partir des bases de données disponibles (par exemple <http://www.pneumotox.com>).

## II.8. CONTEXTE NEURO-PSYCHIATRIQUE

### II.8.1. Causes neurologiques

Les grands syndromes neurologiques sont d'apparition relativement lente, ou suraiguë et la toux chronique n'est que rarement un mode de révélation.

Cependant, dans les polyradiculonévrites (Guillain-Barré, herpes, zona, sida, morsures de tiques), dans les compressions médullaires lentes, dans certaines rares épilepsies localisées, dans certains syndromes expansifs intracrâniens, une toux chronique peut être observée. Il en est de même dans les pathologies du carrefour ou de compression décrites dans les autres spécialités.

Il y a deux diagnostics à évoquer, dans lesquels la toux peut être un signe précoce : maladie des tics de Gilles De La Tourette qui associe coprolalie, tics moteurs (Hogan et coll. 1999 gC), et la chorée de Huntington où certains mouvements peuvent évoquer la toux (Lishman 1987 gB).

Dans toutes ces pathologies, la clinique associée à la neuroradiologie permet un diagnostic.

### II.8.2. Causes psychiatriques

Il n'existe pas de pathologie psychiatrique où la toux chronique soit un signe d'orientation. Mais il existe des situations où elle représente un moyen d'expression, de défense ou le signe d'un dysfonctionnement des conduites, du comportement ou de la personnalité. Enfin des facteurs psychologiques affectent souvent l'évolution d'une pathologie médicale et le recours à une psychiatrie de liaison aussi bien à l'hôpital qu'en pratique libérale est souhaitable. De plus, chez une personne ayant une maladie psychiatrique, l'origine organique ne doit pas être négligée.

Il faut cependant préciser de manière lexicographique l'utilisation de certains mots qui font référence à une éventuelle cause « psychiatrique » qui demeure un diagnostic de recours mais qui aurait parfois intérêt à être envisagée plus rapidement et dans de meilleures conditions. Ceci a pour but de faciliter les échanges entre professionnels à propos de la toux (références- Garnier Delamare 28 Ed 2004 et Classification internationale des maladies, CIM 10 OMS, 1992 Lib Masson)

**PSYCHOGENE** (*Angl, psychogenic*) se dit de phénomènes, symptômes, maladies purement psychiques, c'est à dire, ne correspondant à aucune lésion perceptible avec les moyens actuels de recherche

**FACTICE** (*Angl factitious*) les troubles factices sont caractérisés par des symptômes physiques ou psychiques qui sont produits intentionnellement ou qui sont feints dans le but de jouer le rôle de malade (*Angl sick-role*) Le syndrome de Münchhausen en fait partie.

**PATHOMIMIE** ou syndrome de Dieulafoy (*Angl pathomimia*) état morbide voisin de la mythomanie, caractérisé par le besoin qu'éprouvent ceux qui en sont atteints de présenter une maladie parfois même au prix d'une automutilation sans recherche évidente d'un profit matériel.

**SIMULATION** (*Angl simulation* ou *malingering*) Les signes et symptômes sont créés et soutenus pour des raisons de bénéfice espérés (être hospitalisé, trouver un asile, obtenir des compensations financières, échapper à la police, éviter le travail, éviter de répondre à ses obligations...) Ces personnes sont capables de cesser leur action dès que la situation devient à risque.

**TROUBLES SOMATOFORMES** (*Angl somatoform*) qui comporte de multiples catégories :

- Somatisation (*Angl somatisation*) avec de nombreuses plaintes touchant de multiples appareils
- Conversion (*Angl conversion*), conversion d'une énergie psychique qui ne peut s'extérioriser qu'en trouble somatique en apparence réel mais qui ne résiste pas à l'examen). C'est un symptôme de l'hystérie
- Hypochondrie (*Angl hypochondria*) croyance qu'a le patient d'être atteint d'une maladie précise plus que de présenter des symptômes
- Peur d'une dysmorphie corporelle (*Angl body dysmorphic disorder*) peur d'anomalie corporelle par rapport à une norme sociale (et aussi personnelle)
- Trouble douloureux somatoforme, présence d'une douleur sans affection médicale mais avec un retentissement social majeur, la toux chronique peut être une conséquence
- Trouble somatoforme non spécifié incluant tout ce qui ne répond pas aux critères des pathologies ci-dessus décrites, en particulier pour l'antériorité, la durée et qui correspond assez bien au symptôme isolé, comme la toux

Cette longue énumération a le mérite de rendre prudent par rapport à ce qu'il faut communiquer au patient avant d'avoir pris un avis spécialisé et ensuite de permettre d'établir une relation de confiance en sachant de part et d'autre de quoi il est question.

Bien entendu les symptômes existent chez une personne qui a une organisation de la personnalité précise. Il peut s'agir ici de pathologies phobiques (peur et anticipation de peurs, souvent multiples), obsessionnelles (TOC), hystérique (extériorisation désadaptée, histrionisme, théâtralisme..), anxieuses et dépressives (où la toux peut être un symptôme du trouble psychique). Plus rarement il s'agit d'états psychotiques ou de psychoses déficitaires en général évidentes. Ceci étant, une maladie physique est souvent associée, et la personne s'en plaint rarement.

**La connaissance de cet environnement permet de faciliter la décision et la proposition d'une consultation spécialisée qui aurait intérêt à ne pas être trop tardive en cas de recherche étiologique négative.**

## II.9. AUTRES CAUSES

La toux peut constituer un symptôme révélateur de pathologies dont l'expression est habituellement différente. Elle est l'expression d'une stimulation de l'arc réflexe et se caractérise par une toux sèche secondaire à une irritation mécanique du nerf d'Arnold (Feldman et coll. 1993 gC, Jegoux 2002 gC), à une stimulation du X (pneumogastrique) par une affection carotidienne, ou à une stimulation du nerf récurrent par une affection située sur son trajet.

Dans les dialyses péritonéales (Tarlo-Susan 2003, Bundy et coll. 1994, Herbrig-Kay 2003, Min 2000, Rivera 1991 gC), la toux est fréquente, mais les causes apparaissent semblables à celles retrouvées dans la population générale : RGO, facteurs allergiques, rhinorrhée postérieure, médicaments... (Tarlo 2003 gC). L'augmentation de la pression abdominale dans les dialyses péritonéales pourrait rendre compte de la plus fréquente association d'une toux et d'un RGO comparativement aux hémodialyses (Min 2000 gC). Une toux sèche peut aussi révéler un hydrothorax (Bundy et coll. 1994 gC), ou une complication de la dialyse péritonéale (fistule pleuro-péritonéale (Zeier 2003 gC)), ou de la pose d'un cathéter sous-clavier (Wong 2001 gC).

La dilatation de l'œsophage, à l'origine d'une compression trachéale avec toux, est une complication de la mise en place d'anneau gastrique, réversible lorsque l'anneau est distendu (Gentil et coll. 2003 gC).

**CONCLUSION** : La toux résulte d'une stimulation directe ou indirecte des récepteurs tussigènes. La diversité de leurs localisations explique la multiplicité des causes. L'approche méthodique par appareil paraît le meilleur moyen d'aboutir à un diagnostic étiologique.

## **III. APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE LA TOUX NATIVE**

Le chapitre suivant présente la conduite à tenir face à une personne dont le motif de consultation principal est une toux chronique. Le premier consulté est souvent le médecin généraliste.

### **III.1. INTERROGATOIRE ET EXAMENS D'ORIENTATION DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE**

La démarche proposée par le groupe de travail est la suivante :

#### **III.1.1. Établir le diagnostic positif d'une toux chronique native sur trois critères :**

**1.1.1. Durée supérieure à 3 semaines**

**1.1.2. Absence de tendance à régresser**

**1.1.3. Absence de contexte étiologique connu**

#### **III.1.2. Évaluer son caractère invalidant**

En pratique quotidienne, les échelles de qualité de vie et/ou enregistrements sonores ne sont pas utilisés.

Le caractère invalidant de la toux peut être retenu lorsqu'il existe un ou plusieurs des caractères suivants :

- Retentissement physique ou psycho-social,
- Toux insomnante, émétisante, asthénisante,
- Fractures de côte, douleur musculaire aiguë, révélation ou majoration de hernie ou de prolapsus,
- Perte d'urines, céphalées, perte de connaissance,
- Autres conséquences plus rares (hypotension artérielle, hémorragies sous-conjonctivales, épistaxis, bradycardie ou tachyarythmie,... Cf Irwin 1998).

#### **III.1.3. Rechercher des signes de gravité**

L'enquête étiologique doit être rapide et faire appel au spécialiste concerné devant un ou plusieurs des signes suivants :

- Altération de l'état général,
- Syndrome infectieux (fièvre, sueurs nocturnes...),
- Dyspnée d'effort,
- Hémoptysie,
- Apparition ou modification de la toux chez un fumeur,
- Dysphonie, dysphagie,
- Fausses routes,
- Adénopathie(s) cervicale(s) suspecte(s),
- Anomalies majeures de l'examen clinique cardiopulmonaire.

### **III.1.4. En l'absence de signe d'alarme rechercher les éléments cliniques d'orientation étiologique**

Une seule étude (Mello et coll. 1996) suggère que les caractères de la toux (productif ou non productif, horaire, position...) ne peuvent être considérés comme des éléments d'orientation étiologique spécifiques.

Leur regroupement avec d'autres symptômes peut cependant avoir une valeur d'orientation initiale et guider l'ordre des investigations (McGarvey et coll. 1998<sup>b</sup>).

<b>Histoire évocatrice</b>	<b>Survenue de la toux</b>
<b>Asthme</b>	toux spasmodique nocturne au froid, à l'exercice, en cas de brouillard
<b>Rhinite</b>	antécédentes de sinusite, sensation de rhinorrhée postérieure, raclement de gorge, écoulement nasal, obstruction nasale, troubles de l'odorat
<b>Reflux</b>	survenue après les repas ou en position penchée en avant

**Note importante** : les valeurs prédictives positives de ces regroupements de symptômes se situent entre 40 % pour le reflux et 56 % pour l'asthme (McGarvey et coll. 1998<sup>b</sup>). De plus, il ne faut pas oublier que la toux peut être multifactorielle et qu'une histoire évocatrice ne dispense pas d'une approche diagnostique systématique telle qu'elle est décrite ci-dessous (avis du groupe).

#### **1.4.1. Cause médicamenteuse**

L'interrogatoire doit faire l'inventaire des médicaments pris par le patient au moment de l'installation de sa toux. Une étiologie médicamenteuse est d'autant plus suspectée que le médicament est connu comme pourvoyeur de toux chronique, notamment IEC, et que son introduction a coïncidé avec le début de la toux.

Cf. § II.7.2

#### **1.4.2. Coqueluche**

L'interrogatoire oriente vers une coqueluche en cas de contagion documentée ou suspectée, en présence d'une toux quinteuse et émétisante et/ou en présence d'une toux postinfectieuse, initialement banale, mais d'intensité croissante jusqu'au 14-21<sup>e</sup> jour. Cf. § II.2.6.2.

#### **1.4.3. Tabagisme**

La consommation chronique de tabac ou de cannabis est fréquemment à l'origine d'une toux. Chez l'adulte, le rôle du médecin est de discerner le symptôme banal, conséquence de l'inflammation bronchique, de la toux révélatrice d'une BPCO ou plus encore, d'un cancer des voies aériennes. Pour cela, il doit prendre en compte l'âge du patient, l'importance et l'ancienneté de sa consommation tabagique, le caractère récent, ancien ou récemment modifié de sa toux, l'existence de symptômes associés et les données de l'examen clinique. Cf. § II.2.3.

**Les causes suivantes ne sont pas présentées par ordre de fréquence, mais suivent un plan d'examen anatomique permettant une recherche étiologique méthodique plus facile à mémoriser.**

#### **1.4.4. Causes ORL**

- 1.4.4.i Causes rhinosinusiennes :*  
*Rhinite ou sinusite avec ou sans rhinorrhée postérieure*

- L'interrogatoire recherche les symptômes d'un dysfonctionnement nasal chronique avec ou sans rhinorrhée postérieure. On peut schématiquement classer la pathologie fonctionnelle nasale en deux groupes :
  - le dysfonctionnement nasal chronique polysymptomatique associe à des degrés divers différents symptômes des maladies rhinosinusiennes : obstruction nasale, rhinorrhée antérieure, rhinorrhée postérieure, troubles de l'odorat, éternuements, prurit nasal, douleurs faciales, épistaxis. C'est dans ce groupe qu'on retrouve la majorité des rhinites et sinusites chroniques et la polypose nasosinusienne. La présence d'une anosmie, surtout si elle est fluctuante ou parfois réversible au cours du temps, évoque en premier lieu une polypose. L'existence d'épistaxis doit toujours inquiéter car elles peuvent révéler une tumeur, une maladie de Wegener, une perforation septale... Le signalement d'une cacosmie oriente d'emblée vers une cause infectieuse bactérienne ou mycotique.
  - le dysfonctionnement nasal chronique monosymptomatique se résume à une doléance isolée. L'obstruction nasale chronique isolée est rarement due à une rhinite ou sinusite et résulte le plus souvent d'une cause mécanique ou d'un dysfonctionnement des plexus caverneux. Une anosmie isolée est rarement révélatrice d'une polypose, plus souvent d'une cause traumatique, infectieuse, toxique...
  - La rhinorrhée postérieure isolée mérite cependant une attention spéciale car si elle est associée à une toux chronique elle réalise le syndrome rhinorrhée postérieure – toux chronique (Irwin et coll. 1980 gC).
- L'examen rhinologique s'attache à rechercher une rhinorrhée postérieure objective, visible sur la paroi postérieure de l'oropharynx.

#### 1.4.4.ii Causes en rapport avec une atteinte du carrefour aérodigestif :

- Une dysphonie, des fausses-routes ou une dyspnée inspiratoire associés à la toux doivent faire orienter la personne vers une consultation ORL. De même, une dysphagie associée relève de l'ORL ou du gastroentérologue.

Les paresthésies pharyngées isolées sont banales et fréquentes. Leur association à une toux persistante justifie un bilan ORL.

Des régurgitations d'aliments non digérés, des ruminations, des bruits hydro-aériques et des blocages alimentaires évoquent un diverticule de Zenker (Dodds 1990, Périé 1998b, gC).

Des épisodes d'asphyxie aiguë fréquemment inaugurés par une toux, sans perte de connaissance suggèrent une hyperréactivité laryngée, dominée par les spasmes laryngés.

- L'examen clinique recherche des adénopathies cervicales, un goître, une hypertrophie majeure des amygdales (Birring et coll. 2004 gC), une luette de longueur excessive (Miller 1993 gC), ou encore une thyroïde linguale (Oppenheimer 2001 gC). L'imputabilité de ces affections à l'origine de la toux n'est pas absolue, mais l'existence d'une seule de ces anomalies doit conduire à un bilan ORL.

#### 1.4.4.iii Causes otologiques :

L'interrogatoire recherche des antécédents d'affections auriculaires (prurit du conduit auditif externe en cas d'eczéma, utilisation de bouchons auriculaires, utilisation de coton tiges, corps étrangers, bouchon épidermique au cours de cholestéatome, sténose du conduit) (Feldman 1993 gC, Jegoux 2002 gC). Ces causes sont exceptionnellement à l'origine d'une toux chronique.

### 1.4.5. Cause bronchopulmonaire

L'interrogatoire bronchopulmonaire recherche

- La notion d'exposition chronique à des aérocontaminants pouvant être responsables de toux chronique: tabagisme actif et passif, inhalation de cannabis ou autres substances, exposition à des particules ou des gaz toxiques d'origine professionnelle.

- Certaines caractéristiques sémiologiques qui peuvent orienter le diagnostic sans pour autant être pathognomoniques :
  - Toux rauque et aboyante, quinteuse parfois émétisante de la coqueluche
  - Toux avec hémoptysie dans le cancer bronchique
  - Toux associée à la perception par le patient de sifflements épisodiques intrathoraciques dans la toux équivalent d'asthme
  - Toux accompagnée d'expectoration muqueuse matinale dans la bronchite chronique tabagique et d'expectoration purulente (verdâtre) de la dilatation des bronches.
- L'examen recherche des signes évocateurs de pathologie bronchique (wheezing, traduisant un obstacle sur les grosses bronches, râles sibilants de l'asthme, râles bulleux et humides de la bronchite chronique) ou alvéolaire (râles crépitants de l'alvéolite inflammatoire, des pneumopathies interstitielles chroniques).

#### **1.4.6. Cause gastroentérologique**

L'existence d'un RGO doit être suspectée sur la notion d'antécédent d'œsophagite et surtout sur la présence de symptômes digestifs du reflux : le pyrosis (sensation de brûlures partant de l'estomac et remontant derrière le sternum avec parfois un goût amer dans la bouche) et/ou les régurgitations acides ou alimentaires (Guédon 1999). Leur spécificité pour le diagnostic de RGO pathologique, est plus grande lorsque leur fréquence est plurihédomadaire (Joelson et Johnson 1989) ou lorsque les deux sont associés (Isaulari et al 1995). En cas de dysphagie, l'hypothèse d'une obstruction œsophagienne fonctionnelle ou organique ou d'un diverticule doit être soulevée. Les sensations de régurgitation pharyngée ont une faible valeur pour le diagnostic d'acidification pharyngée (Williams 1999). L'aérophagie n'est pas en soi, un symptôme de reflux gastro-œsophagien pathologique.

Leur recherche doit être systématique car ils ne sont pas toujours spontanément signalés par le malade. Il faut souligner que 50 à 75% des personnes consultant pour une toux chronique en rapport avec des épisodes de RGO n'ont aucun symptôme digestif de RGO (Irwin 1993).

#### **1.4.7. Cause cardiologique**

- L'interrogatoire oriente vers l'origine cardiaque d'une toux si celle-ci survient à l'effort ou en décubitus s'accompagnant dans ces deux circonstances de dyspnée.
- L'examen confirme le bien fondé de cette orientation s'il retrouve une tachycardie, des signes d'insuffisance ventriculaire gauche (galop, râles crépitants) voire la cause de l'IVG (angor, hypertension, valvulopathie).

#### **1.4.8. Cause allergique**

Quel que soit le site de l'inflammation des voies respiratoires, le diagnostic d'allergie est posé, à l'interrogatoire, devant la présence de symptômes évocateurs de rhinoconjonctivite (prurit nasal et oculaire, éternuements, écoulement nasal antérieur et/ou postérieur, obstruction nasale bilatérale, rougeur oculaire) dans les circonstances d'exposition aux allergènes (unité de temps, unité de lieu, modifications pendant les vacances et jours de repos...).

L'interrogatoire recherche l'effet des traitements éventuellement pris (médicament, éviction), l'environnement allergique ou non du patient (animaux, acariens, pollens, moisissures, tabagisme, environnement professionnel, hobbies...) et les antécédents allergiques personnels et familiaux (bien que leurs valeurs prédictives soient faibles).

Ainsi, dans la grande majorité des cas, le diagnostic d'allergie pollinique est « facile » pour l'allergie printanière aux pollens de graminées et l'allergie automnale aux pollens de Composées et d'Ambrosiacées (dans la région Rhône-Alpes). La pollinisation des espèces qui fleurissent en hiver et au début du printemps est relativement variable d'une année à l'autre, et les symptômes surviennent ainsi à des périodes inconstantes. C'est le cas de l'allergie aux pollens de Cupressacées dans la région méditerranéenne où la floraison du cyprès s'étend de

novembre à mars selon les années. Les symptômes sont souvent très intenses, rarement sous forme d'une toux isolée, et mis sur le compte d'une bronchite aiguë virale.

L'allergie aux acariens est fortement envisagée si la toux est maximale le matin au lever, à l'automne ou lorsque le sujet fait son lit ou vide l'aspirateur et si elle disparaît pendant les séjours en altitude (les acariens ayant besoin de chaleur et d'humidité pour se multiplier, ils ne peuvent survivre au-delà de 1000-1200 mètres d'altitude). Dans certains cas précis, il peut apparaître clairement que le contact avec des animaux est responsable d'épisodes de recrudescence de toux. L'unité de lieu existe alors avec les poussées de toux mais aussi de rhinite, de conjonctivite lors de ces contacts.

L'allergie aux moisissures est fortement envisagée s'il existe des moisissures dans la maison et si la toux apparaît lorsque le sujet rentre dans les pièces concernées ou encore avant un orage. Elle peut aussi être envisagée si la toux apparaît en saison chaude (été ou début d'automne).

Le diagnostic de toux d'origine professionnelle enfin, doit toujours être évoqué si le patient a fait le lien entre l'apparition de ses symptômes et son travail. En effet, les symptômes, au moins au début, sont rythmés par l'exposition professionnelle et sont donc présents (ou majorés) en semaine et disparaissent ou s'amendent pendant les week-ends et les vacances. Ultérieurement le diagnostic est moins évident.

Les circonstances de survenue peuvent orienter vers tel ou tel allergène :

	Acariens	Graminées	Arbres	Herbacées*	Animaux	Moisissures
Toute l'année	++				++	++
Printemps	+	++	+			
Eté				++		++
Automne	+			++		
Hiver			++			
Contact animal					++	

\* Composées et Ambrosiacées, (périodes de pollinisation variables selon les régions)

#### 1.4.9. Cause comportementale

Les causes comportementales sont à envisager en l'absence des causes médicales décrites ci-dessus et en présence d'un comportement évocateur. Les caractéristiques de la personnalité (phobique, obsessionnelle, complaisante, instable, revendiquant de manière paradoxale, passive ou hostile) les caractéristiques du comportement particulièrement anxieux ou dépressif sont à prendre en compte. Des éléments sémiologiques de la toux (hyperventilation associée, ritualisée, diurne avec une absence totale de modification du sommeil, disparaissant spontanément de manière inexplicable) doivent faire penser à une cause comportementale.

### III.1.5. Stratégie de prise en charge initiale par le médecin généraliste

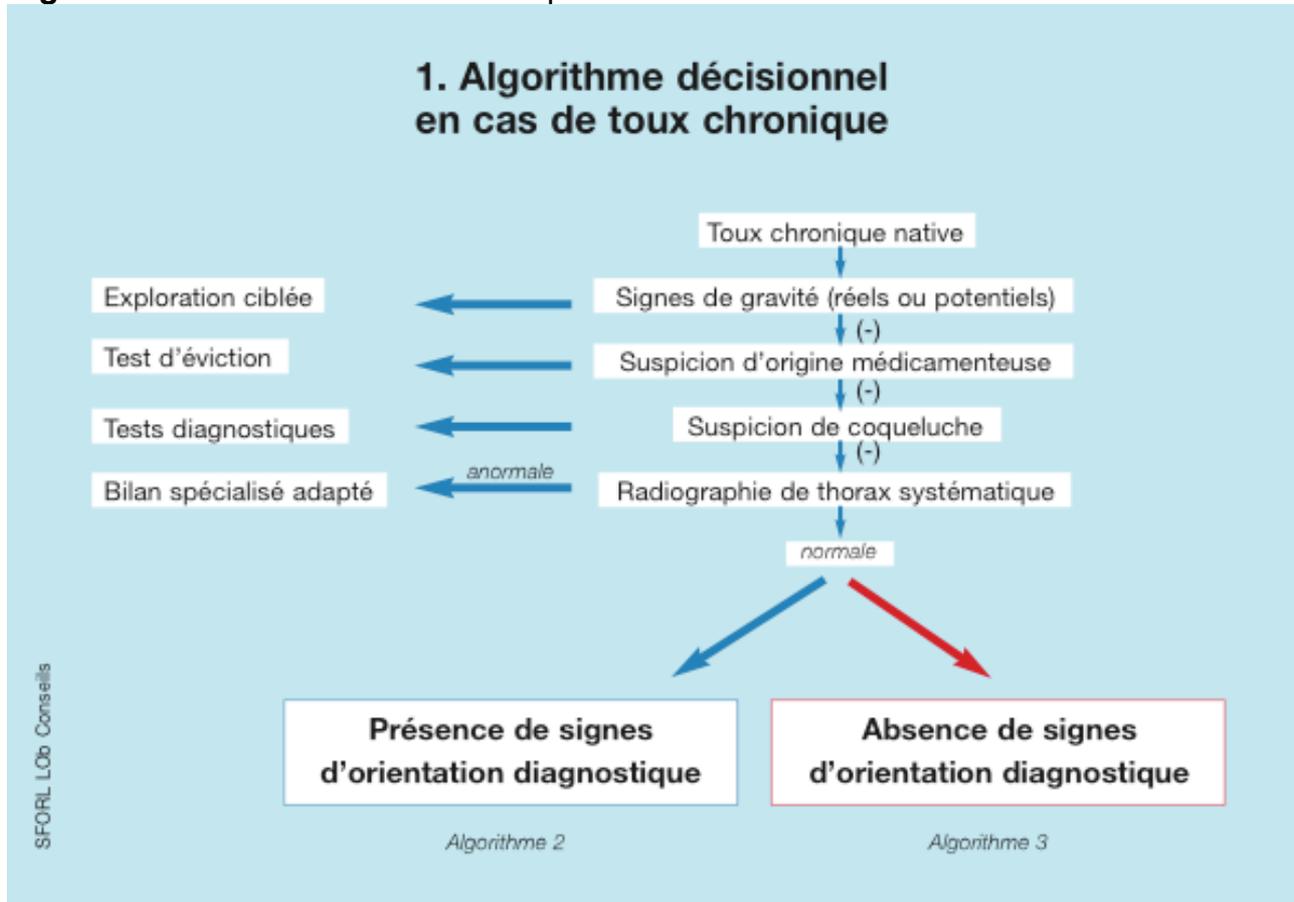
#### 1.5.1. En présence de signes d'alarme

La présence de signes d'alarme doit conduire à un examen spécialisé en fonction des symptômes.

- Altération de l'état général (vers l'ORL ou le pneumologue),
- Syndrome infectieux (vers le pneumologue),
- Dyspnée d'effort (vers le cardiologue, le pneumologue ou l'ORL),
- Hémoptysie (selon l'importance vers un service d'urgence ou le pneumologue),
- Apparition ou modification de la toux chez un fumeur (vers le pneumologue ou l'ORL),

- Dysphonie, dysphagie, fausses routes (vers l'ORL ou le gastroentérologue),
- Adénopathie(s) cervicale(s) suspecte(s) (vers l'ORL),
- Anomalies majeures de l'examen clinique cardiopulmonaire (vers le cardiologue, le pneumologue ou le service des urgences).

### Algorithme 1 : en cas de toux chronique



#### 1.5.2. En cas d'imputabilité forte d'une cause médicamenteuse

Arrêt du médicament suspecté, en coordination avec le médecin prescripteur, pour mettre en place un traitement alternatif.

Pour les IEC, la toux doit cesser dans les 4 à 6 semaines après l'arrêt (Holmes 2004, OHollaren 1990, Breslin et coll. 2002).

Le symptôme doit être réévalué au terme de ce délai.

#### 1.5.3. En cas de suspicion de coqueluche

En cas de suspicion de coqueluche, sur les données épidémiologiques et cliniques, il faudrait théoriquement confirmer le diagnostic par PCR et sérologie ELISA, mais actuellement ces deux examens ne sont pas remboursés en France et l'on doit se contenter de la sérologie Western Blot. Une antibiothérapie par macrolide ne se justifie qu'en cas de nourrisson non vacciné dans l'entourage. Elle n'a aucun effet sur la toux qui résiste le plus souvent à tout traitement symptomatique mais heureusement se résout habituellement dans un délai de 1 à 2 mois.

#### 1.5.4. En cas de tabagisme

Chez l'adolescent, tabagique récent, la toux est un symptôme banal mais aussi un argument pour proposer un sevrage tabagique dès la première consultation. La toux doit disparaître avec l'arrêt du tabagisme. On peut en rapprocher la toux liées à la consommation chronique de cannabis.

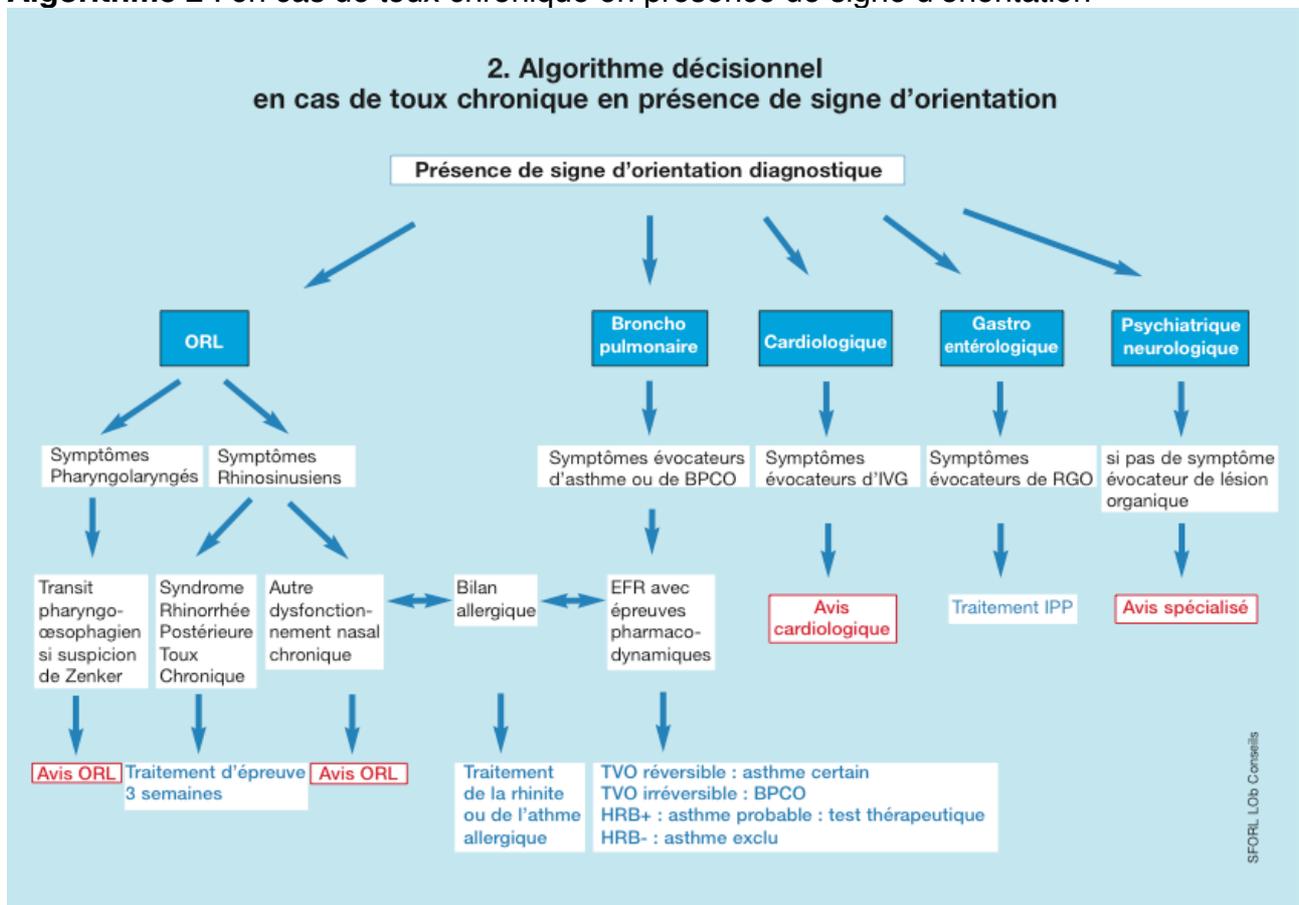
Chez l'adulte, tabagique chronique, la toux est un symptôme fréquent mais aussi un facteur de risque majeur de BPCO ou de cancer des voies aériennes. Elle justifie un bilan ORL et pneumologique dès la première consultation et par la suite, en cas de modification en dehors d'un contexte de banale exacerbation (syndrome viral, expectoration verdâtre).

### 1.5.5. Radiographie thoracique (face et profil)

Qu'il y ait ou non d'anomalie auscultatoire, la radiographie thoracique est systématique en présence d'une toux chronique native (avis du groupe). Elle objective les opacités parenchymateuses, pleurales et médiastinales conséquentes (infection, tumeur, atelectasie ou infarctus). Elle méconnaît les lésions bronchiques (DDB, bronchite chronique), endobronchiques (tumeur de petite taille, corps étranger non radio-opaque) ou vasculaire (embolie pulmonaire).

**Les stratégies suivantes ne sont pas présentées par ordre de fréquence étiologique, mais suivent un ordre anatomique.**

### Algorithme 2 : en cas de toux chronique en présence de signe d'orientation



### 1.5.6. En cas d'orientation diagnostique ORL

#### 1.5.6.i Cause rhinosinusienne :

- 1) Devant un syndrome rhinorrhée postérieure – toux chronique, les auteurs anglosaxons, essentiellement l'école d'Irwin, proposent la réalisation d'une radiographie des sinus (Irwin et coll. 1990, Pratter et coll. 1993, Irwin et coll. 1981 gC). En l'absence d'image radiologique évoquant une sinusite, ils préconisent la prescription d'une association

anti-H1 de première génération – décongestionnant pendant trois semaines, relayée en cas de succès par une corticothérapie locale nasale pendant trois mois (Irwin et coll. 1990, Pratter et coll. 1993, Irwin et coll. 1981 gC). Si les radiographies montrent des signes de sinusite (niveau liquide ou opacité franche d'un ou plusieurs sinus), ils préconisent la prescription simultanée d'une association anti-H1 de première génération – décongestionnant avec un traitement antibiotique (molécule active sur les anaérobies de la cavité buccale et *Haemophilus influenzae*) pendant trois semaines, relayée en cas de succès par une corticothérapie locale nasale pendant trois mois.

En France, les molécules proposées par Irwin font partie de la pharmacopée (Dimégan® LP, Sudafed®) mais n'ont pas d'AMM dans cette indication. Par ailleurs, la radiographie des sinus semble peu contributive dans l'exploration des rhinorrhées postérieures et le diagnostic des sinusites (Klossek et coll. 2005). De plus, la durée préconisée de l'antibiothérapie de la sinusite aiguë varie de quatre à dix jours (AFSSAPS 2001) et l'utilisation des antibiotiques en cure prolongée dans le traitement des sinusites chroniques n'a pas été évaluée.

Il n'y a actuellement en France aucun consensus professionnel pour prendre en charge ce syndrome. Au vu de la littérature, le groupe recommande l'utilisation en première intention de bromphéniramine / pseudoéphédrine pendant trois semaines.

En cas d'échec de ce traitement, il est préférable d'adresser le patient à l'ORL sans prescrire de corticoïdes par voie générale mais en prescrivant un scanner des sinus (Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale 2005) car :

- la corticothérapie peut faire disparaître des lésions pathologiques,
- l'interprétation des opacités nécessite une confrontation avec les données endoscopiques (en effet, 20 % des sujets sains ont des opacités sans signification pathologique (Bhattacharyy et coll. 1997 gA, Lloyd 1990 gC, Jones et coll. 1997 gB).

- 2) Devant un dysfonctionnement nasal chronique monosymptomatique autre que la rhinorrhée postérieure : il est préférable d'adresser le patient à l'ORL qui décidera de l'intérêt d'un scanner.
- 3) Devant un dysfonctionnement nasal chronique polysymptomatique : il est préférable de demander un scanner des sinus et d'adresser le patient à l'ORL muni de son scanner (avis du groupe). Il est important de ne pas prescrire de corticoïdes par voie générale avant la réalisation du scanner et la consultation ORL.

#### *1.5.6.ii Cause en rapport avec une atteinte du carrefour aéro-digestif :*

Un examen spécialisé ORL est indispensable, qui comprendra, dans un premier temps, une fibroscopie de la déglutition (Langmore 1988, Bastian 1993, Périé 1998c, gC). S'il existe une suspicion de diverticule de Zenker, un transit pharyngo-œsophagien peut déjà être prescrit par le médecin traitant en vue de la consultation avec l'ORL.

#### **1.5.7. En cas d'orientation diagnostique bronchopulmonaire**

En cas de suspicion d'asthme, il faut assurer le diagnostic qui implique un traitement de longue durée. Celui-ci repose sur la réalisation d'EFR à la recherche d'un trouble ventilatoire obstructif réversible sous bronchodilatateurs. En absence de TVO, une hyperréactivité bronchique est systématiquement recherchée. Son absence élimine le diagnostic d'asthme. Sa présence renforce la suspicion d'asthme mais ne l'affirme pas. Elle légitime néanmoins un traitement d'épreuve de la toux par un traitement spécifique de l'asthme (corticoïde et bronchodilatateur inhalés).

En cas de suspicion de BPCO, deux mesures s'imposent : pratiquer des EFR qui permettent de déterminer le stade d'obstruction bronchique du patient (classification GOLD: Bronchite chronique non obstructive ou BPCO (VEMS/CV < 70 %) de stade 1 (VEMS < 80 %), stade 2 (VEMS < 50 %), stade 3 (VEMS < 30 %)) qui conditionne la prise en charge ; convaincre le patient de l'intérêt d'un sevrage tabagique qui représente par ailleurs la seule mesure réellement efficace contre la toux.

En cas de suspicion de dilatation des bronches, de cancer bronchique (toux de modification récente et inexplicée chez un fumeur) ou d'autre affection bronchopulmonaire, le patient doit être adressé en consultation spécialisée.

#### **1.5.8. En cas d'orientation diagnostique gastroentérologique**

Chez les personnes qui n'ont jamais eu d'endoscopie digestive haute, la nécessité de compléter le bilan avant traitement par une endoscopie digestive haute dépend de l'existence ou non de signe d'alarme (dysphagie, hémorragie, altération de l'état général) ou de facteurs de risque, (pour certains, âge supérieur à 50 ans) et de la sévérité des symptômes (douleur quotidienne, nocturne) conformément aux recommandations sur le RGO de l'adulte. (Conférence de consensus Franco-Belge sur le RGO de l'adulte 1999).

Chez les personnes qui ont déjà eu une endoscopie, il n'y a pas lieu de refaire une endoscopie si le premier examen ne montrait pas d'œsophagite sévère et s'il n'y avait pas d'endobrachyœsophage.

Chez les personnes qui présentent des manifestations digestives de RGO ou des antécédents d'œsophagite, la majorité des auteurs recommandent d'entreprendre d'emblée un traitement antireflux selon les modalités décrites au chapitre traitement.

#### **1.5.9. En cas d'orientation diagnostique cardiologique**

Une suspicion d'insuffisance ventriculaire gauche en présence d'une toux d'effort associée à une dyspnée d'effort, une orthopnée, une tachycardie et d'éventuelles anomalies auscultatoires justifient une consultation spécialisée.

#### **1.5.10. En cas d'orientation diagnostique allergique**

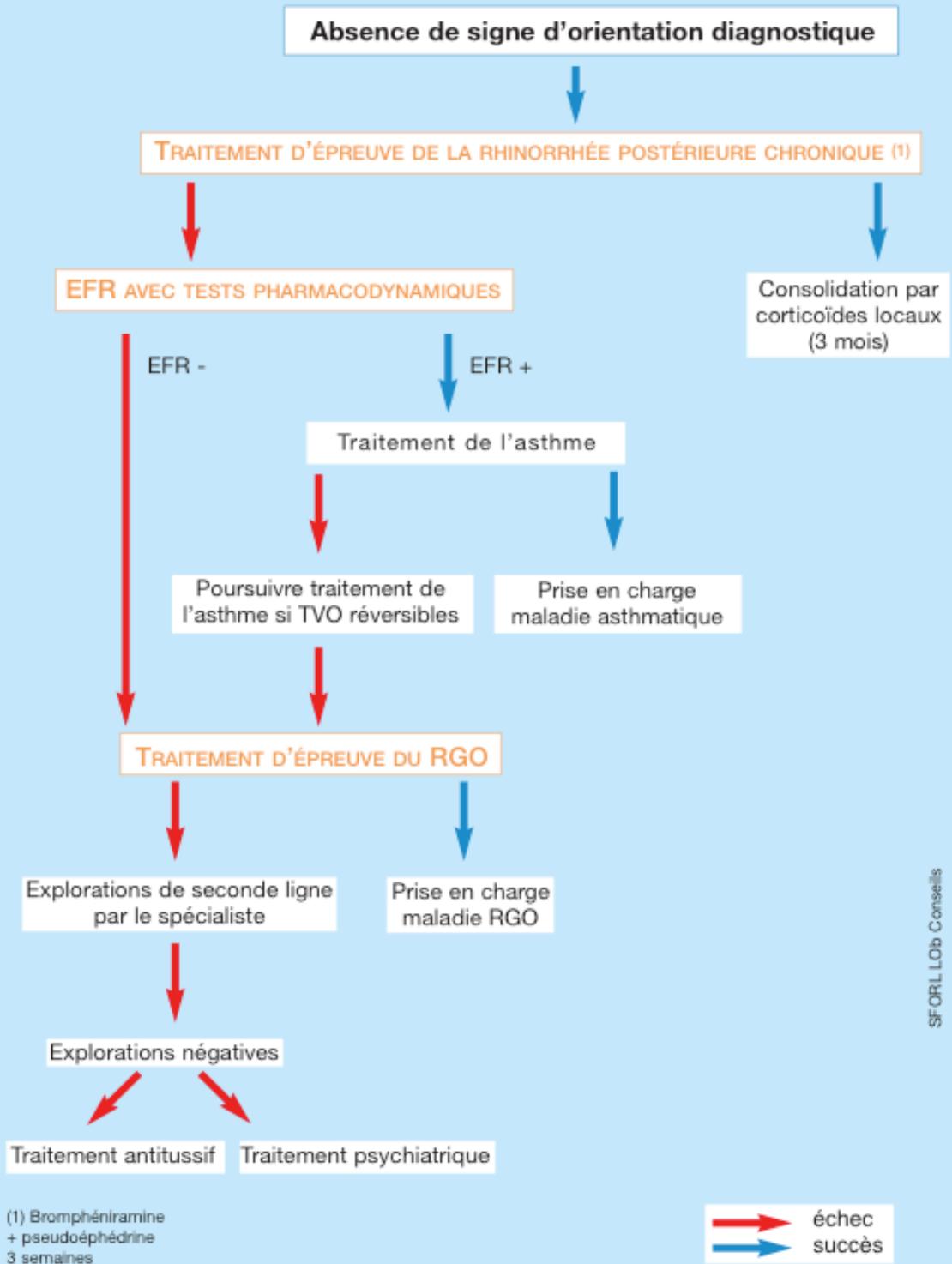
Les tests multi-allergéniques représentent une approche diagnostique pour le médecin sans compétence allergologique. Ce sont des tests sériques dépistant dans le sérum du patient les IgE spécifiquement dirigées contre les pneumallergènes les plus courants. Pour certains tests, la réponse est qualitative, binaire (oui/non). Pour d'autres, elle est semi-quantitative. Le praticien saura donc si son patient est sensibilisé ou non et pourra alors le confier à un allergologue. Le dosage d'IgE spécifiques au hasard n'est pas recommandé. Les tests unitaires vis-à-vis d'allergènes multiples dans un même réactif ou sur un même support (CLA) ne sont pas des tests de dépistage. Ils ne sont pas cumulables avec les autres tests biologiques (Journal Officiel : Arrêté du 5 novembre 2003 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985).

#### **1.5.11. En cas d'orientation diagnostique comportementale**

Il faut tenter d'évaluer avec la personne le retentissement émotionnel de la toux chronique, tout en replaçant le symptôme dans le cadre du fonctionnement de sa personnalité, le plus souvent bien connue par le généraliste. Ensuite, selon l'anticipation de la possibilité d'acceptation, il faudra proposer une consultation psychiatrique dans le but d'aider à tolérer le symptôme et à mieux le maîtriser. L'annonce de l'hypothèse diagnostique doit être expliquée au patient, en soulignant le bénéfice thérapeutique qu'il peut en attendre et en évitant de faire penser au patient qu'il ne présente plus d'intérêt clinique et que son symptôme est « inventé ».

**Algorithme 3** : en cas de toux chronique en l'absence de signe d'orientation

### 3. Algorithme décisionnel en cas de toux chronique en l'absence de signe d'orientation



### 1.5.12. Aucune orientation étiologique

Si aucune cause n'est identifiée, la stratégie proposée ici découle directement de la conférence de consensus américaine de 1998 :

- 1) tentative de traitement pendant trois semaines d'une rhinorrhée postérieure occulte par anti-H1 de première génération + décongestionnant. Si ce traitement est efficace, consolidation du résultat par trois mois de corticoïdes nasaux (Consensus US Chest 1998)(grC).
- 2) en cas d'échec, EFR pour rechercher un asthme. Si le test est positif (TVO réversible ou HRB): traitement d'épreuve d'un mois mis en route.  
Si le traitement d'un asthme est efficace sur la toux, la prise en charge ultérieure est celle d'un asthme chronique.  
Si ce traitement est inefficace et que l'asthme était certain (TVO réversible), il faut penser à une cause associée (PNDS et/ou reflux...) et envisager un traitement combiné.
- 3) Si les EFR sont normales (absence de TVO et HRB négatif), un traitement antireflux d'épreuve est recommandé selon les modalités décrites plus loin. En cas de réponse au traitement, l'imputabilité du RGO dans la toux peut être retenue.

L'utilité d'une endoscopie digestive haute pour étayer les indications d'un traitement antireflux chez les personnes présentant une toux chronique sans symptôme digestif associé est limitée du fait de sa faible valeur prédictive négative. La place de l'endoscopie haute est à peine mentionnée dans les conclusions de la conférence de consensus américaine du Collège des pneumologues (Irwin et al 1988) et n'était pas réalisée dans la plupart des séries publiées. Cependant malgré l'absence totale de preuve de son utilité, le jury de la conférence de consensus franco-belge a considéré qu'elle était indiquée en première intention devant toute manifestation atypique de RGO. Sa faible sensibilité pour le diagnostic de RGO, son coût et surtout son absence d'utilité pour la décision thérapeutique amènerait plutôt à conclure que les inconvénients de l'endoscopie digestive haute dépassent ses avantages et qu'elle ne peut être recommandée avant l'instauration d'un traitement antireflux chez les personnes qui ne présentent aucun signe d'appel digestif. Tant que la prévalence de l'œsophagite chez ces personnes ne sera pas précisée, il sera impossible d'estimer l'efficacité d'une stratégie comportant l'endoscopie en première intention. Certes, une étude belge (Poelmans) suggère que la prévalence de l'œsophagite pourrait être élevée mais elle ne concernait que des personnes avec symptômes ORL et il n'est pas certain que ces résultats puissent être extrapolés aux personnes souffrant d'une toux chronique. L'administration préalable à l'endoscopie, d'un traitement par les IPP, diminue sa sensibilité puisqu'elle permet la cicatrisation de l'œsophagite dans plus de 75% des cas après 4 semaines de traitement (Chiba et coll. 1997). On estime que la prévalence de l'œsophagite chez des personnes présentant des symptômes supraglottiques ne devrait pas dépasser 5 % après 8 semaines de traitement par les IPP. L'endoscopie œsophagienne chez un malade traité par les IPP perd donc beaucoup de sa valeur. En tout état de cause, si l'endoscopie est pratiquée, elle doit l'être en dehors de tout traitement par les IPP.

La nécessité de réaliser systématiquement une pHmétrie œsophagienne quand l'endoscopie est normale pour décider d'un traitement anti-reflux est tout aussi controversée (Irwin et al 1998, Mc Garvey 2004<sup>a</sup>). Le principal intérêt de la pHmétrie distale serait d'éviter un traitement par les IPP chez les personnes qui ont une acidification œsophagienne normale étant entendu que les personnes qui ont une pHmétrie normale seront non répondeuses. (Irwin et al 1998 ; Ours et al 1999). Ces conclusions méritent toutefois d'être vérifiées car, mise à part l'étude d'Ours (1999) qui portait sur un petit nombre de personnes, aucune autre étude ne permet de connaître l'effet des IPP lorsque la pHmétrie est normale vu que, dans ce cas, les personnes ne recevaient aucun traitement. Cette question se pose d'autant plus, qu'une étude récente a montré que 3 personnes sur 10 avaient une toux déclenchée uniquement par des

reflux faiblement acides (pH compris entre 4 et 7) qui ne sont pas comptabilisés dans les études pHmétriques standards (Sifrim et al 2005).

Compte tenu des contraintes qu'elle impose, d'une difficulté réelle d'accessibilité en pratique courante, la pHmétrie n'a pas été considérée par le jury de la conférence de consensus américaine comme préalable indispensable à la mise en route d'un traitement médical anti-reflux dès lors que la recherche exhaustive d'une autre cause de toux avait été réalisée (Irwin et al 1998). Par contre, en France, la confirmation objective d'un RGO acide pathologique est recommandée pour instituer un traitement par les IPP devant des manifestations extradiigestives évocatrices de RGO (Picon 2000). On ne peut toutefois considérer de la même façon, la stratégie diagnostique des douleurs thoraciques avec celle des symptômes ORL ou de la toux qui posent chacun des problèmes spécifiques. Le niveau de preuve de l'utilité de la pHmétrie avant traitement ne repose que sur des avis d'experts ; aucune étude contrôlée ou analyse médico-économique ne permet aujourd'hui d'étayer le bien fondé de cette recommandation.

Si aucun de ces traitements ne montre leur efficacité, le groupe recommande un avis pneumologique dans un premier temps, avant d'adresser à l'ORL et éventuellement au gastroentérologue.

Si aucune étiologie n'a finalement été identifiée, il faut envisager soit les limites du bilan diagnostique, soit une cause comportementale.

Un traitement symptomatique antitussif peut alors être discuté en cas de toux invalidante et non productive.

#### **1.5.13.Plusieurs causes identifiées**

Il est souhaitable dans un premier temps de ne pas débiter plusieurs traitements simultanément mais d'entreprendre successivement les différents traitements spécifiques de chaque cause.

Cependant, certaines toux chroniques pouvant résulter de facteurs étiologiques multiples, des associations thérapeutiques peuvent être entreprises dans un deuxième temps.

## III.2. EXAMEN ET BILAN DU MÉDECIN SPÉCIALISTE

La place du spécialiste ne se justifie qu'après une démarche complète.

### III.2.1. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause ORL

#### 2.1.1. Rhinorrhée postérieure, dysfonctionnement nasal chronique

- Le patient présente un dysfonctionnement nasal chronique polysymptomatique :  
Il est impossible de passer en revue toute la pathologie chronique rhinosinusienne. Le lecteur intéressé peut se reporter au Rapport de la Société Française d'ORL à paraître en 2006 (Jankowski 2006). Schématiquement, l'endoscopie nasale aide à interpréter le scanner des sinus en donnant une valeur sémiologique aux opacités sinusiennes. Couplés aux données fondamentales de l'interrogatoire, ces deux examens permettent de différencier trois groupes de pathologies : pathologie oedémateuse, pathologie suppurante, et pathologie croûteuse-sanieuse.

Un bilan spécifique à chacune de ces trois situations doit être entrepris en collaboration avec les spécialistes concernés, comportant obligatoirement des investigations pneumologiques ou de médecine interne quand il existe une toux chronique :

- recherche d'un asthme ou d'une hyper-réactivité bronchique et d'une allergie dans la pathologie oedémateuse ;
- recherche de broncheectasies, d'une panbronchiolite diffuse, d'un déficit immunitaire, d'une mucoviscidose, d'un syndrome de dyskinésie ciliaire primitive dans la pathologie suppurante ;
- recherche d'une maladie de Wegener, d'une sarcoïdose, d'une maladie de Churg-Strauss, d'un ozène dans la pathologie croûteuse-sanieuse.

Si la toux ne trouve pas d'explication à l'étage pneumologique, on retiendra comme cause possible une pathologie rhinosinusienne isolée : sinusite d'origine dentaire, mycoses, rhinosinusites oedémateuses ou purulentes chroniques, ozène et autres rhinosinusites inclassables.

- Le patient présente le syndrome rhinorrhée postérieure- toux chronique après échec du traitement d'épreuve proposé par le médecin traitant; deux situations peuvent être rencontrées :
  - le bilan ORL retrouve malgré cette séméiologie atypique un des trois cadres pathologiques décrits dans le dysfonctionnement nasal chronique polysymptomatique (voir ci-dessus)
  - l'endoscopie nasale et le scanner des sinus sont normaux ; on oriente l'enquête étiologique vers les autres causes pneumologique, allergique ou un RGO.
- Le patient présente un dysfonctionnement nasal chronique monosymptomatique autre : parmi ceux-ci, seule une obstruction nasale chronique avec respiration buccale mérite d'être considérée comme facteur d'entretien possible d'une toux chronique et traitée.

#### 2.1.2. Dysphonie, dysphagie et fausses-routes, paresthésies pharyngées, odynophagie

##### 2.1.2.i Causes en rapport avec une lésion tumorale

Lorsque l'examen clinique ORL en consultation et la laryngoscopie indirecte font suspecter une lésion tumorale, le premier examen à réaliser est une panendoscopie, qui permet par les biopsies de confirmer le diagnostic. Le bilan complémentaire topographique comprendra un scanner cervical, ou cervico-thoracique, associé à celui de la prise en charge des tumeurs des VADS.

### 2.1.2.ii Causes en rapport avec des troubles du carrefour aérodigestif

L'interrogatoire retrouve l'existence d'une dysphagie et de fausses routes au cours de la déglutition des aliments et/ou de la salive, responsables d'une toux, sauf dans les cas où les fausses routes sont silencieuses.

L'examen à l'abaisse langue et la laryngoscopie indirecte, au miroir puis en nasofibroscopie, sont les principaux examens à réaliser. Ils recherchent en premier lieu une anomalie pariétale, en particulier tumorale, et une atteinte des nerfs crâniens. Une stase bucco-pharyngée salivaire est souvent observée dans les perturbations des premiers temps, volontaires, de la déglutition. La laryngoscopie précise la mobilité laryngée, l'état des sinus piriformes et la présence d'une stase salivaire hypopharyngée, signe d'une grande valeur d'organicité lorsqu'elle est franche. Lorsqu'a été éliminé une affection pariétale, la fibroscopie de la déglutition, au cours des déglutitions sèches et alimentaires, est le premier examen à réaliser (Langmore 1988, Bastian 1993, Périé 1998c, Wu 1997, grade C). Elle permet en effet de réaliser au fauteuil, une étude dynamique du temps réflexe de la déglutition (déclenchement du temps réflexe de la déglutition, propulsion et clairance pharyngée, fermeture laryngée, coordination de la déglutition). Elle peut être couplée à une caméra pour un enregistrement vidéo simultané. La fibroscopie est réalisée lors de déglutitions sèches puis lors de la prise d'aliments de consistance variable (crème, eau colorée, solides). La sensibilité du carrefour est testée par l'attouchement de la muqueuse avec le nasofibroscope (qui déclenche un réflexe de fermeture laryngée). Les fausses routes sont directement visualisées et sont caractérisées (primaires, synchrones ou secondaires au temps réflexe de la déglutition). En fin d'examen, l'introduction du nasofibroscope dans la trachée, objective les passages transglottiques. Le sphincter supérieur de l'œsophage n'étant pas accessible à cet examen fibroscopique, seuls des signes indirects non spécifiques traduisent son dysfonctionnement (stase dans le bas hypopharynx). Il existe cependant un signe spécifique d'un dysfonctionnement du SSO lié à un diverticule de Zenker, baptisé « signe de la marée », qui traduit les régurgitations (Périé 1998b gC, Périé 1999b gC).

En fonction des premières constatations, le bilan sera complété par une endoscopie au tube rigide, des explorations radiologiques morphologiques ou dynamiques (scanner cervical et/ou thoracique pour éliminer un obstacle, radiocinéma pharyngo-œsophagien, transit pharyngo-œsophagien, manométrie), des biopsies musculaires, une électromyographie du larynx, un test anticholinestérasique ou un bilan neurologique complémentaire (consultation spécialisée, scanner et/ou IRM de la base du crâne et cérébral...).

### 2.1.3. Dysphagie et ruminations et régurgitations

Cf supra. Lorsque l'examen et les symptômes sont évocateurs d'un diverticule de Zenker, le premier examen complémentaire à demander et qui pose le diagnostic est un transit pharyngo-œsophagien (Curtis et coll. 1984, Doods 1990, Périé 1999b, grades C).

### 2.1.4. Intervention récente sur les VADS et/ou intubation

La chirurgie cervicale (thyroïdectomie) ou portant sur les VADS, les traumatismes cervicaux peuvent générer des lésions cicatricielles ou nerveuses qui peuvent altérer la déglutition. De même, une intubation prolongée peut provoquer des lésions laryngées ou trachéales qui génèrent des troubles de la déglutition (Périé 1998a, Laccourreye 1998, grades C). A un stade de plus peuvent survenir des fistules œsotrachéales, de diagnostic plus difficile.

La symptomatologie retrouve une toux au cours de la déglutition, sans notion de blocages alimentaires, et des épisodes de surinfections pulmonaires à répétitions.

Un examen au miroir ou au fibroscope du larynx et de la trachée permettra d'observer des lésions inflammatoires, granulome, troubles de la mobilité laryngée...

Le diagnostic de fistule œsotrachéale impose la réalisation d'un examen polyendoscopique de la trachée et de l'œsophage (avec un éventuel test au bleu de méthylène) et la réalisation d'un transit pharyngoœsophagien avec un produit hydrosoluble.

Il a été aussi rapporté le déclenchement d'une toux sur barotraumatisme induit par une ventilation mécanique sur pression positive continue (Ulyatt 1991 gC).

### **2.1.5. Spasmes laryngés et syndrome de dysfonctionnement des cordes vocales**

La toux chronique peut être un symptôme associé à un dysfonctionnement des cordes vocales, qui regroupe certaines pathologies comme les spasmes laryngés, les dyskinésies laryngées, les pseudo-asthmes ou les larynx irritables. L'abaissement du seuil de réflectivité laryngé ou trachéal est évoqué (Auliac et coll. 2002 gC, Altman et coll. 2002 gC).

L'examen nasofibroscopique du larynx est destiné à confirmer la mobilité des cordes vocales. Le diagnostic différentiel peut être difficile avec l'asthme et peut imposer d'avoir recours à des tests de provocations. Les explorations fonctionnelles respiratoires ne montreront pas d'amélioration significative après administration de bronchodilatateurs. En général, la réponse aux tests de provocation par la métacholine est normale. Cependant les courbes débits volumes peuvent être perturbées, avec une amputation des débits inspiratoires de pointe. Une trop grande amélioration des débits inspiratoires après inhalation d'histamine (>25%), reflète les modifications de la configuration glottique.

On peut éventuellement soumettre ces patients à des irritants reconnus pour provoquer leurs symptômes, en milieu hospitalier (Altman et coll. 2002 gC).

Le RGO est fréquemment associé comme développé plus haut (Altman et coll. 2002 gC). Il sera donc recherché et traité (Cf supra).

## **III.2.2. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause bronchopulmonaire**

Deux investigations peuvent être demandées en première intention par le médecin généraliste ou le pneumologue (McGarvey et coll. 2004b) :

### **2.2.1. Radiographie thoracique**

La radiographie thoracique est indispensable dans la prise en charge d'une toux chronique. Elle permet d'objectiver l'existence ou non d'anomalies dont on précise le caractère diffus ou localisé (Mc Garvey, 2004a). La découverte d'anomalies radiologiques thoraciques impose un avis spécialisé. Le bilan alors entrepris devient prioritairement celui de l'anomalie radiologique,.

### **2.2.2. Explorations fonctionnelles respiratoires**

La réalisation d'une spirométrie avec étude de la réversibilité est recommandée devant une toux chronique à radiographie thoracique normale (Mc Garvey, 2004a). A défaut la réalisation d'un débit de pointe avec étude de la réversibilité est recommandée (Thiadens, 1999). La mise en évidence d'une obstruction bronchique réversible après béta 2 mimétiques est un argument majeur en faveur d'une toux chronique, équivalent d'asthme. L'obstruction bronchique est considérée comme réversible si le VEMS est amélioré d'au moins 12 % et de 200 mL par rapport à sa valeur initiale (GINA 2004)

Les tests de provocation non spécifiques demandés chez le patient sans TVO apportent des informations indispensables pour le diagnostic d'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) (Hargreave et coll. 1981). La recherche d'HRBNS peut faire appel à diverses substances, le plus souvent métacholine, carbachol ou histamine (Sovijarvi et coll. 1993). La mise en évidence d'une HRBNS chez un patient à fonction respiratoire normale est un argument en faveur d'une toux équivalent d'asthme. Ce diagnostic n'est retenu que si la toux s'améliore sous traitement antiasthmatique.

Deux investigations relèvent davantage d'une demande, en seconde intention, par le pneumologue :

### **2.2.3. Scanner thoracique**

Il n'est pas recommandé d'effectuer un scanner thoracique d'emblée si la radiographie thoracique est normale (Mc Garvey 2004<sup>a</sup>). Néanmoins, cet examen se justifie, en première intention, si les données cliniques orientent vers une suppuration bronchique chronique, et, en seconde intention, si le bilan étiologique de la toux chronique a été négatif. Il recherche des bronchectasies relevant d'un bilan étiologique et d'une prise en charge spécifiques, mais peut également révéler des anomalies de l'architecture trachéobronchique, du médiastin ou le l'interstitium pulmonaire.

### **2.2.4. Fibroscopie bronchique**

L'apport diagnostique de la fibroscopie bronchique dans le diagnostic d'une toux chronique est <5% (Irwin 1998, Barnes 2004). Néanmoins cet examen se justifie, en première intention, si les données cliniques orientent vers une anomalie endobronchique, cancer notamment, (hémoptysie associée, toux récente chez un grand tabagique). En seconde intention, si le bilan étiologique de la toux chronique a été négatif, elle pourrait apporter un diagnostic dans 25 % des cas (trachéobronchopathie, broncholithiase, dyskinésie laryngée (Sen 1991)). Elle permet également la réalisation de biopsies bronchiques et/ou de lavage bronchoalvéolaire, à la recherche de granulome, d'alvéolite lymphocytaire ou éosinophilique (Birring 2003<sup>c</sup>, Dicipinigitis 2004).

### **2.2.5. Expectoration induite et condensats exhalés**

L'expectoration induite est une technique non agressive d'évaluation de l'inflammation bronchique (Jayaram 2000). Elle permet la recherche d'une éosinophilie bronchique (Fujimura 1997) . Cet examen est encore réservé à certains centres spécialisés. L'analyse des condensats exhalés est une technique prometteuse mais qui reste aujourd'hui du domaine de la recherche.

## **III.2.3. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause cardiologique**

L'examen clinique, la radiographie thoracique et l'ECG suffisent bien souvent au diagnostic. En cas de doute, l'échographie cardiaque complète le bilan.

## **III.2.4. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause gastroentérologique**

L'avis du gastroentérologue n'est pas nécessaire en première intention pour instituer un traitement antireflux.

Il est par contre recommandé en cas de non réponse au traitement d'épreuve antireflux pour analyser les raisons de l'échec. Dans ce cas trois hypothèses doivent être soulevées :

- 1) le traitement antireflux est insuffisant (dose, durée);
- 2) la toux est en rapport avec un RGO non acide ;
- 3) la toux n'est pas en rapport avec un RGO.

La persistance de la toux au delà du 2<sup>e</sup> mois de traitement IPP double dose est parfois liée au contrôle insuffisant de l'acidification œsophagienne. La plupart des auteurs conseillent à ce stade de réaliser une pHmétrie sous traitement pour vérifier si le contrôle de l'acidité est suffisant ou non (Irwin et al 1998). Seule la pHmétrie œsophagienne de 24h sous traitement

permet de confirmer cette hypothèse et d'ajuster au mieux les modalités de renforcement du traitement en fonction de l'analyse des horaires des reflux acides résiduels. En cas de persistance d'une exposition acide et *a fortiori* s'il existe une relation temporelle de la toux et des reflux acides, le doublement de la dose d'IPP peut être proposé.

Cependant, dans un travail récent Charbel et coll (2005) ont étudié en pHmétrie 205 personnes qui avaient des symptômes extradigestifs ou digestifs persistants malgré un traitement IPP double dose et constataient que plus de 90% des personnes avaient un contrôle correct de leur acidité (% de temps en dessous de pH 4 < 5,5%). La persistance des symptômes étaient pour eux dans l'immense majorité des cas non liée au contrôle insuffisant de l'acidification œsophagienne.

Lorsque la toux persiste malgré un contrôle total de l'exposition acide, l'exhaustivité du bilan étiologique de la toux doit être reconsidérée avant d'évoquer la persistance d'une toux liée à des reflux non acides (Irwin et al 2002, Allen et al 1998). Seules les études par impédancemétrie œsophagienne permettront d'objectiver cette situation. (Sifrim et al 2005).

### **III.2.5. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause allergique**

Lorsque l'interrogatoire permet d'évoquer l'origine allergique d'un asthme (Cf 2.2) ou d'une rhinite (Cf 2.1), les tests peuvent être utiles pour identifier l'allergène. Sont détaillés ci-dessous les tests permettant de mettre en évidence une sensibilisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement.

#### **2.5.1. Les tests cutanés d'allergie**

Si le médecin a des compétences en allergologie, des tests cutanés doivent être réalisés en première intention et les résultats interprétés en fonction de l'histoire clinique.

Ils consistent à introduire un extrait allergénique purifié (au mieux standardisé) par voie percutanée (prick tests). Si les mastocytes cutanés du patient portent à leur surface des IgE spécifiques de cet allergène, ils dégranulent et entraînent une réaction de type urticarien dans les minutes qui suivent l'injection. Ces tests cutanés aux principaux pneumallergènes de la région sont très précis et fiables, si on les réalise de façon standardisée. Un apprentissage est donc nécessaire. La lecture du résultat des tests s'effectue 10 à 15 minutes après leur réalisation à la recherche de la triade de Lewis qui comporte une papule oedémateuse entourée par un halo érythémateux et un prurit. L'appréciation de la positivité immédiate d'un test cutané doit se faire par rapport à un témoin positif (1 ou 10 mg/ml d'histamine ou de dégranulant mastocytaire non spécifique tel que le phosphate de codéine à 9%) dont la négativité doit faire rechercher une cause (principalement traitement antihistaminique en cours, mauvaise technique de prick, extrait allergénique peu ou pas puissant), et également par rapport à un témoin négatif (diluant qui sert pour les allergènes testés). Toute positivité du témoin négatif signe un dermographisme et empêche l'interprétation des prick tests aux allergènes. Les antihistaminiques doivent être arrêtés quelques jours (5 pour les plus récents) avant la réalisation des tests. Toutes les autres classes de médicaments ayant une activité anti-histaminique peuvent négativer ces tests. . Un test au site de dépôt de l'extrait allergénique, d'au moins 3 mm de diamètre, avec un témoin négatif complètement négatif, reflète sans aucun doute une réaction immunologique, c'est-à-dire la sensibilisation : il est inscrit positif.

Il faut récuser l'équation tests cutanés positifs = allergie. Elle n'est pas exacte car plus de 25% des sujets (d'une population générale) ont des tests cutanés positifs sans aucune symptomatologie clinique. Ces sujets ont aussi des IgE spécifiques sériques, ce qui montre que leur présence ne suffit pas à rendre un sujet symptomatique.

### **2.5.2. Dosage des IgE totales sériques**

Les patients atopiques peuvent avoir des taux d'IgE totales élevés, mais un taux normal ou même bas n'exclut pas l'atopie. Chez l'homme non atopique, les taux d'IgE sériques dépendent à la fois des méthodes de dosage et de l'âge des sujets. Il faut souligner que l'atopie n'est pas la seule cause d'élévation du taux des IgE, les déficits immunitaires acquis ou congénitaux portant sur les lymphocytes T, les parasitoses, le tabagisme ou les viroses respiratoires peuvent en faire autant. En raison de l'intérêt des tests multi-allergéniques (type Phadiatop) de dépistage, le dosage des IgE totales n'a aucune valeur dans le diagnostic de la composante allergique d'une toux. Ce n'est pas un test de dépistage : il ne doit donc pas être demandé dans ce but.

### **2.5.3. Dosage des IgE spécifiques sériques**

Ce dosage est un complément de grande valeur qui ne saurait cependant remplacer les tests cutanés d'allergie, ni être réalisé en première intention ou même systématiquement. Ainsi, lorsque l'histoire clinique est parfaitement corrélée à la sensibilité cutanée du patient (cas d'une toux uniquement au printemps avec tests cutanés positifs aux pollens de graminées), il n'est pas utile de confirmer le diagnostic par le dosage des IgE spécifiques. Leur recherche est surtout intéressante lorsqu'il existe une discordance entre l'allergène cliniquement suspecté et les résultats des tests cutanés, lorsque l'on veut rechercher une sensibilisation à un allergène rare, non disponible en test cutané ou lorsque les tests cutanés sont irréalisables (dermatose étendue) ou ininterprétables (traitement anti-histaminique impossible à arrêter). La première technique de dosage utilisée ou RAST (Radio-Allergo-Sorbent test) est actuellement remplacée par les dosages immuno-enzymatiques. Depuis 1995, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a mis en place un contrôle de qualité externe pour toutes les techniques de dosages sériques d'IgE. Avec des allergènes standardisés de qualité, la comparaison des dosages des IgE spécifiques avec les autres tests in vivo et in vitro montre que la présence d'IgE spécifiques est corrélée avec les tests de provocation nasale et avec les tests cutanés. Elle n'est cependant pas corrélée à la sévérité des symptômes, qui dépend en fait non seulement des IgE, mais aussi de la quantité de médiateurs libérés, de la réponse des organes cibles à ces médiateurs, et de l'hyperréactivité non spécifique. Leur sensibilité dans la rhinite allergique varie de 70 à 90% selon les allergènes et les études. Elle n'a bien sûr pas été évaluée dans les toux chroniques. L'avènement des allergènes recombinants devrait faciliter la standardisation de ces tests. Ainsi, l'allergène recombinant Bet v 1 utilisé in vitro permettrait de diagnostiquer plus de 95% des sujets allergiques aux pollens de bouleau ; de même, les allergènes recombinants Lol p 1 et Lol p 5, plus de 90% des sujets allergiques aux pollens de graminées. Le dosage des IgE spécifiques n'est pas influencé par les médicaments et peut être réalisé chez des patients porteurs de dermatoses étendues ou de dermographisme, pour lesquels les tests cutanés d'allergie peuvent être impossibles à réaliser ou très difficiles à interpréter. Ces tests présentent aussi des inconvénients : ils sont onéreux (B55) et un certain délai est nécessaire pour obtenir les résultats. La nomenclature 2004 des actes de biologie médicale interdit leur utilisation à titre de dépistage, le remboursement de plus de 5 pneumallergènes nommément prescrits et le cumul avec un test multi-allergénique de dépistage. Le laboratoire d'analyse doit obligatoirement mentionner la technique utilisée et le nom du fabricant.

### **III.2.6. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause neurologique**

L'orientation topographique et lésionnelle doit se faire en tenant compte du mode d'installation et l'exploration complémentaire neuroradiologique (scanner ou IRM) est indispensable.

### **III.2.7. Dans le cas où les éléments orientent vers une cause comportementale**

Il n'existe pas de « test » d'orientation, seul l'entretien (qui parfois a lieu avec la présence du somaticien) permet de progresser.

# IV. PLACE ET EFFICACITE DES DIFFERENTS TRAITEMENTS DE LA TOUX

## IV.1. LES ANTITUSSIFS

### IV.1.1. Indications

Les antitussifs ne sont indiqués que dans les toux invalidantes, non productives, d'étiologie non aisément accessible à un traitement curatif.

Les antitussifs ont parfois un service médical rendu modéré, souvent faible ou insuffisant (<http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/smr/pneumo/toux2.htm>).

Leur prescription suppose d'en avoir pesé le rapport bénéfice-risque, compte tenu d'effets secondaires non négligeables.

La liste des antitussifs disponibles en France est donnée en annexe (Cf. Tableau synthétique des antitussifs).

### IV.1.2. Classification

#### 1.2.1. Antitussifs opiacés

La codéine, la codéthyline, la pholcodine, dérivés morphiniques de l'opium sont des antitussifs d'action centrale. Ils agissent par inhibition du stimulus tussigène au niveau des neurones de la *medulla oblongata*, dans la partie dorsolatérale du bulbe.

La noscapine et le dextrométorphane, antitussifs opiacés non narcotiques, eux, élèvent le seuil de stimulation du centre de la toux. Cette action sélective n'entraîne pas de risque de dépression respiratoire à dose thérapeutique, ni d'assèchement des bronches, ni d'inhibition de l'activité ciliaire.

##### 1.2.1.i *Dépresseurs respiratoires*

- *Codéine*

A dose thérapeutique, le risque de pharmacodépendance n'existe pas. Il faut cependant noter qu'environ 10 % de la dose de codéine est déméthylée et transformée en morphine, ce qui explique son utilisation par les toxicomanes.

Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 60 minutes, la demi-vie plasmatique d'environ 3 heures.

- *Codéthyline ou éthylmorphine*

Son efficacité antitussive est au plus égale à la codéine, le risque de pharmacodépendance étant réduit mais non absent en cas d'abus.

- *Pholcodine*

La puissance antitussive est plus élevée que celle de la codéine, de même la durée d'action est plus prolongée. Elle ne donne pas lieu à pharmacodépendance.

##### 1.2.1.ii *Non dépresseurs respiratoires*

- *Noscapine*

C'est un alcaloïde de l'opium d'activité antitussive inférieure à la codéine.

- *Dextrométorphane*

Le dextrométorphane est un dérivé synthétique des alcaloïdes de type morphinone, dont l'efficacité antitussive est comparable à la codéine. Il paraît dépourvu d'effet de pharmacodépendance même si quelques cas d'abus ont été rapportés, en particulier avec une surconsommation d'alcool. Une dépression respiratoire ne sera observée qu'à des doses suprathérapeutiques.

### 1.2.2. Antitussifs d'action centrale

L'efficacité antitussive de ces molécules est plus faible que la codéine.

- *Pentoxyverine*

La pentoxyvérine déprime les centres de la toux, son action antitussive étant favorisée par ses propriétés anesthésiques locales et spasmolytiques.

- *Oxeladine*
- *Clobutinol*

### 1.2.3. Antitussifs d'action périphérique

- *Hélicidine*

C'est une mucoglycoprotéine extraite à partir de la bave d'un escargot : *Helix Pomatia L.* Son action antitussive périphérique ne s'exerce qu'à bonne posologie chez l'adulte : deux cuillères à soupe trois fois par jour

### 1.2.4. Association avec les antihistaminiques

La chlorphéniramine et la bromphéniramine sont des antihistaminiques H1 sédatifs. Ils inhibent l'action de l'histamine sur les fibres lisses des bronches, limitant ainsi les phénomènes irritatifs et allergiques.

- *Bromphéniramine*

L'effet de premier passage hépatique est important.

La demi-vie d'élimination de la bromphéniramine est prolongée mais variable, de 12 à 35 heures selon les individus (en moyenne 25 heures).

Il existe un risque d'accumulation chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques.

L'effet maximal est obtenu entre 6 et 9 heures.

- *Chlorphéniramine*

L'effet de premier passage hépatique est important avec cette molécule.

Sa demi-vie d'élimination est de 14 à 25 heures. Elle est augmentée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques.

L'effet maximal est obtenu à 6 heures.

## IV.1.3. Choix d'un antitussif

Il faudra tenir compte :

### 1.3.1.i Des traitements du patient

La codéine, la noscapine sont contre-indiquées avec les agonistes, antagonistes morphiniques tels que la buprenorphine (Temgesic<sup>®</sup>, Subutex<sup>®</sup>) ainsi que la nalbuphine injectable.

Le dextrométorphane est lui contre-indiqué avec les IMAO, le dernier sur le marché étant un IMAO sélectif type A : Moclobemide (Moclamine<sup>®</sup>).

L'ensemble des dérivés opiacés demande des précautions d'emploi avec les dépresseurs du système nerveux central (d-morphiniques analgésiques, anxiolytiques, neuroleptiques, hypnotiques, antidépresseurs en particuliers sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, myorelaxants à action centrale : Baclofen<sup>®</sup>, Lioresal<sup>®</sup>).

Les deux molécules utilisables sans précautions sont l'oxeladine et l'hélicidine.

NB : la présence d'alcool dans les excipients de nombreuses formes liquides renforce l'effet sédatif.

### 1.3.1.ii De l'état physiopathologique du patient

- *La consommation d'alcool*

La consommation d'alcool majore l'effet sédatif de l'ensemble des antitussifs hormis l'oxeladine et l'hélicidine.

- *La grossesse*

Certaines molécules comme la codéine sont contre-indiquées, d'autres sont déconseillées. L'idéal en matière de prescription est l'hélécidine.

Cependant, punctuellement, le dextrométorphane peut être utilisé, en gardant en mémoire que l'utilisation dans le dernier trimestre de la grossesse peut être à l'origine de syndromes de sevrage.

- *L'allaitement*

L'ensemble de molécules sont contre-indiqués, à éviter ou déconseillées, en l'absence d'études. Là encore, le recours pour un traitement "long" sera l'hélécidine.

1.3.1.iii *Des comorbidités du patient*

- *Le diabète*

La présence de saccharose et/ou l'alcool dans les excipients des formes liquides doit faire préférer les formes solides ou les sirops dits « sans sucre ».

- *L'hypertrophie prostatique, le glaucome à angle fermé*

La pentoxyvérine et les formules associant un antitussif et un antihistaminique H1 sont contre-indiquées chez les patients présentant ces pathologies.

1.3.1.iv *Des effets indésirables possibles pouvant aggraver une situation préexistante*

Les opiacés diminuent le péristaltisme intestinal, ce qui peut aggraver un état de constipation pré-existant ; lorsque le patient évoque la constipation, il est recommandé d'utiliser alors l'oxeladine, le clobutinol ou l'hélécidine .

1.3.1.v *Des activités du patient*

Pour les sportifs en compétition, la codéine et la codéthyline donnent des réactions positives lors des contrôles antidopages.

L'altération de la vigilance entraînée par l'ensemble des dérivés opiacés, par la pentoxyvérine et le clobutinol, ainsi que les spécialités contenant un antihistaminique H1, peuvent rendre dangereuse la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine.

#### **IV.1.4. Le choix de la forme galénique**

1.4.1.i *Formes liquides*

- *Le sirop*

Elle représente de loin la forme la plus prescrite et préférée des patients. Cette forme galénique contribue à « calmer » les muqueuses irritées, induisant à son contact agréable une « sensation de traitement immédiat ».

Cependant, il ne faut pas oublier que bon nombre de patients adultes, en particulier les hommes, utilisent peu l'unité de mesure (cuillère à café, cuillère à soupe, godet...) mais prennent leur sirop directement au flacon, ce qui entraîne parfois des surdosages.

- *Les gouttes*

Cette forme est plus adaptée aux nourrissons ou aux jeunes enfants.

1.4.1.ii *Formes solides*

C'est la forme la mieux adaptée pour un usage en ambulatoire, permettant au patient d'avoir avec lui le médicament au cours de ses déplacements. De plus, elle permet d'obtenir une meilleure observance. Une forme comprimé de dextrométorphane (Tuxium®) est intéressante car elle peut être soit sucée, soit croquée, soit avalée avec un verre d'eau.

- *Suppositoires*

Cette forme est le plus souvent utilisée chez les enfants.

## IV.1.5. Utilisation de manière prolongée des antitussifs

- *Hélicidine*

Cette molécule utilisée à sa bonne posologie garantit la meilleure sécurité, mais il ne s'agit que d'un antitussif périphérique.

- *Clobutinol*

En espaçant les prises de 8 heures, on évite les troubles digestifs : nausées et/ou vomissement.

Le dépassement de la posologie peut entraîner une hypertonie musculaire, voire des convulsions.

- *Dextrométorphane*

Il semble utilisable au long cours avec très peu d'effet de pharmacodépendance à doses thérapeutiques.

- *Sirops*

Attention aux sirops sans sucre au long cours : la présence selon les formules de mannitol, de PEG ou de glycérol peut donner en fonction des posologies des troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhées.

## IV.2. PLACE ET EFFICACITE DU TRAITEMENT DE LA RHINORRHEE POSTERIEURE ISOLÉE

### IV.2.1. Modalités

Actuellement en France, il n'y a aucune étude permettant de valider l'efficacité d'un traitement dans la rhinorrhée postérieure.

Cependant, certaines études anglo-saxonnes proposent différents schémas (hors AMM) :

L'association anti-H1 de première génération - décongestionnant est utilisée par de nombreux auteurs comme traitement de première intention dans le syndrome de rhinorrhée postérieure chronique (ex : brompheniramine maléate 6 mg bid + pseudoéphédrine sulfate 120mg, ou azatadine maleate 1 mg bid + pseudoéphédrine sulfate 120mg) (Madison et coll. 2003, Pratter et coll. 1993) (Marchesani et coll. 1998, Al Mobeireek et coll. 2002, Poe et coll. 1989)(gCn3).

Ces types de médicaments sont retrouvés dans la pharmacopée française sous deux dénominations différentes : Dimégan® LP (brompheniramine gélule de 12 mg ; dose recommandée 2 gel/j) + Sudafed® (pseudoéphédrine cp 60 mg ; poso 3/j) (hors AMM).

Les corticoïdes locaux sont parfois utilisés en première intention (Marchesani et coll. 1998, McGarvey et coll. 2004<sup>a</sup>) (gC) ou le plus souvent en complément du traitement précédent pour des durées souvent égales ou supérieures à 3 mois.

Pour une école anglo-saxonne, en cas de sinusite radiologique, les antibiotiques sont prescrits le plus souvent pour des durées longues de deux ou trois semaines, parfois associés durant la première semaine à des vasoconstricteurs locaux (Madison et coll. 2003, McGarvey et coll. 2004<sup>a</sup>)(gC). En l'absence d'étude, l'intérêt des antibiotiques dans cette indication est discutable.

### IV.2.2. Évaluation des résultats

#### 2.2.1. Résultats à court terme

Tous ces auteurs rapportent d'excellents résultats avec ce protocole thérapeutique : plus de 90% de succès à court terme, en trois semaines à trois mois. Mais il s'agit dans tous les cas d'essais comparatifs avec série historique (gC). Seules deux études semblent tempérer ces bons résultats, avec un taux d'échec supérieur à 15% (Marchesani et coll. 1998, Poe et coll.

1989) (gC), ou une fréquence du rôle de la rhinorrhée postérieure dans la toux chronique estimée inférieure à 5% dans une étude rétrospective (McGarvey et coll. 1998).

### **2.2.2. Résultats à long terme**

Au vu des séries publiées, il n'y a aucun résultat à long terme, en particuliers sur la possibilité de récidive.

## **IV.3. PLACE DU TRAITEMENT DES AUTRES CAUSES DE DYSFONCTIONNEMENT NASAL CHRONIQUE**

La place et l'intérêt du traitement des rhinosinusites chroniques dans la prise en charge de la toux n'a fait l'objet d'aucune publication spécifique.

## **IV.4. PLACE DU TRAITEMENT DES TROUBLES DU CARREFOUR AERODIGESTIF**

### **IV.4.1. Modalités**

Les fausses routes, les épisodes asphyxiques et la perte pondérale déterminent les décisions thérapeutiques et la possibilité ou non de poursuivre une alimentation par voie orale.

Les traitements des troubles du carrefour sont rarement médicamenteux, en dehors des myosites et polymyosites où la corticothérapie et les immunoglobulines sont indiqués, et en dehors de la myasthénie.

#### **4.1.1. La myotomie du sphincter supérieur de l'œsophage, un traitement spécifique**

Elle consiste à inciser les muscles constituant le sphincter supérieur de l'œsophage (le muscle crico-pharyngien, les derniers centimètres des constricteurs inférieurs et les premiers centimètres de l'œsophage cervical) en respectant la muqueuse sous-jacente (myotomie extramuqueuse), pour faciliter le passage du bolus vers l'œsophage (McKenna 1992 gC). Elle est réalisée par voie cervicale latérale gauche. Elle est le traitement de choix, curatif, de l'achalasia du sphincter supérieur de l'œsophage, mais aussi dans les troubles de la déglutition où prédomine un dysfonctionnement du sphincter supérieur de l'œsophage. Dans certaines myopathies, cette myotomie du SSO, en levant l'obstacle relatif qui s'oppose au processus global de la déglutition, permet une amélioration de la déglutition lorsque le péristaltisme pharyngé n'est pas effondré (Lacau St Guily 1995a gC), comme c'est le cas de la dystrophie musculaire oculo-pharyngée (Lacau St Guily 1994, 1995b, Périé 1997, grades C). La myotomie du sphincter supérieur de l'œsophage constitue le traitement des diverticules de Zenker (Van Overbeek 1984, Scher 1996 gC) car elle permet de libérer le collet diverticulaire responsable des symptômes. Elle est faite soit par voie cervicale (myotomie extramuqueuse isolée ou associée à la suspension ou à la résection du diverticule), soit par voie endoscopique (myotomie transmuqueuse) au laser CO<sub>2</sub> (Van Overbeek 1984, Holinger 1995 gC) ou à la pince autosuturante (Scher 1996 gC). Les avantages de la voie endoscopique sont l'absence de cicatrice cervicale, la reprise précoce de l'alimentation et, classiquement, la courte durée de l'anesthésie générale.

#### **4.1.2. Rééducation de la déglutition**

Les mesures de rééducation, incluant des équipes d'orthophonie, de kinésithérapie bronchiques et des mesures diététiques, sont proposées pour compenser les déficits du carrefour aérodigestif (Neumann 1995, Logemann 1990, Kahrilas 1992, Périé 1998<sup>a</sup>, gC).

La rééducation de la déglutition permet de développer et de compenser les fonctions de la déglutition perturbées (manoeuvres posturales, travail sur les temps réflexes) (Neumann 1995 gC). Elle s'accompagne d'une kinésithérapie respiratoire et d'une rééducation de la phonation. La diététicienne adapte la consistance alimentaire aux troubles et fractionne les repas (alimentation moulinée, boissons épaisses gélifiées...). Les boissons gazeuses, les aliments acides ou froids, permettent de développer la sensibilité linguale et oropharyngée.

#### **4.1.3. Thérapeutiques palliatives de protection des voies aériennes**

Les traitements palliatifs incluent des traitements permettant de compenser le déficit, l'arrêt de l'alimentation orale en cas de fausses routes importantes, la réalisation d'une trachéotomie pour permettre d'aspirer l'arbre trachéobronchique, et plus rarement la fermeture partielle (séparation de l'axe laryngotrachéal, Laurian 1986, Montgomery 1975, Yamana 2001, grades C) ou totale (laryngectomie totale) de l'axe laryngotrachéal (Périé 1998<sup>a</sup> gC).

La médialisation de la corde vocale paralysée permet de diminuer la béance glottique, améliorant la phonation et la déglutition. Les procédés font appel aux injections intracordales et aux thyroplasties (Mikaelian 1991, Brandenburg et coll. 1992, Netterville 1993, Montgomery 1993, Laccourreye 1998, Staskowski 1998, Rihkanen 1998, Lundy 2000, Baujat et coll. 2001, Périé 2002 gC). L'injection de graisse autologue (Mikaelian 1991, Brandenburg et coll. 1992, Laccourreye 1998, Staskowski 1998, Périé 2002 gC) (prélevée par lipoaspiration), de fascia autologue (Rihkanen 1998 gC), de collagène autologue (Staskowski 1998 gC) ou de Silicone (Baujat et coll. 2001 gC) peut être proposée précocement lors d'atteinte récurrentielle ou du X postopératoire et en cas de tumeurs envahissant le tronc du nerf récurrent. En effet, le procédé est simple, n'empêchant pas une récupération éventuelle de la paralysie et permet rapidement d'améliorer les fonctions phonatoires et respiratoires. L'amélioration sur les troubles de la déglutition et les fausses routes doit être évaluée.

Les pharyngoplasties et les vélopharyngoplasties s'adressent aux insuffisances vélaires. Elles ont pour but d'isoler le rinopharynx pour lutter contre les régurgitations nasales et améliorer la dysarthrie, et/ou de rétrécir le calibre pharyngé. Les procédés sont nombreux.

La suppression partielle ou complète de l'alimentation orale nécessite une alimentation par sonde nasogastrique initialement, puis par l'intermédiaire d'une gastrostomie (dont la mise en place endoscopique a beaucoup amélioré sa tolérance, notamment psychologique) ou d'une jéjunostomie. Dans d'autres cas, ni l'arrêt de l'alimentation orale, ni la trachéotomie ne sont suffisants pour lutter contre les fausses routes. Sont alors discutés l'exclusion du larynx, partielle (épiglottoplastie), ou complète (technique de shunts, laryngectomie totale) (Yamana 2001, Périé 1998a gC). Les troubles de la déglutition majeurs après chirurgie partielle du pharyngolarynx, ou après des séquelles postradiques, font discuter une pharyngolaryngectomie totale de nécessité.

#### **IV.4.2. Évaluation des résultats à court et long termes**

Le taux de succès de la myotomie du sphincter supérieur de l'œsophage est supérieur à 90% lorsqu'elle est indiquée dans l'achalasia du SSO. Dans la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, le bon résultat fonctionnel peut s'altérer secondairement, en cas d'atteinte importante des muscles constricteurs du pharynx, qui peut survenir plus ou moins rapidement. Les procédés de médialisation d'une corde vocale paralysée améliorent la voix et le souffle phonatoire, et de façon variable la déglutition en fonction du type d'atteinte neurogène. Les mesures de rééducation restent difficiles à évaluer.

Les résultats des différents procédés visant à améliorer les atteintes du carrefour sont liés aussi à l'évolutivité de la maladie causale.

## **IV.5. PLACE DU TRAITEMENT DE L'HYPER-REACTIVITE LARYNGEE**

### **Spasme et ictus laryngé**

Le traitement de l'hyperactivité laryngée est peu codifié. Dans les spasmes laryngés, le traitement vise à diminuer les facteurs irritatifs potentiellement en cause: traitement d'une maladie asthmatique en cas de tests de provocation positifs aux EFR, traitement d'un reflux gastro-œsophagien par des anti-acides, traitement d'une rhinorrhée postérieure chronique par une désinfection rhinopharyngée. Un traitement d'épreuve est souvent réalisé associant ces trois thérapeutiques, si les explorations sont négatives.

Les ictus doivent faire rechercher une cause cérébrale (tumeur, malformation accident vasculaire), en particulier une épilepsie. Le traitement sera causal.

Enfin, dans le cas des dystonies laryngées sévères, le traitement peut reposer sur des injections de toxine botulique dans les muscles hyperactifs. Dans les mouvements paradoxaux des cordes vocales, la kinésithérapie respiratoire, les séances d'orthophonie et la psychothérapie permettent d'apporter une nette diminution de la toux. Ces mesures seront associées à des traitements visant à diminuer la baisse du seuil de déclenchement (traitement antireflux et antiallergique) (Altman et coll. 2002 gC, Murry-Thomas 2004 gC).

## **IV.6. PLACE DU TRAITEMENT DES LARYNGITES**

Le traitement antireflux pourrait améliorer les symptômes, même si le reflux persiste (Eherer et coll. 2003 gB). Certains rapportent que le traitement antireflux améliore plus de 75% des patients (Nawasreh 2002 gC). En fait, les résultats thérapeutiques sont variables, liés aux difficultés d'identifier cette entité et au manque de spécificité des lésions observées en laryngoscopie, celles-ci étant fréquemment retrouvées lors d'examens chez des sujets sans symptomatologie de reflux (Hicks 2002 gC).

## **IV.7. PLACE DU TRAITEMENT DE L'ASTHME ET DE L'HYPER-REACTIVITE BRONCHIQUE NON SPÉCIFIQUE**

### **IV.7.1. Modalités**

La toux peut être le symptôme révélateur d'un asthme, ou d'une HRBNS. Elle est à traiter comme un asthme.

La prise en charge repose sur l'éducation du patient, le suivi médical régulier et d'autant plus rapproché que la pathologie est sévère, la recherche et l'éradication des facteurs favorisants et aggravants associés, l'information sur les thérapeutiques anti-asthmatiques (nature, intérêt, effets secondaires...) et sur la conduite à tenir en cas d'exacerbation.

#### **7.1.1. L'éviction antigénique**

Elle est possible pour la plupart des allergènes domestiques, plus difficile ou impossible à obtenir pour les autres.

#### **7.1.2. L'immunothérapie ou désensibilisation**

L'immunothérapie ou désensibilisation spécifique est efficace pour le traitement de l'asthme, lorsqu'il existe une allergie aux acariens, pollens et moisissures (*Alternaria* et *Cladosporium*). Elle peut réduire les besoins thérapeutiques, et faciliter le contrôle des symptômes. Elle est prescrite en s'assurant de la responsabilité de l'allergène dans la symptomatologie, après la mise en place des mesures d'éviction, en l'absence de polysensibilisation antigénique, en présence d'un asthme stable, intermittent ou persistant léger. Elle est contre-indiquée pour les asthmes persistants sévères et modérés. Le patient doit être prévenu des contraintes de ce

traitement. Cependant, un bénéfice persiste après une interruption thérapeutique de plusieurs années.

### **7.1.3. L'éducation des patients**

L'éducation des patients pour une meilleure connaissance de sa maladie, de ses facteurs favorisants et aggravants et pour une meilleure utilisation et observance thérapeutique est indispensable. Cette éducation passe par des consultations répétées où ces différents aspects sont systématiquement abordés.

### **7.1.4. Le traitement pharmacologique est fonction de la gravité de la maladie**

- Les bêta-2 agonistes inhalés d'action courte (salbutamol, Ventoline<sup>®</sup>) sont à prendre à la demande pour contrôler des symptômes aigus, quelle que soit la gravité de l'asthme.
- L'asthme intermittent (stade 1), aucun traitement de fond n'est justifié
- L'asthme persistant léger (stade 2) requiert un traitement de fond, soit par corticoïdes inhalés (dipropionate de béclométhasone, Qvar<sup>®</sup>; budésonide, Pulmicort<sup>®</sup>; fluticasone, Flixotide<sup>®</sup>; 200-500 mcg/jour), soit par théophylline à libération prolongée (Euphylline LP<sup>®</sup>). L'utilisation des anti-leucotriènes (montélukast, Singulair<sup>®</sup>) est une alternative intéressante
- L'asthme persistant modéré (stade 3), les corticoïdes inhalés sont utilisés à posologie supérieure (500-800 mcg/j), associés à des bêta-2 sympathomimétiques à durée d'action prolongée (salmétérol, Sérévent<sup>®</sup>; formotérol, Foradil<sup>®</sup>; bambutérol, Oxéol<sup>®</sup>; salmétérol et fluticasone, Sérétide<sup>®</sup>; formotérol et budésonide, Symbicort<sup>®</sup>). Les anti-leucotriènes peuvent être associés aux corticoïdes.

Evaluation du contrôle de la maladie asthmatique. Tous les 3-6 mois, une évaluation clinique du contrôle de l'asthme est requise, permettant de moduler le traitement de fond. Le contrôle est jugé sur l'absence de symptômes ou de retentissement sur la qualité de vie (questionnaire de Juniper), l'absence de consultation ou d'hospitalisation en urgence, la consommation faible ou nulle de bêta-2 agonistes courte durée d'action, la normalité et l'absence de fluctuations des DEP. Après 3-6 mois de traitement, le contrôle de l'asthme autorise une décroissance thérapeutique, en passant au palier inférieur. Dans le cas contraire, il faut rechercher à nouveau les causes de ce mauvais contrôle et envisager de passer au palier thérapeutique supérieur.

## **IV.7.2. Indications particulières**

En cas de toux avec HRBNS sans asthme Il n'y a pas d'indication reconnue à l'utilisation des bêta2-agonistes à longue durée d'action, des antileucotriènes (Singulair<sup>®</sup>), des cromones ou de la théophylline.

En cas de toux déclenchée par l'effort, équivalent d'un asthme d'effort, on pourra utiliser avant l'exercice physique, outre les  $\beta$  2-agonistes à courte durée d'action, les cromones, les antileucotriènes ou les  $\beta$  2-agonistes à longue durée d'action.

## CLASSIFICATION DE LA SEVERITE DE L'ASTHME AVANT TRAITEMENT

(Gina, 2002)

Stades	Symptômes	EFR
<b>Intermittent</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Moins d'une fois par semaine</li><li>• Rare exacerbation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VEMS ou DEP &gt;80%</li><li>• Variabilité du VEMS ou DEP &lt;20%</li></ul>
<b>Persistant léger</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Moins d'une fois par jour</li><li>• Exacerbations affectant le sommeil plus de deux fois par mois</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VEMS ou DEP &gt;80%</li><li>• Variabilité du VEMS ou DEP de 20-30%</li></ul>
<b>Persistant modéré</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Symptômes quotidiens</li><li>• Exacerbations affectant l'activité ou le sommeil plus d'une fois par semaine</li><li>• Utilisation quotidienne de B2 courte durée d'action</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VEMS ou DEP entre 60-80%</li><li>• Variabilité du VEMS ou DEP &gt;30%</li></ul>
<b>Persistant sévère</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Symptômes quotidiens</li><li>• Exacerbations fréquentes</li><li>• Symptômes nocturnes fréquents</li><li>• Activité physiques limitées</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VEMS ou DEP &lt; 60%</li><li>• Variabilité du VEMS ou DEP &gt;30%</li></ul>

### RECOMMANDATION ANAES

- Tout asthmatique est susceptible à un moment donné de l'évolution de sa maladie d'avoir une crise aiguë grave. L'identification de facteurs de risque requiert pour ces patients prédisposés une surveillance particulière. Il est difficile sur les seuls facteurs objectifs (auscultation, débit expiratoire de pointe) de prédire l'évolution ultérieure d'une crise : en conséquence, tout asthmatique qui ressent une crise " inhabituelle " doit être considéré a priori comme risquant d'évoluer vers un asthme aigu grave.
- Toute crise d'asthme doit être prise en charge précocement dès les premiers symptômes.
- Les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève représentent le traitement initial de la crise d'asthme.
- Les corticoïdes inhalés n'ont aucune indication dans le traitement de la crise d'asthme.
- Le traitement ambulatoire de la crise d'asthme aigu grave comporte un bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en nébulisation (ou en alternative un bêta-2-stimulant injectable par voie sous-cutanée), l'oxygénothérapie et un corticoïde systémique. L'absence d'amélioration clinique en vingt à trente minutes doit conduire à une hospitalisation urgente, avec transport par une ambulance médicalisée.
- Il y a deux familles de bêta-2-stimulants inhalés : les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève (fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline) et les bêta-2-stimulants inhalés d'action prolongée (salmétérol, formotérol). Ces derniers ne sont pas un traitement de la crise d'asthme. Ils ne peuvent être prescrits en traitement de fond continu que chez un patient recevant parallèlement une thérapeutique anti-inflammatoire.

- La perception de la dyspnée par l'asthmatique et l'évaluation par l'examen clinique peuvent sous-estimer un trouble ventilatoire obstructif. Lorsqu'un diagnostic d'asthme est posé ou suspecté, le bilan initial doit comporter une exploration fonctionnelle respiratoire. Le renouvellement de cet examen est fonction de la sévérité et de l'évolution clinique de la maladie. Le débit expiratoire de pointe est une mesure utile pour la surveillance de certains asthmes difficiles.
- La corticothérapie inhalée au long cours représente le principal traitement de fond de l'asthme persistant. Son innocuité est en général établie pour les doses quotidiennes inférieures à 400-500  $\mu\text{g}$  chez l'enfant et 800-1 000  $\mu\text{g}$  chez l'adulte. Une surveillance attentive est justifiée pour des doses supérieures.
- Une corticothérapie orale en cure courte est nécessaire lors des exacerbations d'asthme insuffisamment améliorées par les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève (cures courtes de trois à dix jours, en fonction de la sévérité et de l'évolution).
- Une corticothérapie orale au long cours ne peut être instituée que chez un asthmatique prenant déjà une corticothérapie inhalée à fortes doses, et en association avec celle-ci.
- Les formes injectables de corticoïdes ne doivent pas être utilisées, dans l'asthme, sous forme de nébulisations produites à l'aide d'appareils générateurs d'aérosols; leurs effets systémiques sont identiques à doses égales à ceux des corticoïdes administrés par voie orale ou intraveineuse et leur efficacité est plus aléatoire.
- Dans l'asthme à composante allergique, l'éviction ou l'évitement des allergènes et des irritants et le traitement médicamenteux optimal sont les deux actions prioritaires. L'immunothérapie spécifique ("désensibilisation ") peut leur être associée chez certains patients soigneusement sélectionnés, après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

## **IV.8. PLACE DU TRAITEMENT DE L'ALLERGIE**

### **IV.8.1. Modalités**

La toux allergique, symptôme révélateur d'un asthme allergique doit être traitée comme un asthme. La prise en charge repose sur les traitements non médicamenteux (éviction, éducation) et médicamenteux précédemment cités.

La toux allergique, symptôme révélateur d'une rhinite allergique doit être traitée comme une rhinite allergique (Cf. chapitre correspondant).

### **IV.8.2. Évaluation des résultats**

Lorsque l'allergie est démontrée et un traitement prescrit, expliqué et correctement suivi, il est d'usage d'évaluer son efficacité déjà à 4 semaines (Bousquet et coll. 2001). Cependant, l'efficacité des mesures d'éviction et de l'immunothérapie ne peuvent réellement s'apprécier qu'après au moins 2 saisons allergéniques.

## **IV.9. PLACE DU TRAITEMENT DU RGO**

Le traitement antireflux doit être envisagé chez toute personne qui présente des symptômes digestifs évocateurs de RGO et chez celles sans orientation diagnostique particulière qui remplissent les critères suivants (Irwin et al 1998) : radio pulmonaire normale ; absence d'exposition au tabac ou autres agents irritants ; absence de prise d'IEC ; absence

d'amélioration sous traitement approprié des causes nasosinusiennes ; test de provocation à la métagoline négatif ou absence de réponse au traitement contre l'hyper-réactivité bronchique. Ces critères permettent d'éliminer un grand nombre de malade ayant une toux non liée au RGO, de sélectionner une sous-population dans laquelle la probabilité d'avoir un RGO est élevée et ainsi d'éviter des explorations digestives et des traitements inutiles. L'efficacité des recommandations hygiéno-diététiques sur le reflux et par conséquent la toux chez les non-fumeurs n'est pas établie et reste une affaire de bon sens (Ducrotté 1989). Les mesures posturales sont théoriquement logiques pour limiter les RGO nocturnes. Les antisécrétoires gastriques agissent en diminuant l'exposition acide, le nombre et la durée des reflux. On compte 8 essais étudiant spécifiquement les antisécrétoires sur la toux. Les premiers essais thérapeutiques ont été réalisés avec les antagonistes H<sub>2</sub> (Irwin et al 1990, Marchesani et 1998, Palombini et al 1999, Pratter 1993, O'Connell 1994<sup>b</sup>). Puis toutes les études ont été réalisées avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) du fait de leur puissance antisécrétoire supérieure (Poe et al 2003, Ours et al, 1999, Kijlander et al 2000) . Tous les essais sont ouverts sans placebo sauf ceux d'Ours (Ours et al, 1999,) et de Kijlander (Kijlander et al 2000). Les séries ne comportent que de petits effectifs avec des critères d'évaluation variables d'une étude à l'autre certains utilisant un score symptomatique de groupe (Kijlander et al 2000).

Les résultats avec les anti-H<sub>2</sub> sont discordants. Dans les premières séries (Irwin et al 1990, Pratter et al 1993, O'Connell 1994<sup>a</sup>), les taux d'amélioration étaient compris entre 70 et 100% (Irwin et al 1990). Le délai nécessaire pour observer un effet sur la toux était de l'ordre de 2 à 3 mois; le délai moyen pour observer une rémission complète ou partielle était compris entre 161 et 179 jours (Irwin et al 1998). A l'introduction des IPP, les scores obtenus étaient aussi bons mais on ne dispose d'aucune étude comparative. Dans l'étude de Poe et al (2003), 17/18 malades n'avaient pas répondu au traitement anti-H<sub>2</sub>. Les IPP ont permis d'obtenir une réponse chez 14 des 17 malades non répondeurs aux anti-H<sub>2</sub>. Les IPP constituent aujourd'hui le traitement de première intention. Les délais de réponse symptomatique sont plus courts. Dans l'étude de Vaezi et al (1997), le délai moyen nécessaire pour obtenir une réponse sur la toux était de 53 jours, tous les malades répondaient en moins de 2 mois. Dans l'étude de Poe et al (2003), 99% des malades répondeurs étaient améliorés, moins de deux mois après le début du traitement (IPP simple dose). Dans l'étude d'Ours et al (1999), lorsqu'il y avait réponse sous traitement oméprazole 40 mg x 2, celle-ci était observée dans un délai de 6 à 14 j. Pour Ours, ce traitement court constituerait un véritable test diagnostique. Ces résultats contrastent donc avec l'idée défendue par Irwin et al (1998) de maintenir un traitement prolongé au moins 3 mois pour obtenir une réponse et rejoignent l'expérience de Benini et al (2000) qui montraient que l'effet sensibilisant de l'acidification du bas œsophage sur le seuil tussigène des voies aériennes disparaissaient moins de 5 jours après le début d'un traitement par l'oméprazole (40 mg/j) pour 5 / 17 malades qui avaient un seuil abaissé avant traitement. Au 60ème jours de traitement 12/17 malades au total avaient retrouvé un seuil tussigène normal. Le délai de réponse n'était pas influencé par l'existence ou non d'une œsophagite, par contre la réponse était plus lente chez les malades qui avaient une laryngite.

La plupart des auteurs recommandent aujourd'hui de commencer le traitement d'emblée par une double dose d'IPP administrée en une prise matin et soir avant les repas (hors AMM). L'utilité de commencer d'emblée les IPP au moins à double dose, ne repose cependant sur aucun essai dose-réponse mais simplement sur le fait que l'augmentation des doses d'IPP permet parfois d'obtenir des taux de réponse supérieurs (Poe et al 2003) et sur le fait qu'une seule prise d'IPP est dans près de 30% des cas insuffisante pour normaliser l'exposition acide œsophagienne distale (% de temps pH < 4 sur 24h < 5,45%) (Harding et al. 1996, Charbel et coll. 2005). Dans le traitement des laryngites, on sait que la prise d'une pleine dose matin et soir d'IPP était plus efficace qu'une simple dose sur 2 et 4 semaines. De plus cette double dose apparaît indispensable avant de considérer le malade comme non répondeur et d'envisager une pHmétrie.

La co-prescription d'un prokinétique (métoclopramide, dompéridone), au traitement anti-sécrétoire, est logique d'un point de vue pharmacologique mais il n'existe aucun travail pHmétrique, aucun essai clinique qui ait étudié et démontré la supériorité de l'association IPP et prokinétique, par rapport au traitement IPP seul (Coffin 1999). Seule l'étude de Poe suggère la possibilité d'un bénéfice (Poe et al 2003). Elle reste cependant recommandée (Irwin et al 1998).

Le baclofène qui permet de réduire la fréquence des relaxations transitoires du SIO, anomalie la plus souvent constatée au cours des reflux sur laquelle les autres prokinétiques (métoclopramide et dompéridone) n'ont aucun effet, a été proposé dans le traitement des RGO résistants. On sait que le baclofène peut aussi avoir un effet bénéfique sur la toux par une action sur les centres nerveux de la toux ou par l'augmentation du seuil perception des récepteurs périphériques à la toux. Son efficacité n'est donc pas spécifique des toux liées au RGO. Son efficacité a été rapporté dans 2 observations (Dicpinigaitis et al 1998). Ses effets secondaires aux doses efficaces en limite son usage.

La durée du traitement initial recommandée par le jury de la conférence de consensus Nord-américaine, était de 3 mois (Irwin et al 1998) . Ce choix était purement empirique basé sur l'observation personnelle de certains auteurs et surtout sur les résultats obtenus avec les anti-H2 qui ne peuvent prétendre représenter aujourd'hui le traitement de référence des toux liées au RGO. Le délai nécessaire pour voir apparaître un effet sur la toux sous traitement anti-H2 pouvait être en effet de l'ordre de 2 à 3 mois (Irwin et al 1998). Le délai moyen pour observer une rémission complète ou partielle était compris entre 161 et 179 jours. Si l'on prend en compte, les résultats des essais réalisés depuis avec les IPP, les délais de réponse apparaissent plus courts. Dans l'étude de Vaezi et al (1997), le délai moyen de réponse était de 53 jours et tous les patients répondaient en moins de 2 mois. Dans l'étude de Poe et al (2003), 99% des malades répondeurs étaient améliorés, moins de deux mois après le début du traitement (IPP simple dose). Dans l'étude d'Ours, lorsqu'il y avait réponse sous traitement oméprazole 40 mg x2, , celle-ci était observée dans un délai de 6 à 14 j. Ces délais courts de réponse sont en accord avec l'expérience de Bernini et al (2000) qui montraient que l'effet sensibilisant de l'acidification du bas œsophage sur le seuil tussigène des voies aériennes disparaissaient moins de 5 jours après le début d'un traitement par l'oméprazole (40mg/j) pour 5 / 17 malades qui avaient un seuil abaissé avant traitement. Au 60ème jours de traitement 12/17 malades au total avaient retrouvé un seuil tussigène normal. La réponse était plus lente chez les malades qui avaient une laryngite, le délai de réponse n'était pas influencé par l'existence ou non d'une œsophagite.

Aucune étude en tous les cas ne permet d'analyser le bénéfice, en terme de taux de réponse, de la prolongation d'un traitement IPP de 8 semaines à 12 semaines dans cette situation. Il faut en outre rappeler les résultats de l'étude de Kijlander qui montrait que l'amélioration des symptômes pouvaient se poursuivre après l'arrêt d'un traitement de 2 mois par l'oméprazole (Kijlander et al 2000). L'ensemble de ces études qui n'étaient pas pris en compte dans les conférences de consensus précédentes suggère qu'une durée de 2 mois de traitement par un IPP double dose devrait être suffisante et qu'il n'y a aucun argument objectif qui démontre que la poursuite du traitement au delà de 2 mois avec les IPP permet d'augmenter le taux de réponse.

La durée du traitement après disparition des symptômes n'est pas non plus précisée. On sait que la prolongation du traitement après disparition du pyrosis n'entraîne aucun bénéfice en terme de réduction du risque de rechute ou de délai de la récurrence. Il n'y a aucune étude qui permette de justifier la prolongation du traitement après disparition de la toux pour espérer réduire le risque de rechute.

La disparition de la toux sous traitement antireflux ne permet d'établir la responsabilité du RGO acide dans la toux que si aucune autre raison peut expliquer la disparition de la toux. Pour ce il faut éviter :

- 1) de mettre en route un traitement spécifique tant que l'on a pas eu la possibilité d'évaluer les effets du traitement précédent ;
- 2) de modifier les traitements spécifiques précédents dès lors qu'ils ont entraîné une réponse partielle ;
- 3) de mettre en route simultanément plusieurs traitements spécifiques (Irwin et al 1998, Pratter et al 1993).

Si la toux est bien contrôlée sous traitement, il est raisonnable de proposer une « fenêtre thérapeutique » pour évaluer le risque de rechute, la rapidité de la récurrence et la dépendance au traitement anti-reflux. En cas de rechute le maintien d'un traitement continu est indiqué en recherchant la dose d'IPP minimale efficace.

Le traitement chirurgical anti-reflux ne doit être envisagé que si les symptômes respiratoires et / ou digestifs sont invalidants et récidivants à chaque tentative d'arrêt du traitement médical anti-reflux (Farrell et al 2001, Patti et al 2000, Johnsson et Demeester 1996, Allen et al 2004, Novitsky et al 2002, Thoman et al 2002, So et al 1998, Duffy et al 2003). Comme le rappelait le jury de la conférence de consensus sur le RGO de 1999 : « dans les formes atypiques de RGO, le traitement chirurgical ne peut être préconisé que chez les patients à faible risque opératoire, ayant un RGO prouvé et dont la responsabilité sur les symptômes est fortement suspectée sinon prouvée ».

L'efficacité du traitement chirurgical anti-reflux sur les manifestations extra-digestives est moins bonne que sur les manifestations digestives (So et al 1998, Johnson et De Meester 1996, Thoman et al 2002). Les taux d'amélioration et/ou de disparition des symptômes respiratoires Les facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement chirurgical sur les symptômes atypiques sont : la réponse au traitement IPP; l'existence d'un test de Bernstein positif (Allen et al 2004) ou l'existence d'une relation temporelle entre la toux et le RGO acide (Patti et al 2000, De Meester et 1990). Les résultats se dégradent légèrement avec le temps (Allen et al 2004). La récurrence ou la persistance des symptômes respiratoires peut témoigner de la persistance d'une autre cause de toux ou d'un échec du montage antireflux.

## **IV.10. LE TRAITEMENT NEUROLOGIQUE**

Il dépend de la nature de l'étiologie, traumatique, vasculaire, tumorale, infectieuse et de sa localisation.

## **IV.11. PLACE DU TRAITEMENT DES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET DE LA PERSONNALITE**

### **IV.11.1. Modalités**

Il faut tenter de comprendre le sens et le but du maintien du symptôme, évoquer l'absence prouvée de maladie organique, avec l'accord de la personne et en fonction des nécessités contacter l'entourage, tenir compte des antécédents. L'explication des possibilités thérapeutiques (médicaments et psychothérapie) et l'information à propos de l'évolution thérapeutique font partie du traitement.

## **IV.11.2. Évaluation des résultats**

### **11.2.1. Résultats à court terme**

Un traitement médicamenteux par anxiolytiques et antidépresseurs peut être initié durant une courte période, dans les cas où la relation de soutien n'est pas efficace ou impossible en fonction de la longueur de l'évolution de la toux et de la longueur et de la complexité des investigations. (avis du groupe)

Une psychothérapie sera entreprise, quelle qu'en soit la nature, avec une préférence pour les méthodes cognitivo-comportementales dont l'efficacité est plus immédiate que dans les psychothérapies interpersonnelles( dérivées de la psychanalyse). Le résultat est souvent bon et le retour à la réalité rapide, par la résolution des problèmes, la possibilité de gérer des émotions, l'acceptation de soi, la possibilité d'établir des relations inter personnelles (ref expertise collective « trois approches de psychothérapies évaluées » INSERM 20004 inserm edit, niv 2 gB, Bram Riegel 1995 n4 gC).

Le but général est de pouvoir trouver une solution pour évaluer les conséquences de l'évolution du symptôme dans la vie courante du patient et de l'engager à renoncer à ce type de comportement de défense.

### **11.2.2. Résultats à long terme**

Il n'existe que peu d'études.

La seule question est de savoir si la personne malade, une fois le symptôme disparu pourra adapter son système de personnalité aux aléas de son existence. Elle pourra ainsi demander de l'aide avant « de recourir au symptôme »

## CONCLUSION / Perspectives

La toux chronique est un motif fréquent de consultation. C'est un symptôme banal qui peut révéler des pathologies nombreuses et variées. L'objectif primordial doit être la recherche de la pathologie causale. Ce document propose une démarche méthodique basée sur la recherche de signes d'appel. Il découle de chaque situation clinique une stratégie de prise en charge qui débute chez le médecin généraliste, et si nécessaire conduit à un bilan spécialisé. La hiérarchisation et la chronologie des investigations complémentaires et des tests thérapeutiques sont essentiels pour une prise en charge optimale en termes de rapports bénéfique/risque et coût/efficacité .

La recherche d'une cause pneumologique nous semble une étape incontournable. Les toux natives révélant un asthme sont facilement accessibles au traitement.

Le rôle de la rhinorrhée postérieure et des autres causes rhinosinusiennes est plus difficile à préciser. La Conférence de Consensus du Collège des Pneumologues américains (1998) lui accorde un rôle de premier plan, mais qui n'est fondé que sur des études comparatives avec série historique montrant une efficacité possible d'une association anti-H1 de première génération – décongestionnant (brompheniramine maléate 6 mg deux fois par jour + pseudoéphédrine sulfate 120mg, ou azatadine maléate 1 mg deux fois par jour + pseudoéphédrine sulfate 120mg). En France, les molécules proposées font partie de la pharmacopée (Dimégan® LP, Sudafed®) mais n'ont pas d'AMM dans cette indication.

Le rôle du RGO est également difficile à préciser. Tous les reflux ne s'accompagnent pas d'une toux, et une toux native pourrait être l'expression isolée d'un reflux échappant aux méthodes diagnostiques conventionnelles. Seul un test thérapeutique par IPP à double dose pendant deux mois permettrait, s'il est efficace, d'affirmer le rôle d'un reflux (asymptomatique sur le plan gastroentérologique) dans la genèse de la toux. Cette hypothèse ne repose pour l'instant que sur des études comparatives avec série historique.

Il semble donc urgent de s'intéresser à la toux native sans étiologie évidente et de vérifier par des études contrôlées versus placebo le rôle suspecté de la rhinorrhée postérieure et/ou du RGO.

La prise en charge d'une toux chronique repose dans un grand nombre de cas sur des critères cliniques et très peu sur des examens complémentaires. La prise en charge d'une toux chronique permet d'introduire la notion de test thérapeutique. Le rôle des tests thérapeutiques semble en effet supérieur à celui des batteries d'examen complémentaires. Ainsi si on suspecte un asthme, le rôle de celui-ci dans la genèse de la toux ne sera retenu que si les traitements d'épreuve anti-asthmatique sont efficaces sur la toux. Dans le RGO et la rhinorrhée postérieure chronique, il n'y a pas d'examen complémentaire fiable et seuls les tests thérapeutiques semblent avoir valeur d'orientation étiologique. Le médicament peut donc être considéré comme un outil diagnostique mais pour ce faire il est impératif de développer et de disposer rapidement d'outils d'évaluation du symptôme toux chronique (méthode d'enregistrement sur 24 heures, autoquestionnaire,...). Ce n'est qu'à cette condition que les tests thérapeutiques pourront être validés comme outils diagnostiques et que les schémas thérapeutiques proposés dans cette recommandation pourront reposer sur des études contrôlées.

# ABRÉVIATIONS

## Liste des abréviations apparaissant dans le texte long

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BC	Bronchite chronique
BPCO	Brochopneumopathie chronique obstructive
CAE	Conduit auditif externe
CPT	Capacité pulmonaire totale
DEP	Débit expiratoire de pointe
DME	Débit médian
EBO	Endobrachyœsophage
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Épreuve fonctionnelle respiratoire
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Analyse enzyme-liée d'immunosorbant)
HRB	Hyper-réactivité bronchique
HRBNS	Hyper-réactivité bronchique non spécifique
HRN	Hyper-réactivité nasale
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgE	Immunoglobuline de type E
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IVG	Insuffisance ventriculaire gauche
ORL	Otorhinolaryngologie
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Amplification génique)
PNDS	<i>Post nasal drip syndrom</i> (Rhinorrhée postérieure)
RAST	<i>Radio-allergo-sorbent test</i> (Essai de radioallergosorbant)
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SRP-TC	Syndrome rhinorrhée postérieure – toux chronique
SSO	Sphincter supra-œsophagien
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
VADS	Voies aérodigestives supérieures
VEMS	Volume expiratoire maximum à la première seconde

## BIBLIOGRAPHIE

### Note

Le niveau de preuve scientifique des articles est indiqué à la suite de la référence dans ce texte.

L'évaluation de chaque article apparaît dans la bibliographie selon la nomenclature suivante : Les gA, gB, gC correspondent aux grades attribuables sur la base de chaque article (niveaux de preuve selon la classification indiquée dans l'addendum).

Les – correspondent aux articles cités à titre indicatif (avis d'experts, case report...).

Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 2098-106

Akers SM, Bartter TC, Pratter MR. Chronic cough as the sole manifestation of Hodgkin's disease. *Chest.* 1992; 101: 853-4 gC

Al Majed S, Ashour M, Al Mobeikeek A, Al Hajjaj M, Alzeer A, Al Kattan K. Overlooked inhaled foreign bodies: late sequelae and the likelihood of recovery. *Respir Med.* 1997; 91: 293-6

Al Mobeireek AF, Al Sarhani A, Al Amri S, Bamgboye E, Ahmed SS. Chronic cough at a non teaching hospital: are extrapulmonary causes overlooked? *Respirology.* 2002; 7(2): 141-6

Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax.* 1998; 53: 963-8

Allen CJ, Anvari M. Does laparoscopic fundoplication provide long-term control gastrooesophageal reflux related cough? *Surg Endosc.* 2004; 18: 633-7

Altman KW, Simpson CB, Amin-Milan R, Abaza M, Balkissoon R, Casiano RR. Cough and paradoxical vocal fold motion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 127(6): 501-11 gC

ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8): 912-30

Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(1): 122-6 gB

Aubier M. Air pollution and allergic asthma. *Rev Mal Respir.* 2000; 17: 159-65.

Auliac JB, Bota S, Nouvet G. Unrecognized causes of chronic cough. *Rev Mal Respir.* 2002; 19(2 Pt1): 207-16 gC

Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut.* 2001; 49: 767-72

Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, Bor S, Veral A, Bilgen C. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med.* 2003; 97(6): 695-701

Azoulay D, Regnard JF, Magdeleinat P, Diamond T, Rojas-Miranda A, Levasseur P. Congenital respiratory-oesophageal fistula in the adult. Report of nine cases and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104(2): 381-4

Babu K, Marshall B. Drug-induced airway diseases. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 113-22

Baiardini I, Braido F, Fassio O, Tarantini F, Pasquali M, Tarchino F, Berlendis A, Canonica GW. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: Chronic Cough Impact Questionnaire. *Allergy.* 2005; 60(4): 482-8

Barker A, Bardana E. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 969-78

Barnes TW, Afessa B, Swanson KL, Lim KG. The clinical utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of chronic cough. *Chest.* 2004; 126(1): 268-72

- Bastian RW. The videoendoscopic swallowing study: an alternative and partner to the videofluoroscopic swallowing study. *Dysphagia*. 1993; 8: 359-67 gC
- Bate CM, Riley SA, Chapman WG, Durnin AT, Raylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 59-66
- Baujat B, Delbove H, Wagner I, Fugain C, de Corbiere S, Chabolle F. Laryngeal immobility after thyroidectomy. *Ann Chir*. 2001; 126: 104-10 gC
- Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. BEH n°7 (15 février 2005) <http://www.invs.sante.fr/beh/>
- Benard A, Guenanen H, Tillie-Leblond I, Wallaert B. Pleurésies médicamenteuses. *Rev Mal Resp*. 1996; 13: 227-34
- Benini L, Ferrari M, Sembenini C, Olivieri M, Micciolo R, Zuccali V, Bulighin GM, Fiorino F, Ederle A, Cascio VL, Vantini I. Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut*. 2000; 46: 762-7
- Bercelli P. Poumon – in Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rapport de l'InVS; Août 2003: 79-85
- Berkin KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J*. 1989; 2(3): 198-201
- Bhattacharyy T, Piccirillo J, Wippold Fj. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123(11): 1189-92 gA
- Birkebaek N, Kristiansen M, Seefeldt T, Degn J, Moller A, Heron I et coll. *Bordetella Pertussis* and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis*. 1999; 19: 1239-42
- Birkebaek N, Jensen J, Seefeldt T, Degn J, Huniche B, Andersen P et coll. *Chlamydia pneumoniae* infection in adults with chronic cough compared with healthy blood donors. *Eur Respir J*. 2000; 16: 108-11
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003<sup>a</sup>; 58(4): 339-43 gC
- Birring S, Morgan A, Prudon B, Mc Keever T, Lewis S, Smith J et coll. Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax*. 2003<sup>b</sup>; 58: 533-6
- Birring SS, Brightling CE, Symon FA, Barlow SG, Wardlaw AJ, Pavord ID. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax*. 2003<sup>c</sup>; 58(12): 1066-70 gC
- Birring SS, Passant C, Patel RB, Prudon B, Murty GE, Pavord ID. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004; 23: 199-201 gC
- Bisognano JD, Young B, Brown JM, Gill EA, Fang FC, Zisman L. Diverse presentation of aberrant origin of the right subclavian artery: two case reports. *Chest*. 1997; 112: 1693-7
- Boldy D, Skidmore J, Ayres J. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med*. 1990; 84: 377-85
- Boucot K, Seidman H, Weiss W. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: the risk of lung cancer in relation to symptoms and roentgenographic abnormalities. *Environ Res*. 1977; 13: 451-69
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5 Suppl): S147-334 gA
- Boyars M. Why is this patient still coughing? *J Respir Dis*. 1988; 19: 1999-2001
- Boyars MC. Finding the underlying cause of a lingering cough. *J Resp Dis*. 1998; 19: 520-3
- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest*. 1987; 91(5): 671-4
- Brandenburg JH, Kirkham W, Koschke D. Vocal cord augmentation with autogenous fat. *Laryngoscope*. 1992; 102: 495-500 gC
- Brashers V, Haden K. Differential diagnosis of cough: focus on lung malignancy. *Lippincott's Primary Care Practice*. 2000; 4: 374-89

- Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(6): 2051-7 gA
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(3): 469-76 gA
- Brechot J, Morere J. Diagnostic et bilan du cancer bronchique primitif – in Lemarie E. *La pneumologie fondée sur les preuves.* Paris: Margaux Orange; 2005: 243–57
- Breslin ABX, Ing AJ. Chronic cough: A guide to evaluation and management. *Medecine Today.* 2002; 3(4): 16-26
- Breton J, Rainfraing E, Depiere A, Garnier G, Dubiez A. Atteinte bronchique révélatrice d'une granulomatose de Wegener. *Rev Mal Respir.* 1986; 3: 153-5
- Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999; 160: 406-10
- Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: An important cause of prolonged cough. *Ann Med.* 2000; 32(7): 446-51
- Britton J. Is hyperreactivity the same as asthma? *Eur Respir J.* 1988; 1: 478-9
- Brown C, Crombie I, Smith W, Tunstall-Pedoe H. The impact of quitting smoking on symptoms of chronic bronchitis: results of the Scottish Heart Health Study. *Thorax.* 1991; 46: 112-6
- Buca C, Rolla G, Brussino L, De Rose V, Bugiani M. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet.* 1995; 346: 791-5
- Bundy JT, Pontier PJ. Cough-induced hydrothorax in peritoneal dialysis. *Periton Dial Int.* 1994; 14: 293 gC
- Camilli A, Burrows B, Knudson R, Lyle S, Lebowitz M. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Effect of smoking and smoking cessation. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 794-9
- Camus P, Piard F, Fur A, Gonzalez G, Coudert B, Foucher P, Jeannin L. Manifestations respiratoires de la colite hémorragique. *Rev Mal Respir.* 1991; 8: 421-32
- Camus PH, Piard F, Ashcroft T, Gal A, Colby T. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine.* 1993; 72: 151-83
- Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J.* 2000; 15: 5-10
- Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative disease. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32: 93s-100s
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25(3): 479-519
- Carney J, Gibson P, Muree-Allen K, Saltos N, Olson L, Hensley M. A systematic evaluation of mechanisms of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 211-6
- Cerveri I, Accordini S, Corsico A, Zoia M, Carrozzi L, Cazzoletti L et coll. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J.* 2003; 22: 413-7
- Chandra A, Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A, Owen W-J. A review of the atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract.* 2004; 58: 41-8 gC
- Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 283-9
- Cherie-Challine L. Données générales – in Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. *Rapport de l'InVS; Août 2003: 31-2*
- Cheriyian S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy.* 1994; 73(6): 478-80 gB
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief of grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1798-810
- Choudry N, Fuller R. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J.* 1992; 5: 296-300

- Chung K, Laloo U. Diagnosis and management of chronic persistent drug cough. *Postgrad Med J.* 1996; 72: 594-8
- Chung KF. Assessment and measurement of cough: the value of new tools. *Pulmon Pharmacol Ther.* 2002; 15: 267-72
- Close LG. Laryngopharyngeal manifestations of reflux: Diagnosis and therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: S23-7 gC
- Coffin B. Traitement médical du RGO par les prokinétiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999; 23: S90-6
- Cole P. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: a vicious circle hypothesis and its logical therapeutic connotations – in Davies RJ. *Strategies in the management of chronic bronchial sepsis.* Oxford: Medicine Publishing Foundation; 1984: 1-16
- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest.* 1997; 111: 877-84
- Conférence de consensus Franco-Belge sur le reflux gastroœsophagien de l'adulte «diagnostic et traitement» janvier 1999. *Hépatogastro.* 1999; 6 suppl 2
- Cool M, Poelmans J, Feenstra L, Tack J. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 2317-23.
- Cordier J, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest.* 1986; 90: 827-31
- Cordier J, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot J. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest.* 1990; 97: 906-11
- Corney I, Gibson P, Muree-Allen K, Saltos N, Olson L, Hensley M. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 211-6
- Corrao WM, Bramman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1979; 300(12): 633-7
- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90(2): 250-6 gB
- Coste A, Girodon E, Louis S, Pruliere-Escabasse V, Goossens M, Peynegre R, Escudier E. Atypical sinusitis in adults must lead to looking for cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope.* 2004; 114(5): 839-43 gA
- Cottin V, Cordier JF. Bronchospasme, toux et bronchiolite iatrogéniques médicamenteux. *Rev Mal Resp.* 1996; 13: 339-60
- Crauzaz FM, Favez G. Aspiration of solid foods particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest.* 1988; 93: 376-8
- Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in South East England. *Respir Med.* 1992; 86: 143-9
- Curtis DJ, Cruess DF, Bert T. The cricopharyngeal muscle: a videorecording review. *Am J Roentgenol.* 1984; 142: 497-500 gC
- D'Urzo A, Jugovic P. Chronic cough. Three most common causes. *Can Fam Phys.* 2002; 48: 1311-6
- Dalphin J, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest.* 1989; 95: 1244-7
- Dalphin J, Mahev M, Dussaucy A, Pernet D, Polio J, Dubiez A et coll. Six year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur Respir J.* 1998; 11: 1287-93
- Daremberg C. *Œuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien.* 1854; Paris: Baillière.
- Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, DeRemee RA. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(2 Pt 1): 522-6
- Davies AM, Koenig JS, Thach BT. Characteristics of upper airway chemoreflex prolonged apnea in human infants. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139(3): 668-73

- Davis R, Novotny T. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: S82-4
- De Blay F, Casel S, Pauli G, Bessot J. Respiratory allergies and household allergenic environment. *Rev Mal Respir.* 2000; 17: 167-76
- de Kluijver J, Grunberg K, Sont JK, Hoogeveen M, van Schadewijk WA, de Klerk EP, Dick CR, van Krieken JH, Sterk PJ. Rhinovirus infection in non asthmatic subjects: effects on intrapulmonary airways. *Eur Respir J.* 2002; 20(2): 274-9
- Debreczeni LA, Korpas J, Salat D. Spectral analysis of cough sounds recorded with and without a nose clip. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1987; 23(Suppl 10): 57s-61s.
- Delaval P, Delleguic C. Dilatation des bronches – in Lemarie E. *La pneumologie fondée sur les preuves.* Paris: Margaux Orange; 2005: 169-84
- DeShazo RD, O'Brien MM, Justice WK, Pitcock J. Diagnostic criteria for sarcoidosis of the sinuses. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5 Pt 1): 789-95
- Deville J, Cherry J, Christenson P, Pineda E, Leach C, Kuhls T et coll. Frequency of unrecognized *Bordetella Pertussis* infections in adults. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 639-42
- Di Baise JK, Lof J, Quigley EM. Can symptoms predict esophageal motot function or acid exposure in gastroeopshgeal reflux disease? A comparison of esophgeal manometric and twenty-four-hour pH parameters in typical and extraesophageal gastrœsophaeal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32: 128-32
- Di Pede C, Viegi G, Quackenbossj J, Boyer-Pfersdorf P, Lebowitz M. Respiratory symptoms and risk factors in an Arizona population sample of Anglo and Mexican-American whites. *Chest.* 1991; 99: 916-22
- Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro A, Potena A et coll. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 803-10
- Dicpinigaitis PV, Rauf K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration.* 1998; 65(1): 86-8
- Dicpinigaitis PV. Cough. 4: Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. *Thorax.* 2004; 59(1): 71-2
- Dodds WJ, Logemann JA, Stewart ET. Radiologic assessment of abnormal oral and pharyngeal stages of swallowing. *Am J Roentgenol.* 1990; 154: 965-74 gC
- Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J.* 1952; 2: 1271-86
- Ducrotté P. Traitement du reflux gastro-œsophagien: règles hygiéno-diététiques et topiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999; 23: S70-7
- Duffy JP, Maggard M, Hiyama DT, Atkinson JB, McFadden DW, Ko CY, Hines OJ. Laparoscopic Nissen fundoplication improves quality of life in patients with atypical symptoms of gastrœsophageal reflux. *Am Surg.* 2003; 69(10): 833-8
- Durieux P. Pollution atmosphérique et maladies respiratoires. Paris: EMC Poumon; 1989: 4p
- Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, Kiesler K, Friedrich G, Krejs GJ. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: A placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 462-7 gB
- Empey D, Laitinen L, Jacobs L, Gold W, Nadel J. Mechanism of bronchial hyperactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 113: 131-9
- Enarson D, Vedal S, Chan-Yeung M. Rapid decline in FEV1 in grain handlers. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132: 814-7
- Farrell TM, Richardson WS, Trus TL, Smith CD, Hunter JG. Response of atypical symptoms of gastro-œsophageal reflux to antireflux surgery. *Br J Surg.* 2001; 88(12): 1649-52
- Feldman JI, Woodworth WF. Cause for intractable chronic cough: Arnold's nerve. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 119: 1042 gC
- Fisman EZ, Shapira I, Motro M, Pines A, Tenenbaum A. The combined cough frequency/severity scoring: a new approach to cough evaluation in clinical settings. *J Med.* 2001; 32(3-4): 181-7
- Fletcher CM. Causes and development of chronic airways obstruction and its further investigation. *Bull Physiopath Respir.* 1973; 9: 1131-48

- Fournier P, Biour M, Blayac J, Godard P, Sgro C, Khun M et coll. Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J*. 1997; 10: 265-79
- Frans A, Garin P, Van Den Eeckhaut J. Toux isolée et asthme bronchique. *Rev Pneumol Clin*. 1991; 47: 75-9
- Frazier AA, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary angiitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1998; 18(3): 687-710; quiz 727
- French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*. 1998; 158(15): 1657-61 gB
- French CT, Fletcher KE, Irwin RS. Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. *Chest*. 2004; 125(2): 482-8 gC
- Fujimura M, Songur N, Kamio Y, Matsuda T. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough. *J Asthma*. 1997; 34(2): 119-26
- Gal AA, Velasquez A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in the absence of Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: implications for the surgical pathologist. *Mod Pathol*. 2002; 15(3): 197-204
- Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest*. 1994; 106(6): 1793-6
- Geller M, Coslowsky S. Persistent cough as the sole manifestation of asthma in pregnancy. *Am Allerg*. 1979; 43: 310
- Gentil B, Etienne-Mastroianni B, Cordier JF. Chronic cough after laparoscopic adjustable gastric banding. *Rev Mal Respir*. 2003; 20: 451-4 gC
- Gern S, Busse W. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 201-12
- Gervais R, Lafitte JJ, Dumur V, Kesteloot M, Lalau G, Houdret N, Roussel P. Sweat chloride and delta F 508 mutation in chronic bronchitis or bronchiectasis. *Lancet*. 1993; 342(8877): 997
- Ghaed N, Stein MR. Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann Allergy*. 1979; 42(5): 306-8
- Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25: 127-32
- Gilberg S, Njamkepo E, Parent Du Chatelet I, Partouche H, Gueirard P, Chasarossian C et coll. Evidence of *Bordetella Pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis*. 2002; 186: 415-8
- Gillmore J, Hawkins P. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax*. 1999; 54: 444-51
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication; 2004: 200 pages <http://www.ginasthma.org/GuidelinesResources.asp> gA
- Global Initiative for Asthma (GINA). Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. NIH publication; 2002: 29 pages <http://www.ginasthma.org/GuidelinesResources.asp> gA
- Gong H, Fligiel S, Tashkin D, Barbers R. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 142-9
- Gordon SB, Curran AD, Turley A, Wong CH, Rahman SN, Wiley K, Morice AH. Glass bottle workers exposed to low dose irritant fumes cough but do not wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 206-10
- Gordon SB, Curran AD, Fishwick D, Morice AH, Howard P. Respiratory symptoms among glass bottle workers. Cough and airways irritating syndrome? *Occup Med (Lond)*. 1998; 48(7): 455-9
- Gottlieb M. Relation of intranasal disease in the production of bronchial asthma. *JAMA*. 1925; (85): 105-8 gC
- Grenier P. Pneumopathies de causes inconnues – in Grenier P. *Imagerie de l'appareil thoracique*. Paris: Sciences et Medecine Flammarion; 1993: 378
- Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2002; 23(3): 169-74
- Guédon C. Comment diagnostiquer un RGO? *Gastroenterol Clin Biol*. 1999; 23: S202-7
- Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. 2005. <http://www.has-sante.fr>

- Guilbert P, Baudier P, Gautier A. Baromètre santé 2000, vol 2. Résultats. Vanves: Editions CFES; 2001
- Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, Iwagoe H, Fujii K, Hirata N, Ando M. Eosphageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol.* 1997; 82(3): 738-45
- Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastresophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996; 100: 395-405
- Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68(5): 347-55
- Heino M, Juntunen-Backman K, Leijala M, Rapols J, Laitinen L. Bronchial epithelial inflammation is children with chronic cough after early lower respiratory tract illness. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 428-32
- Herbrig K, Reimann D, Kittner T, Gross P. Dry cough in a CAPD patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1027-9 gC
- Hewlett E, Edwards K. Pertussis - Not just for Kids. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1215-22
- Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastrœsophageal reflux in normal volunteers. *J Voice.* 2002; 16: 564-79 gC
- Hill C, Laplanche A. Tabagisme et mortalité : aspect épidémiologique. *BEH.* 2003; 1: 98-100
- Hoffstein V. Persistent cough in non smoker *Can Resp J.* 1994; 1: 40-7.
- Hogan MB, Wilson NW. Tourette's syndrome mimicking asthma. *J Asthma.* 1999; 36(3): 253-6 gC
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 1139-46
- Holinger PH, Johnston KC. Endoscopic surgery of Zenker's diverticula. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(10 Pt 1): 751-7 gC
- Holmes RL, Fadden CT. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician.* 2004; 69(9): 2159-66
- Hooder S, Cherry J, Mortimer E, Ford A, Gornbein J, Papp K. Antibody responses to *Bordetella Pertussis* antigens and clinical correlations in elderly community residents. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 7-14
- Hsu J, Stone R, Logan-Sinclair R, Worsdell M, Bust C, Chung K. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 ambulatory recorder. *Eur Respir J.* 1994; 7: 1246-53
- Hueston W. Albuterol delivered by Metered-dose inhaler to treat acute bronchitis. *J Fam Pract.* 1994; 39: 437-40
- Infante M, Mattavelli F, Valente M, Alloisio M, Preda F, Ravasi G. Tracheal diverticulum: a rare cause and consequence of chronic cough. *Eur J Surg.* 1994; 160: 315-6 gC
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastrœsophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 160-7
- Ing AJ, Breslin AB. The patient with chronic cough. *Med J Aust.* 1997<sup>a</sup>; 166(9): 491-6
- Ing AJ. Cough and gastrœsophageal reflux. *Am J Med.* 1997<sup>b</sup>; 103: 91S-6S
- Irwin RS, Pratter MR. Postnasal drip and cough. *Clin Notes Respir Dis.* 1980; 18(4): 11-2 gC
- Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123(4 Pt 1): 413-7
- Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastrœsophageal reflux. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 1294-300
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141(3): 640-7
- Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastrœsophageal reflux. *Chest.* 1993; 104: 1511-7
- Irwin RS, Widdicombe J. Cough – in Murray J, Nadel J. *Textbook of Respiratory Medicine.* Philadelphia: WB Saunders; 1996: 529-44
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A

- consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114(2 Suppl Managing): 133S-81S gB
- Irwin RS, Zawacki JK. Accurately diagnosing and successfully treating chronic cough due to gastroesophageal reflux disease can be difficult. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 3095-8
- Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol*. 2000<sup>a</sup>; 95(8 Suppl): S9-14
- Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med*. 2000<sup>b</sup>; 7(343): 1715-21.
- Irwin R, Madison J. Symptom Research on chronic cough: a historical perspective. *Am Intern Med*. 2001; 134: 809-14
- Irwin RS, Madison JM. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-esophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002; 15(3): 261-6
- Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, French CT, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest*. 2002; 121:1132-40 gB
- Isaulari J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med*. 1995; 27: 67-70
- Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: A 25-year prospective study of lung cancer. Incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidem Biomar*. 1994; 3: 289-98
- Itkonen J, Schnoll S, Daghestani A, Glassroth J. Accelerated development of pulmonary complications due to illicit intravenous use of pentazocine and triprolidine. *Am J Med*. 1984; 76: 617-22
- Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, Evans CC. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995; 50(2): 201-4
- Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pHmetry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1991; 100: 305-10
- Jankowski R. Nasal polyposis and asthma – in Mygind N, Lildholdt T. *Nasal polyposis - an inflammatory disease and its treatment*. Munksgaard: Copenhagen; 1997: 113-9 gA
- Jankowski R. Surgical management of rhinitis, sinusitis and nasal polyposis in patients with asthma – in Corren J, Togias A, Bousquet J. *Upper and lower respiratory diseases*. New York: Marcel Dekker; 2003: 321-33 gC
- Jankowski R. Du dysfonctionnement ostio-méatal au dysfonctionnement nasal chronique. Paris: **editeur**; 2006 (in press)
- Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001; 18(4): 647-54
- Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J*. 2000; 16(1): 150-8
- Jegoux F, Legent F, Beauvillain de Montreuil C. Chronic cough and ear wax. *Lancet*. 2002; 360: 618 gC
- Joelson B, Johnsson F. Heartburn-the acid test. *Gut*. 1989; 30: 1523-5.
- Johnson D, Osborn L. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma*. 1991; 28: 85-90
- Johnsson WE, Hagen JA, DeMeester TR, Jauer WK, Ritter MP, Peters et coll. Outcome of respiratory symptoms after antireflux surgery on patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 1996; 131: 489-92
- Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol*. 1997; 22(1): 47-51 gB
- Joo JH, Park SJ, Park SW, Lee JH, Kim DJ, Uh ST, Kim YH, Park CS. Clinical features of eosinophilic bronchitis. *Korean J Intern Med*. 2002; 17: 31-7
- Joomaye Z, Sotto A, Jourdan J. Isolated prolonged cough caused by Horton's disease. *Rev Mal Respir*. 1997; 14: 59-60 gC
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Wyman JB, Hogan WJ, Arndorfer RC. Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology*. 1986; 91(1): 133-40

- Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut*. 1990; 31: 4-10
- Kahrilas PJ, Logemann JA, Gibbons MS. Food intake by maneuver, an extreme compensation for impaired swallowing. *Dysphagia*. 1992; 7: 155-9 gC
- Kardos P, Gebhardt F. Chronic persistent cough in general practice: diagnosis and therapy in 329 patients over the course of 2 years. *Pneumologie*. 1996; 50(6): 437-41.
- Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J*. 2000; 16(4): 633-8
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990; 335(8683): 205-8
- Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. Combined gastric and oesophageal 24-hour pH monitoring and oesophageal manometry in patients with reflux disease, resistant to treatment with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990; 4: 485-95
- Klossek JM, Chidiac C, Serrano E et le Groupe d'Étude des Sinusites Infectieuses II (GESIII). État actuel de la prise en charge de la sinusite ou rhinosinusite maxillaire aiguë communautaire de l'adulte en France et revue de la littérature. *Rhinol Suppl*. 2005; (19): 4-33
- Kohler D, Klauke M, Schonhofer B. A new portable monitor for long-term cough recording. *Pneumologie*. 1997; 51(6): 555-9.
- Krzyzanowski M, Robbins D, Lebowith M. Smoking cessation and changes in respiratory symptoms in two populations followed for 13 years. *Int J Epidemiol*. 1993; 22: 666-73
- Lacau St Guily J, Périé S, Willig TN, Chaussade S, Moine A, Angelard B. Swallowing disorders in muscular diseases: functional assessment and indications of cricopharyngeal myotomy. *Ear Nose Throat*. 1994; 73(1): 34-40 gC
- Lacau St Guily J, Moine A, Périé S, Bokowy C, Angelard B, Chaussade S. Role of pharyngeal propulsion as an indicator for upper esophageal sphincter myotomy. *Laryngoscope*. 1995<sup>a</sup>; 105: 723-33 gC
- Lacau St Guily J, Zhang KX, Périé S, Copin H, Butler-Browne GS, Barbet JP. Improvement of dysphagia following cricopharyngeal myotomy in a group of elderly patients: a histochemical and biochemical assessment of the cricopharyngeal muscle. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995<sup>b</sup>; 104: 603-9 gC
- Laccourreya L, Périé S, Monceaux G, Lacau St Guily J. Traumatismes iatrogènes du larynx et de la trachée. *Encycl Méd-chir Oto-rhino-laryngol*. 1998; 20-720-A-30: 8p gC
- Laccourreya O, Crevier-Buchman L, Bou-Malhab F, Hans S, Biacabe B, Brasnu D. Injection intracordale de graisse autologue et paralysie récurrentielle unilatérale. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1998; 115: 264-70 gC
- Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia*. 1988; 2: 216-9 gC
- Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc*. 1996; 17(5): 243-9
- Larson T, Hall S, Hepper N, Hunder G. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 1984; 101: 594-7
- Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19(2): 100-4
- Laurian N, Shvili Y, Zohar Y. Epiglottomy: a surgical procedure for severe aspiration. *Laryngoscope*. 1986; 96: 78-81 gC
- Lebowitz MD, Burrows B. Quantitative relationships between cigarette smoking and chronic productive cough. *Int J Epidemiol*. 1977<sup>a</sup>; 6: 107-13
- Lebowitz MD. Occupational exposures in relation to symptomatology and lung function in a community population. *Environ Res*. 1977<sup>b</sup>; 14: 59-67
- Lee H, Park S, Lee D, Shin D, Yang S, Yoo B. Endobronchial tuberculosis. Clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest*. 1992; 102: 900-4
- Lena H, Desrues B, Le Coz A, Belleguic C, Quinquenel ML, Kernec J, Chales G, Delaval P. Dilatation des bronches et polyarthrite rhumatoïde: une association méconnue. *Rev Mal Respir*. 1997; 14: 37-43
- Lishman WA. Organic psychiatry. **Editeur**. 2ED 1987: 393-400 gB

- Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985; 94: 516-9 gC
- Lloyd DM. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol.* 1990; 104: 477-81 gC
- Locht C. Les facteurs de virulence de *Bordetella Pertussis*. *Med Mal Inf.* 2001; 31(suppl I): 20-8
- Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1448-56
- Logemann JA, Kahrilas PJ. Relearning to swallow after stroke-application of maneuvers and indirect biofeedback: a case study. *Neurology.* 1990; 40: 1136-8 gC
- Lower W R. An office approach to the diagnosis of chronic cough. *Am Fam Physician.* 1988; 58: 2015-22
- Lucidarme O, Grenier P, Coche F, Lenoir S, Aubert B, Beigelman C. Bronchiectasis: comparative assessment with thin-section CT and helical CT. *Radiology.* 1996; 200(3): 673-9
- Lundy DS, Casiano RR, Xue JW, Lu FL. Thyroplasty type I: short- versus long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122(4): 533-6 gC
- Madison JM, Irwin RS. Pharmacotherapy of chronic cough in adults. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(7): 1039-48
- Marchesani F, Cecarini L, Pela R, Sanguinetti CM. Causes of chronic persistent cough in adult patients: the results of a systematic management protocol. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1998; 53(5):510-4
- Mayaud C, Boussaud V, Saidi F, Parrot A. La pathologie broncho-pulmonaire des toxicomanes. *Rev Pneumol Clin.* 2001<sup>a</sup>; 57: 259-69
- Mayaud C, Bassinet L, Terrioux P, Parrot A. Formes cliniques de la coqueluche de l'adulte: quand y penser? *Med Mal Inf.* 2001<sup>b</sup>; 31(suppl 1): 63-74
- McGarvey LP, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract.* 1998<sup>a</sup>; 52(3): 158-61
- McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, Shepherd DR, MacMahon J. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax.* 1998<sup>b</sup>; 53(9): 738-43.
- McGarvey L, Savage D, Feeney S, Heaney L, Ennis M, Mac Mahon J et coll. Is there an association between Angiotensin-Converting enzyme gene variants and chronic non productive cough? *Chest.* 2000; 118: 1091-4
- McGarvey LP, Nishino T. Acute and chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004<sup>a</sup>; 17(6): 351-4.
- McGarvey L. Which investigation are most useful in the diagnosis of chronic cough? *Thorax.* 2004<sup>b</sup>; 59: 342-6
- McKenna JA, Dedo HH. Cricopharyngeal myotomy: indications and technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992; 101: 216-21 gC
- Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996; 156(9): 997-1003
- Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT. Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope.* 1991; 101(5): 465-8 gC
- Millar M, Mc Grath K, Patterson R. Malignant cough equivalent asthma: definition and case reports. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 345-51
- Miller FR, Tucker HM. An elongated uvula producing chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993; 109(5): 954-5 gC
- Min F, Tarlo SM, Bargman J, Poonai N, Richardson R, Oreopoulos D. Prevalence and causes of cough in chronic dialysis patients: a comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2000; 16: 129-33 gC
- Minette A, Marcq M, Gepts L. Prognostic value of a positive acetylcholine test regarding VC and FEV1 in coal miners with a history of bronchitis. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1978; 14: 167-75
- Mitchell I. Chronic cough caused by endobronchial sutures. *Chest.* 1992; 102: 1637 gC
- Montgomery WM. Surgery to prevent aspiration. *Arch Otolaryngol.* 1975; 101: 679-92 gC

- Montgomery WW, Blaugrund SM, Varvares MA. Thyroplasty: a new approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993; 102: 571-9 gC
- Morice AH, Lowry R, Brown MJ, Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet.* 1987; 2(8568): 1116-8
- Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax.* 2003; 58(10): 901-7
- Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988; 99: 370-3 gC
- Mounier-Kuhn P. Le syndrome "ethmoïdo-antrite et bronchectasie": clinique, étiologie, hypothèses pathologiques. *Ann Oto-Laryngol.* 1945; 12: 387 gA
- Muir J, Doutrelot C. Broncho-pneumopathies chroniques obstructives d'origine professionnelle - in Martinet Y, Anthonie D, Petiet G. *Les maladies respiratoires d'origine professionnelle.* Paris: Masson; 1999: 160-70
- Murry T, Tabae A, Aviv JE. Respiratory retraining of refractory cough and laryngopharyngeal reflux in patients with paradoxical vocal fold movement disorder. *Laryngoscope.* 2004; 114(8): 1341-5 gC
- Mysliwiec V, Pina J. Bronchiectasies: the "other" obstructive lung disease. *Postgrad Med.* 1999; 106: 123-6, 128-31.
- Naswasreh O, Twalbeh M. Gastroesophageal reflux and therapeutic modalities: Laryngopharyngeal manifestations. *Int J Med.* 2003; 5(1): 19-21 gC
- National Heart Lung and Blood Institute, NIH and World Health Organisation. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. **Executive Summary. Updated 2003**
- Netterville JL, Aly AI, Ossof RH. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990; 23: 529-51 gC
- Neumann S, Bartolome G, Buchholz D, Prosiel M. Swallowing therapy of neurologic patients; correlation of outcome with pretreatment variables and therapeutic methods. *Dysphagia.* 1995; 10: 1-5 gC
- Nogardy S, Evans W, Davies B. Reversibility of airways obstruction in bronchiectasis. *Thorax.* 1978; 33: 635-7
- Nostrant TT, Rabine JC. Diagnosis and management of supra-esophageal complications of reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000; 2: 210-6. grade C
- Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS, French CT, Hussey VM, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2002; 16(4): 567-71
- O'Connell E, Rojas A, Sachs M. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy.* 1991; 66: 278-9
- O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994<sup>a</sup>; 150(2): 374-80.
- O'Connell F, Springall D, Thomas V et al. Airway CGRP and VIP-immunoreactive nerves are increased in patients with idiopathic persistent non-productive cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994<sup>b</sup>; 149: A186
- Ollerenshaw S, Woolcock A. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 922-7
- Olopade C, Sekosan M, Schraefnagel D. Giant cell arteritis manifesting as chronic cough and fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 1048-50
- Oppenheimer R. Lingual thyroid associated with chronic cough. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125(4): 433-4 gC
- Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomised study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(11): 3131-8
- Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, Palombini CO. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1999; 116(2): 279-84
- Pang J, Chan H, Sung J. Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax.* 1989; 44: 948-51

- Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjögrens' syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58: 67-74
- Park SW, Lee YM, Jang AS, Hwangho Y, Kim DJ, Park CS. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis. A prospective follow-up study. *Chest.* 2004; 125: 1998-2004
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D, Keogan MT. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84
- Patterson RN, Johnston BT, Macmahon J, Heaney LG, McGarvey LP. Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of "reflux-cough". *Eur Respir J.* 2004; 24(5): 724-7
- Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safadi B, Fisichella P, Way LW. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *JGastrointest Surg.* 2000; 4: 143-9
- Pavord ID. Cough and asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004; 17(6): 399-402 gB
- Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernandez-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000; 118: 981-9
- Périé S, Eymard B, Laccourreye L, Chaussade S, Fardeau M, Lacau St Guily J. Dysphagia in oculo-pharyngeal muscular dystrophy (OPMD): a series of 22 cases. *Neuromuscul Disord.* 1997; 7(suppl): S96-9 gC
- Périé S, Monceaux G, Angelard B, Lacau St Guily J. **Le pharynx neurologique.** *Encycl Méd-chir Oto-rhino-laryngol.* 1998<sup>a</sup>; 7p. gC
- Périé S, Lacau St Guily J. **Diverticules pharyngo-œsophagiens.** *Encycl Méd-chir Oto-rhino-laryngol.* 1998<sup>b</sup>; 6p. gC
- Périé S, Laccourreye L, Flahault A, Hazebroucq V, Chaussade S, Lacau St Guily J. The role of fiberoscopy in assessment of pharyngeal function in oro-pharyngeal dysphagia: comparison with videofluoroscopy and manometry. *Laryngoscope.* 1998<sup>c</sup>; 108: 1712-6 gC
- Périé S, Coiffier L, Laccourreye L, Hazebroucq V, Chaussade S, Lacau St Guily J. Swallowing disorders in paralysis of the lower cranial nerves: a functional analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999<sup>a</sup>; 108: 606-11 gC
- Périé S, Dernis H-P, Monceaux G, Angelard B, Lacau St Guily J. The sign of the rising tide at fiberoscopy of swallowing: a specific sign of Zenker's diverticulum. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999<sup>b</sup>; 108: 296-9 gC
- Périé S, Roubeau B, Liesenfelt I, Debono G, Bruel M, Lacau St Guily, J. Role of medialization in the improvement of breath in unilateral vocal fold paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 1026-33 gC
- Périé S, Roubeau B, Lacau St Guily J. Laryngeal paralysis: distinguishing Xth nerve from recurrent nerve paralysis through VESS. *Dysphagia.* 2003; 18: 276-83 gC
- Peters J, Avol E, Navidi W, London S, Gauderman W, Lurmann F et coll. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. *Am J Respir Crit Care.* 1999; 158: 780-7
- Philip EB. Chronic cough. *Am Fam Phys.* 1997; 56(11): 1395-402
- Picon L, Bruley des Varannes S. Recommandations pour la pratique de la pHmétrie œsophagienne chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24: 931-43
- Piquette CA, Clarkson L, Okamoto K, Kim JS, Rubin BK. Respiratory-related quality of life: relation to pulmonary function, functional exercise capacity, and sputum biophysical properties. *J Aerosol Med.* 2000; 13(3): 263-72 gB
- Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest.* 1989; 95(4): 723-8.
- Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest.* 2003; 123(3):679-84.
- Pratter M, Irwin R. The clinical value of pharmacologic bronchoprovocation challenge. *Chest.* 1984; 85: 260-5.
- Pratter MR, Bartter T, Akers S, Dubois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med.* 1993; 119(10): 977-83.
- Prudhomme A. Influence of female sex on asthma. *Rev Pneumol Clin.* 1999; 55: 296-300.

- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75(5): 573-7
- Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81(5 Pt2): 1042-7
- Reich SB, Earley WC, Ravin TH, Goodman M, Spector S, Stein MR. Evaluation of gastro-pulmonary aspiration by a radioactive technique: concise communication. *J Nucl Med.* 1977; 18(11): 1079-81
- Remy-Jardin M, Remy J. Malformations congénitales de l'appareil respiratoire - in Grenier P. Imagerie de l'appareil thoracique. **Sciences et Médecine, FLAMMARION 1993 : 404.**
- Rihkanen H, Lehtikainen SS, Reijonen P. Voice acoustics after autologous fascia injection for vocal fold paralysis. *Laryngoscope.* 1999; 109(11): 1854-8 gC
- Rikimaru T, Tanaka Y, Ichikawa Y, Oizumi K. Endoscopic classification of tracheobronchial tuberculosis with healing processes. *Chest.* 1994; 105: 218-9.
- Rimington J. Smoking, chronic bronchitis and lung cancer. *Br Med J.* 1971; 2: 373-5
- Rivera M, del Real MA, Teruel JL, Gobernado JM, Ortuno J. Carotid artery disease presenting as cough headache in a patient on haemodialysis. *Postgrad Med J.* 1991; 67: 702 gC
- Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1356-63.
- Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, Perrahia M, Rouvier P, Peynegre R. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology.* 2002; 40(2): 75-9
- Rusconi F, Panisi C, Dellepiane R, Cardinale F, Chini L, Martire B et coll. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 1101-5.
- Ryttilä P, Metso T, Petäys T, Sohlman A, Työlähti H, Kohonen-Jalonen P, Kiviniemi P, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation as an underlying mechanism of undiagnosed prolonged cough in primary healthcare patients. *Respir Med.* 2002; 96: 52-8
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A et coll. Activated T lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 301-6
- Saito Y, Nagamoto N, Ota S, Sato M, Sagawa M, Kamma K et coll. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104: 401-7
- Sarodia Bipin D, Dasgupta A, Mehta Atul C. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis. Case reports and review of literature. *Chest.* 1999; 116: 1669-75.
- Schappert SM. National Ambulatory Medical Care Survey: 1991 Summary. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat Series.* 1993; 230: 1-20 <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/ad/250-201/250-201.htm>
- Schenck BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen EH, et coll. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1997-2000.
- Schenker M. Air Pollution and mortality. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1807-8
- Scher RL, Richtsmeier WJ. Endoscopic staple-assisted esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Laryngoscope.* 1996; 106: 951-6 gC
- Schnatz PF, Castell JA, Castell DO. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(9): 1715-8
- Swartz M, Rossoff L. Tracheobronchomegaly. *Chest.* 1994; 106: 1589-90
- Sen R, Walsh T. Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest.* 1991; 99: 33-5
- Senzilet L, Halperin S, Spika J, Alagaratnam M, Morris A, Smith B et coll. *Pertussis* is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1691-7
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977; 59(1): 17-21 gA

- Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL. Esopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1995; 109: 1375-82
- Sharma SK, Mohan A, Guleria JS. Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis. *J Assoc Physicians India*. 2001; 49: 697-704 gA
- Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssen J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005; 54: 449-54
- Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jockel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rosch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe : an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001; 91: 876-87
- Simpson G. Investigation and management of persistent dry cough. *Thorax*. 1999; 54(5): 469-70
- Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, Leuenberger P. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss study on airway pollution and lung diseases in adults. *Eur Respir J*. 2001; 17: 214-9
- Smyrniotis N, Irwin R, Curley F. Chronic cough with a history of excessive sputum production. *Chest*. 1995; 108: 991-7
- Smyrniotis N, Irwin R, Curley D, French C. From a prospective study of chronic cough. Diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1222-8
- So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery*. 1998; 124: 28-32
- Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir*. 2003; 20: 294-329
- Sovijarvi AR, Malmberg LP, Reinikainen K, Ryttilä P, Poppius H. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge. Repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. *Chest*. 1993; 104(1): 164-70
- Staskowski PA, Ford CN, Inagi K. The histologic fate of autologous collagen injected into the canine vocal fold. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 116: 187-90 gC
- Stead A, Douglas J, Broadfoot C, Kaminski E, Herriot R. Humoral immunity and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol*. 2002; 130: 325-30
- Sugiyama Y, Kudoh S. The sinobronchial syndrome and diffuse panbronchiolitis - in Corren J, Togias A, Bousquet J. Upper and lower respiratory diseases. Marcel Dekker: New York-Bale. 2003; 421-41
- Tabona M, Chan-Yeung M, Enarson D, MacLean L, Dorken E, Schulzer M. Host factors affecting longitudinal decline in lung spirometry among grain elevator workers. *Chest*. 1984; 85: 782-6
- Tarlo SM. Peritoneal dialysis and cough. *Perit Dial Int*. 2003; 23: 424-6 gC
- Tashkin D, Coulson A, Clark V, Simmons M, Bourque L, Duann S et coll. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 209-16
- Tashkin D, Khalsa M, Gorelick D, Chang P, Simmons M, Coulson A, Gong H. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 92-100
- Tefera L, Fein M, Ritter MP, Bremmer CG, Crookes PF, Peters JH, et coll. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastro-esophageal reflux disease? *Am Surg*. 1997; 63: 933-6.
- Ten Brinke A, Ouwerkerk M, Zwinderman A, Spinhoven P, Bel H. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1093-6.
- Teramoto S, Ouchi Y. A possible pathologic link between chronic cough and sleep apnea syndrome through gastroesophageal reflux disease in older people. *Chest*. 2000; 117(4): 1215-6.
- Thiadens H, de Bock G, Dekker F, Hysman J, Van Houwelingen J, Springer M et coll. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *Br Med J*. 1998; 316: 1286-90.

- Thiadens HA, De Bock GH, Van Houwelingen JC, Dekker FW, De Waal MW, Springer MP, Postma DS. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV(1) in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax*. 1999; 54(12): 1055-60
- Thoman DS, Hui TT, Spyrou M, Phillips EH. Laparoscopic antireflux surgery and its effect on cough in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6(1):17-21.
- Thomas N, Wilkinson J, Lio P, Doull I, Morton N, Holgate S. Genetic factors involved in asthma and atopy. Studies in British families. *Rev Mal Respir*. 2000; 17 : 177-82.
- Thomson N, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004; 24: 822-33
- Thornton M, Rowley H, Cummiskey J, Timon C. Chronic cough: an unusual cause, an unusual cure.. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127(5): 586-7
- Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, Salez F, Perez T, Remy-Jardin M, Vanhille P, Brouillard M, Marquette C, Tonnel AB. Respiratory involvement in relapsing polychondritis: clinical, functional, endoscopic and radiographic evaluations. *Medicine*. 1998; 77: 168-76.
- Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Tobacco smoke and risk of bacterial infection. *Rev Mal Respir*. 2004; 21: 539-47
- Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp C, Ruggieri M, Roggeri A et coll. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1262-7
- Ulyatt DB, Judson JA, Trubuhovich RV, Galler LH. Cerebral arterial air embolism associated with coughing on a continuous positive airway pressure circuit. *Crit Care Med*. 1991; 19: 985-7 gC
- Utz J, Swensen S, Gertz M. Pulmonary Amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med*. 1996; 121: 407-13.
- Vaezi MF, Richter JE. Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med J*. 1997; 90(3): 305-11.
- Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 825-9
- Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1: 333-44
- Vaezi M, Richter J, Stasney CR, Spiegel J, Hwang C, Leathers T, Sostek M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux. 2005; **en cours de publication**
- Van Der Bruggen-Bogaarts B, Van Der Bruggen H, Van Waes P, Lammers J. Screening for bronchiectasis : a comparative study between chest radiography and high resolution CT. *Chest*. 1996; 109: 608-11.
- Van Hirtum A, Berckmans D. Assessing the sound of cough towards vocality. *Med Eng Phys*. 2002; 24(7-8): 535-40.
- Van Overbeek JJM, Hoeksema PE, Edens ET. Microendoscopic surgery of the hypopharyngeal diverticulum using electrocoagulation or carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984; 93: 34-6 gC
- Van Schoor J, Joos G, Pauwels R. Tracheobronchomegaly-the Mounier-Kuhn syndrome: report of two cases and review of the literature. *Eu Respir J*. 1991; 4: 1303-8.
- Venables K, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet*. 1997; 349: 1465-9.
- Verheij T, Kaptein A, Mulder J. Acute bronchitis : Aetiology, symptoms and Treatment. *Fam Pract*. 1989; 6: 66-9
- Verheij T, Hermans J, Mulder J. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputum: a double blind placebo controlled trial. *Brit J Gen Pract*. 1994; 44: 400-4
- Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage o provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease ? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 329-32
- Viegi G, Paoletti P, Carrozi L, Vellutini M, Diviggiano E, Di Pede C et coll. Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples exposed to different levels of air pollution. *Environ Health Perspect*. 1991<sup>a</sup>; 94 : 95-9.

- Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, Carrozi L, Di Pede F, Vellutini M et coll. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in North Italy. *Am Rev Respir Dis.* 1991<sup>b</sup>; 143: 510-5
- Viegi G, Paoletti P, Carrozi L, Vellutini M, Ballerin L, Biavati P et coll. Effects of home environment on respiratory symptoms and lung function in a general population sample in North Italy. *Eur Respir J.* 1991<sup>c</sup>; 4: 580-6
- Wadowsky R, Castilla E, Laus S, Kozy A, Atchison R, Kingsley L et coll. Evaluation of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as etiologic agents of persistent cough in adolescent and adults. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 637-40
- Wander E, Graham E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. A study of 684 proved cases. *JAMA.* 1950; 143: 329-36
- Widdicombe JG. Sensory neurophysiology of the cough reflex. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98(5 Pt 2): S84-9; discussion S89-90.
- Williams RB, Ali GN, Wallace KL, Wilson JS, De Carle DJ, Cook IJ. Esopharyngeal acid regurgitation: dual pH monitoring criteria for its detection and insights into mechanisms. *Gastroenterology.* 1999; 117: 1051-61
- Williamson HA. A randomized controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract.* 1984; 19: 481-6
- Willig TN, Paulus J, Lacau St Guily J, Béon C, Navarro J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75: 1175-81 gC
- Wilson R, Wilson C. Defining subsets of patients with chronic bronchitis. *Chest.* 1997; 112: 303S-9S
- Wirsung Von König C, Postels-Multani S, Bock H, Schmitt H. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet.* 1995; 346: 1326-9
- Wo JM, Hunter JG, Waning JP. Dual-channel ambulatory esophageal pH monitoring. A useful diagnostic tool. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 2222-6
- Wong C, Joshi N, Nachimuthu S, Vaka G, Bakoss J. Cough in a patient with an infusion port. *Chest.* 2001; 120: 1031-3 gC
- Wongtim S, Chareonlap P, Mogmued S. Methacholine inhalation challenge in patients with chronic cough induced by Angiotensin-Converting enzyme inhibitors. *J Med Assoc Thai.* 1995; 79: 166-70
- Wu CH, Hsiao TY, Chen JC, Chang YC, Lee SY. Evaluation of swallowing safety with fiberoptic endoscope: comparison with videofluoroscopic technique. *Laryngoscope.* 1997; 107: 396-401 gC
- Wunderlich AW, Murray JA. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 1050-6
- Xu X, Christiani D, Dockery D, Wang L. Exposure-response relationships between occupational exposures and chronic respiratory illness. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 146: 413-8
- Xu X, Dockery D, Wang L. Effects of air pollution on adult pulmonary function. *Arch Environ Health.* 1991; 46: 198-206
- Xu X, Wang L. Association of Indoor and Outdoor particulate level with chronic respiratory disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1516-22
- Ya Hav Y, Katzelson D, Benzaray S. Persistent cough a forme fruste of asthma. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63: 43-6.
- Yamana T, Kitano H, Hanamitsu M, Kitajima K. Clinical outcome of laryngotracheal separation for intractable aspiration pneumonia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63(5): 321-4 gC
- Yamanaka A, Saiki S, Tamura S, Saito K. [Problems in chronic obstructive bronchial diseases, with special reference to diffuse panbronchiolitis]. *Naika.* 1969; 23(3): 442-51 gA
- Young R, Sandstrom R, Mark G. Trachopathia osteoplastica. Clinical, radiologic and pathological correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 79: 537-41.
- Yu ML, Ryu JH. Assessment of the patient with chronic cough. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 957-9
- Zeier MG. Nephroquiz: Dry cough in a CAPD patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1027-9 gC

# ANNEXES

## MÉTHODE

### Rappel du cadre de la Recommandation de Pratique Clinique (RPC)

Cette recommandation pour la pratique clinique a été élaborée selon la méthode publiée par l'ANAES.

La Société Française d'ORL a réuni le comité d'organisation, pour délimiter le thème de travail, les cibles privilégiées et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture.

Le comité d'organisation a défini le titre «La toux chronique », ainsi que les trois questions encadrant la rédaction de la recommandation: «Définition », «Approche diagnostique» et «Stratégie thérapeutique».

Ce titre et ces trois questions ont été acceptées par le groupe de travail lors de sa première réunion plénière.

Le groupe de travail a été constitué avec le souci de rassembler des professionnels représentant l'ensemble des cibles concernées par le thème abordé (ORL, pneumo-allergologues et pneumologues, généralistes, gastroentérologues, psychiatre, mode d'exercice public ou privé, origines géographiques variées, pôles d'intérêt à l'intérieur d'une spécialité...).

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation des banques de données MEDLINE et EXCERPTA Medica (Cf. "Stratégie de recherche documentaire").

Les articles sélectionnés ont été analysés selon les principes de lecture critique, formalisés par les grilles de lecture proposées par le service de recommandations professionnelles de l'ANAES. Ces principes permettent d'affecter un niveau de preuve scientifique à chaque référence (Cf. addendum).

Les recommandations rédigées par le groupe de travail répondent aux trois questions élaborées par le comité d'organisation, en s'appuyant sur l'analyse de la littérature scientifique et, lorsqu'aucune référence de niveau suffisant n'était disponible, sur un accord professionnel fort (dégagé au cours d'échanges entre les membres du groupe de travail).

Le groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a été invité à formuler ses remarques sur l'argumentaire puis le texte court des recommandations. Les commentaires du groupe de lecture (anonymisés) ont été examinés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

## STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Les banques de données MEDLINE et EXCERPTA Medica (comprenant EMBASE et PASCAL) ont été interrogées de 1990 à septembre 2004.

Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

**Articles généraux.** Les mots clés utilisés sont les suivants:

«Cough» a été associé à «Chronic disease»

574 références ont été obtenues sur MEDLINE et sur EXCERPTA.

Le groupe de travail a sélectionné et analysé 215 articles parmi ces références, ainsi que plusieurs articles issus des bibliographies de ces articles.

Au cours de l'élaboration de la recommandation, les membres du groupe de travail ont ajouté plusieurs articles issus de leurs bibliothèques personnelles (publications antérieures à 1990 ou dans des journaux spécialisés non indexés).

Au total:

384 références ont été utilisées pour la rédaction du texte long de la recommandation.

## **Addendum**

Le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, publié par l'ANAES (Janvier 2000) permet d'évaluer le niveau de preuve scientifique apporté par un article en fonction de différents critères :

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>	<b>Force des recommandations</b>
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>Grade A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	<b>Grade B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	<b>Grade C</b>  Faible niveau de preuve scientifique
<b>Niveau 4</b> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

**Nota** : Le grade de la recommandation qui découle du niveau de preuve scientifique des articles est indiqué dans ce texte long. Il apparaît également à la suite de chaque référence dans la bibliographie.

## TABLEAU SYNTHÉTIQUE DES ANTITUSSIFS

Liste des spécialités pharmaceutiques disponibles en France en 2006 dans le traitement de la toux, présentées par principe actif principal et par ordre alphabétique des noms commerciaux.

PRODUIT®	Galénique	Adulte/ Enfant	Dosage	Formule	Remarque	Rembs <sup>t</sup>
<b>CODÉINE</b>						
<b>CAMPHODIONYL</b>	Sp	Ad/Enf	1 C à S = 7,5 mg	Alc	Enfant+ de 15 kg	X
<b>CODEDRILL S/S</b>	Sp	Ad	1 C à S = 15 mg Codéine	S/sucre		
<b>DINACODE</b>	Sp	Ad	1 C à S = 19 mg	Alc		
	Sp	Enf	1 C à C = 3,8 mg Codéine	Alc	Enfant+ de 16 kg	
	Suppo	Ad	1 Suppo = 20 mg			X
<b>EUCALYPTINE Lebrun</b>	Sp	Ad	1 C à S = 18,3 mg	Alc	Enfant+ de 12 kg	
<b>EUPHON</b>	Sp	Ad	1 C à S = 15 mg	Alc		X
	Gél		1 Gél = 15 mg			X
<b>NEOCODION</b>	Sp	Ad	1 C à S = 15,4 mg	Alc		X
	Cp	Ad	1 Cp = 14,93 mg			
	Suppo	Enf	1 Suppo = 7,8 mg		Enfant+ de 30 kg	X
<b>NETUX</b>	Gél	Ad	1 Gél = 20 mg		Anti H1 Associé Éviter boissons alcoolisées	
<b>PADERYL</b>	Sp	Ad	1 C à S = 16,12 mg			X
	Cp	Ad	1 Cp = 15,22 mg			X
<b>POLERY</b>	Sp	Ad	1 C à S = 11,8 mg	Alc	Éviter boissons alcoolisées	X
<b>PNEUMOPAN</b>	Sp	Ad	1 C à S = 17,78 mg	Alc	Anti H1 Associé	
<b>PULMOBAILLY</b>	Sol	Ad	1 C à S = 12 mg	Alc		
<b>PULMOSERUM</b>	Sol	Ad	1 C à S = 12 mg	Alc		
<b>RHINATUX</b>	Gél	Ad	1 Gél = 10,58 mg		Anti H1 associé Éviter boissons alcoolisées	
<b>TERPINE GONNON</b>	Cp	Ad	1 Comp = 15 mg		Terpine associée	
<b>THIOPECTOL</b>	Sp	Ad	1 C à S = 15 mg	Alc	Terpine associée	
<b>TUSSIPAX</b>	Cp	Ad	10 mg = Codéine + 10 mg = Codéthyline		Codéine et codéthyline	X
	Gtes	Ad/Enf	10 Gtes = 1 mg Codéine + 1 mg Codéthyline	Alc	Codéine et codéthyline Enfant+ de 12 kg	X
	Sp	Ad/Enf	1 C à S = 9 mg Codéine + 9 mg Codéthyline	Alc	Codéine et codéthyline Enfant+ de 40 kg	X

PRODUIT®	Galénique	Adulte/ Enfant	Dosage	Formule	Remarque	Rembs <sup>t</sup>
<b>PHOLCODINE</b>						
<b>ATOUX</b>	Caps		1 Caps = 18 mg			
<b>BIOCALYPTOL</b>	Sp		1 C à S = 19,65 mg	Alc	Enfant + 30 mois	X
<b>BRONCALENE</b>	Sp	Ad	1 C à S = 12 mg	Alc S/sucre	Anti H1 associé	
	Sp	Ad	1 C à S = 12 mg	Alc	Anti H1 associé	
	Sp	Enf	1 C à C = 2,5 mg		Anti H1 associé Enfant+ de 3 ans	
<b>BRONCORINOL</b>	Sp	Ad	1 C à C = 6,3 mg	Alc	Posologie en C à C	
<b>CLARIX</b>	Sp		1 C à S = 15 mg	Alc S/sucre	Enfant+ de 30 kg	
	Sp		1 C à S = 15 mg	Alc	Enfant+ de 30 kg	
<b>CODOTUSSYL Toux Sèche</b>		Ad	1 C à C = 6,6 mg	Alc	Posologie en C à C	
<b>DIMETANE</b>	Sp		1 Mesure = 1 C à C = 6,6 mg	Alc S/sucre	Enfant + de 15 kg Mesure	X
<b>HEXAPNEUMINE</b>	Suppo	Ad	1 Suppo = 15 mg		Association terpénique	X
	Suppo	Enf	1 Suppo = 5 mg		Association terpénique Enfant + 35 kg	X
	Sp	Ad	1 C à C = 6 mg	Alc	Anti H1 associé Posologie en C à C	
	Sp	Enf	1 C à C = 5 mg	Alc	Anti H1 associé Enfant+ de 15 kg	
<b>HUMEX Toux Sèche Pholcodine</b>		Ad	1 Mesure 7,5 ml = 15 mg	Alc	Mesure spécifique	
		Enf	1 Mesure 4 ml = 5 mg	Alc	Mesure spécifique Enfant + 20 kg	
<b>PHARMAKOD Toux Sèche</b>		Ad	1 Godet 5 ml = 6 mg	Alc	Godet	
<b>PHOLCODINE IREX</b>	Sp	Ad	1 Godet 5 ml = 6 mg	Alc	Godet	X
<b>PHOLCODYL</b>	Sp		1 C à S = 15 mg	Alc	Enfant + 30 kg	
<b>POLERY</b>	Sp	Enf	1 C à C = 5 mg	Alc	Enfant + de 15 kg	X
<b>PULMOSODYL</b>	Sp	Ad	1 Godet 5 ml = 6 mg	Alc	Godet	
	Sp	Ad	1 Godet 5 ml = 6 mg	Alc	Godet	X
<b>RESPILENE</b>	Sp	Enf	Seringue 5 ml = 3 mg	Alc	Seringue doseuse en ml Enfant + de 30 mois	X
<b>RHINATHIOL Toux Sèche</b>		Enf	1 C à C 5 ml = 3 mg	Alc	Enfant + 6 ans	
		Ad	1 Godet = 6 mg	Alc		
<b>TROPHIRES</b>	Sp	Ad	1 C à C = 6,65 mg		Posologie en C à C	
	Sp	Enf	1 Mesure = 3 mg		Mesure graduée Enfant + 20 kg	
<b>VOSGES Tx Sèche</b>		Ad	1 C à C = 6,65 mg	Alc		

PRODUIT®	Galénique	Adulte/ Enfant	Dosage	Formule	Remarque	Rembs <sup>t</sup>
S/sucre						
<b>CODÉTHYLINE</b>						
<b>EPHYDION</b>	Cp	Ad	1 Cp = 8 mg			
	Sol	Ad/ Enf	10 Gtes = 4 mg	Alc	Gouttes Enfant + de 30 kg	
	Sp	Ad/Enf	1 C à S = 13,8 mg		Enfant + de 25 kg	
<b>PETER'S</b>	Sp	Ad	1 C à S = 7,35 mg	Alc		
<b>TUSSIPAX</b>	Cp	Ad	1 Cp = 10 mg Codéine + 10 mg Codéthyline		Codéine + codéthyline	X
	Gtes	Ad	10 Gtes = 1 mg Codéine + 1 mg Codéthyline	Alc	Codéine + codéthyline Enfant+ de 12 kg	X
	Sp	Ad/ Enf	1 C à S = 9 mg Codéine + 9 mg Codéthyline	Alc	Codéine + codéthyline Enfant + de 40 kg	X
<b>VEGETOSERUM</b>	Sp	Ad	1 C à S = 10 mg	Alc		X
	Sp	Enf	1 C à C = 2mg		Enfant+ de 20 kg	X
<b>NOSCAPINE</b>						
<b>TUSSISEDAL</b>		Ad/Enf	1 C à S = 15 mg		Anti H1 associé Enfant + de 30 mois	
<b>DEXTROMETHORPHANE bromhydrate</b>						
<b>ACTIVOX Tx Sèche</b>		Ad	1 Cuillère Mesure 5 ml = 15 mg	Alc	Posologie en cuillère mesure	
<b>ATUXANE</b>	Sp	Ad	1 C à S = 22 mg			
<b>CAPSYL</b>	Caps	Ad	1 Caps = 15 mg			
<b>CODOTUSSYL Toux Sèche</b>	Caps	Ad	1 Caps = 20 mg			
<b>DEXIR</b>	Sp	Ad	1 C à C = 15 mg		Posologie en C à C	
	Sp	Enf	1 C à C = 7,5 mg		Enfant + de 30 mois	
<b>DEXTRO- METHORPHANE ARROW</b>	Sp	Ad	1 C à S = 30 mg			
	Sp	Enf	1 Godet Doseur = 5 mg		Enfant + 20 kg	
<b>DRILL Tx Sèche Sans Sucre</b>	Sp	Ad	1 C à C = 15 mg	Alc	Posologie en C à C	
	Sp	Enf	1 C à C = 5 mg		Enfant + 20 kg	
<b>ERGIX Tx Sèche</b>		Ad	1 Gobelet = 12,5 mg	Alc		
		Enf	1 Gobelet = 5 mg		Enfant + 20 kg	
	Gél	Ad	1 Gél = 20 mg			
<b>HUMEX Tx Sèche Dextro</b>		Ad	1 Godet 15 ml = 20 mg			
		Enf	1 C à C = 5 mg		Enfant + 20 kg	
<b>NODEX Unidose</b>		Ad	1 Unidose = 25 mg	Alc ?	Unidose	
<b>NORTUSSINE</b>	Sp	Ad	1 C à S = 30 mg		Anti H1 associé	

<b>PRODUIT®</b>	<b>Galénique</b>	<b>Adulte/ Enfant</b>	<b>Dosage</b>	<b>Formule</b>	<b>Remarque</b>	<b>Rembs<sup>1</sup></b>
	Sp	Enf	1 Godet Doseur 5 ml = 5 mg		Anti H1 associé Enfant + 30 mois	
<b>PULMODEXANE Tx Sans Sucre</b>	Sol	Ad/Enf	1 Mesure 5 ml = 15 mg	S/sucre	Cuillère mesure graduée Enfant + 30 kg	X
<b>TUSSIDANE</b>	Sp	Ad/Enf	1 C à C = 7,5 mg		Cuillère mesure graduée Enfant + 30 Mois	X
<b>TUXIUM 30 mg</b>	Caps	Ad	1 Caps = 30 mg			X
<b>VICKS Tx Sèche</b>		Ad	1 C à S = 20 mg	Alc		
<b>PENTOXYVÉRINE Citrate</b>						
<b>PECTOSAN TX Sèche</b>	Sp	Ad	1 C à S = 22,5 mg			
	Sp	Enf	1 Mesure Graduée 5 ml = 7,5mg		Enfant + 20 kg	
<b>TOCLASE Tx Sèche</b>	Sol	Ad	1 Mesure = 10 ml = 21,3 mg	S/sucre	Présence de sorbitol	
<b>VICKS Pectoral</b>	Sp	Ad	1 C à S = 22,5 mg	Alc		
<b>CLOBUTINOL Chlorydrate</b>						
<b>SILOMAT</b>	Sp	Ad/Enf	3 Godets = 15 ml = 60 mg		Présence sorbitol Enfant + 36 mois	X
	Cp	Ad	1 Cp = 40 mg			X
	Gtes	Ad/Enf	30 Gtes = 60 mg	Alc	Nourrisson de 2 à 30 mois	X
<b>OXÉLADINE Citrate</b>						
<b>PAXELADINE</b>	Sp	Ad/Enf	1 mesure 2,5 ml = 5 mg		Enfant + 15 kg	X
	Gél	Ad	1 Gél = 40 mg			X
<b>HÉLICIDINE</b>						
<b>HELICIDINE 10%</b>		Ad/Enf	1 C à S = 1,5 ml hélicidine		Dès Naissance	

Caps : capsule ; Cp : comprimé ; Gél : gélule ; Gtes : gouttes ; Sol : solution buvable ; Sp : sirop ; Suppo : suppositoire ;

Ad : adulte ; Enf : enfant ;

C à C : cuillère à café ; C à S : cuillère à soupe ;

Alc : alcool ; S/sucre : sans sucre ;

Rembs<sup>1</sup> : médicament remboursé à 35 %.