

La prise en charge de la toux chronique

Management of chronic cough

A. Nosedá

Clinique de Pneumologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

La toux chronique, de durée par définition supérieure à 8 semaines, est un problème fréquent et difficile. Depuis 1981, le groupe nord-américain de Irwin et collaborateurs a défendu un algorithme diagnostique qui attribue la grande majorité des toux chroniques à trois diagnostics : asthme, rhino-sinusite chronique et reflux gastro-œsophagien. Cet algorithme a été amendé pour inclure la bronchite à éosinophiles, mais surtout sévèrement critiqué pour son manque d'efficacité en pratique clinique. En 2008, Pavord et Chung ont proposé d'attribuer la toux chronique à une hyperréactivité non spécifique, qui serait tout au plus modulée par les facteurs étiologiques supposés de l'algorithme d'Irwin. La toux chronique sévère ou persistante doit être quantifiée, par exemple à l'aide d'une échelle visuelle analogique ou d'un questionnaire de qualité de vie centré sur la toux. Sur le plan thérapeutique, les seules interventions dont l'efficacité sur la toux chronique est formellement démontrée sont le sevrage tabagique et l'arrêt éventuel d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. De même, la corticothérapie inhalée au long cours est efficace en cas de toux chronique éosinophilique (définie par une éosinophilie dans l'expectoration induite, ou une élévation du NO expiré). En cas de toux chronique réfractaire, un agent antitussif peut être considéré, la relative inefficacité de la codéine rendant impératif le développement de nouveaux antitussifs.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 250-4

ABSTRACT

Chronic cough, defined as lasting more than 8 weeks, is a frequent and difficult problem. Since 1981, the north American group of Irwin and coworkers has proposed a diagnostic algorithm with chronic cough being explained in a vast majority of cases by three possible diagnoses : asthma, chronic rhino-sinusitis and gastro-oesophageal reflux. This algorithm has been amended in order to include eosinophilic bronchitis and has further been severely criticized because of frequent failure in clinical practice. In 2008, Pavord and Chung have proposed to put the emphasis in chronic cough on non specific cough hyperreactivity, with the aetiological factors suggested by the Irwin group acting at most as modulating agents. Severe or persistent chronic cough should be quantitatively assessed, using for instance a visual analogue scale or a cough specific quality of life questionnaire. Where treatment for chronic cough is concerned, the sole definitely effective interventions are smoking cessation and discontinuation of a converting enzyme inhibitor. Long term inhaled steroids are also effective in case of eosinophilic cough (defined on basis of eosinophilia in induced sputum or increased level of exhaled NO). In case of chronic cough unresponsive to the hereinabove described management, an antitussive agent should be considered. As codeine is relatively ineffective, research about new antitussive agents should be encouraged.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 250-4

Key words : chronic cough, eosinophilic cough, antitussive agents

INTRODUCTION

La toux est, par définition, une manœuvre respiratoire d'expulsion forcée, généralement sur glotte fermée, s'accompagnant d'un bruit caractéristique. Elle

est qualifiée d'aiguë, subaiguë ou chronique selon que sa durée est inférieure à 3 semaines, comprise entre 3 et 8 semaines, ou supérieure à 8 semaines¹. La toux chronique est un motif de consultation très fréquent chez le médecin généraliste et chez le pneumologue.

En fait, selon certaines études, elle concerne 11 à 20 % de la population générale². Les complications potentielles sont multiples, au niveau thoracique (contusions, voire fractures costales), cardiovasculaire (arythmie, syncope), digestif (anorexie), urinaire (incontinence), musculaire (hématomes), neuro-psychologique (dyssomnie, somnolence diurne) et social (absentéisme professionnel, gêne sociale liée à la toux). A partir du début des années 80, le groupe nord-américain de Irwin et coll. a développé le concept selon lequel trois diagnostics, à savoir la rhino-sinusite chronique, le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'asthme expliquent la toux dans une grande majorité (environ 85 %) des cas, dans une population non sélectionnée consultant pour toux chronique³. Selon ces auteurs, le rendement d'une mise au point axée sur ces trois diagnostics serait même proche de 100 % pour autant que le patient soit non-fumeur, ait une radiographie du thorax normale et ne prenne pas d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEI)⁴.

Le but de cet article est de reconsidérer l'algorithme d'Irwin et coll. à la lumière de données récentes concernant la toux chronique, et de proposer le schéma de prise en charge le plus cohérent possible.

DESCRIPTION DE L'ALGORITHME D'IRWIN

Dans la prise en charge préconisée par l'école d'Irwin, les examens de mise au point les plus importants sont l'examen réalisé par l'oto-rhino-laryngologue, le CT des sinus, l'endoscopie digestive haute, la pH-métrie œsophagienne et l'examen fonctionnel respiratoire (avec test de provocation si les valeurs de base sont normales). Les traitements mis en œuvre préférentiellement sont la corticothérapie locale au niveau du nez et les antihistaminiques (rhino-sinusite), les mesures d'hygiène anti-reflux et les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) (RGO), ainsi que la corticothérapie inhalée (asthme). La toux pouvant être multifactorielle, plusieurs de ces traitements doivent fréquemment être associés. Selon l'école d'Irwin, cette approche permet de traiter efficacement la grande majorité des toux chroniques⁵. Cet algorithme garde actuellement de chauds partisans. Une équipe britannique a récemment développé sur Internet une "clinique de la toux" basée sur 16 questions standardisées explorant les caractéristiques et les facteurs déclenchants de la toux⁶. Les réponses aux questions orientent le diagnostic vers la rhino-sinusite, le RGO ou l'asthme. Des résultats sur 8.546 participants (57 % de femmes ; âge moyen 45 ans ; 41 % de fumeurs ou ex-fumeurs) ont été rapportés : par fréquence décroissante, le diagnostic retenu est un RGO (46 % des cas), un asthme (39 %) ou une rhino-sinusite (15 %)⁶.

CRITIQUE DE L'ALGORITHME D'IRWIN

Dès la fin des années 80, Gibson et coll. décrivent la "bronchite à éosinophiles", une nouvelle entité se présentant cliniquement comme une toux

chronique⁷. Elle associe en effet une toux chronique répondant à une corticothérapie inhalée et la présence d'éosinophiles dans l'expectoration. La bronchite à éosinophiles se distingue de l'asthme par le fait que la spirométrie est normale, même après provocation (absence d'hyperréactivité bronchique) et que la variation circadienne du débit expiratoire de pointe est normale. Selon certaines études, la bronchite à éosinophiles serait responsable de 13 % des toux chroniques⁸. Le groupe d'Irwin a reconnu l'existence de cette nouvelle entité et l'a incorporé dans un algorithme "amendé" où la bronchite à éosinophiles s'ajoute à l'asthme, à la rhino-sinusite et au RGO comme cause fréquente de toux chronique⁵. Plus récemment, l'algorithme d'Irwin a été sévèrement critiqué. D'une part, en termes de médecine basée sur des preuves ("evidence-based"), cet algorithme relève d'un consensus d'expert, et ne s'appuie pas sur des études contrôlées. D'autre part, certains audits suggèrent que la proportion de patients qui continuent à tousser en dépit d'une mise au point et d'un traitement axé sur l'algorithme peut atteindre 50 %⁹.

TOUX CHRONIQUE : NOUVEAU CONCEPT

Dans un article de revue publié dans le *Lancet* en 2008, Pavord et Chung proposent un nouveau concept. Selon ces auteurs, la démarche du groupe d'Irwin a pour conséquence de surestimer certains facteurs étiologiques de la toux chronique et de désamorcer la recherche fondamentale sur le réflexe de toux, ainsi que la recherche pharmacologique sur les antitussifs. Dans la conception qu'ils proposent, la cause primaire de la toux chronique serait une accentuation anormale d'un réflexe physiologique (hyperréactivité non spécifique à la toux), tandis que la rhino-sinusite, le RGO et l'asthme ne seraient pas des causes, mais tout au plus des comorbidités pouvant moduler l'intensité de la toux⁹. Dans la foulée, ils proposent un schéma de prise en charge de la toux, que nous développons dans le texte qui suit.

PRISE EN CHARGE : PREMIERE ETAPE

La prise en charge de la toux chronique commence classiquement par un interrogatoire, un examen clinique, une radiographie du thorax et un examen fonctionnel respiratoire. Le but de cette approche est de rechercher une broncho-pneumopathie chronique obstructive, un cancer pulmonaire, une tuberculose, une pneumopathie interstitielle ou une défaillance cardiaque. Si aucun de ces diagnostics n'est documenté, on propose de rassurer le patient et éventuellement de temporiser quelque peu. Si la toux est sévère ou persistante, les auteurs insistent sur la nécessité de l'évaluer de manière quantitative.

EVALUATION QUANTITATIVE DE LA TOUX

Quatre méthodes sont proposées pour quantifier la toux. La première est l'échelle visuelle analogique (EVA), également utilisée pour quantifier la douleur ou l'essoufflement. L'EVA se présente comme une ligne

horizontale de 20 cm, dont les deux extrémités représentent respectivement une absence totale de toux et la toux la plus intense imaginable. Le score obtenu sur l'EVA est bien reproductible, en état stable, et sensible au traitement, chez un sujet donné, mais ne permet pas des comparaisons interindividuelles. Par ailleurs, le score est d'une plus grande fiabilité pour la toux diurne que pour la toux nocturne¹⁰. La deuxième méthode est une échelle de qualité de vie centrée sur la toux. Le *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ), incluant 19 questions qui évaluent l'impact de la toux sur la qualité de vie, est le plus utilisé¹¹. Dans une étude récente sur 120 patients atteints de bronchectasies, le LCQ s'est révélé bien reproductible à 6 mois, chez des patients stables, et sensible à l'effet bénéfique d'une antibiothérapie de 2 semaines en phase d'exacerbation¹². La troisième méthode est l'évaluation du réflexe de toux par inhalation de concentrations croissantes de capsaïcine¹³ ou d'acide citrique, la quatrième le comptage des épisodes de toux à l'aide d'un microphone placé dans un espace intercostal, avec addition d'un signal électromyographique qui permet de distinguer la toux d'autres bruits respiratoires tels le rire, le raclement de gorge ou l'éternuement¹⁰. Ces deux dernières méthodes ne sont pas disponibles en routine.

PRISE EN CHARGE : DEUXIEME ETAPE

En cas de toux persistante chez un patient n'ayant aucune maladie pulmonaire ni cardiaque identifiée, il convient de rechercher un facteur aggravant majeur de la toux chronique, à savoir soit un tabagisme actif, soit la prise d'un ACEI. Si le fumeur consulte plus rarement pour toux que le non-fumeur¹⁴, le sevrage tabagique n'en est pas moins une intervention efficace sur la toux. Par ailleurs, en cas de toux chronique, un ACEI doit toujours être stoppé, quelle que soit la relation chronologique entre l'introduction du médicament et le début de la toux. S'il n'y a ni tabagisme ni prise d'ACEI (ou si la toux persiste après correction de ces facteurs), la recommandation est d'évaluer si la toux est due, ou non, à une inflammation à éosinophiles des voies aériennes en pratiquant soit une expectoration induite, soit un dosage du monoxyde d'azote (NO) expiré (tableau 1). Si aucune de ces deux techniques n'est disponible, un bref (2 semaines)

traitement d'épreuve par méthylprednisolone, à la dose de 24 mg/jour, peut être utilisé⁹. En cas d'éosinophilie dans l'expectoration, ou de NO expiré élevé, ou encore de réponse au traitement d'épreuve par méthylprednisolone, on peut conclure à une "toux éosinophilique" et proposer, avec de grandes chances de succès, une corticothérapie inhalée au long cours. Comme le montre le tableau 1, la réponse à la corticothérapie inhalée est par contre loin d'être garantie en cas de "toux non éosinophilique".

PRISE EN CHARGE : TROISIEME ETAPE

Si la toux persiste après sevrage du tabac et/ou d'un ACEI et mise en route d'une corticothérapie inhalée, Pavord et Chung formulent quelques recommandations additionnelles. Une rhino-sinusite chronique et un RGO doivent être recherchés et, le cas échéant, traités, en tant que facteurs aggravants mineurs de la toux chronique. Sur modèle animal (cobaye), la toux peut être initiée par stimulation de récepteurs nasaux¹⁵, ce qui plaide pour un rôle potentiel de la rhinite dans la toux chronique. Toutefois, nous ne disposons d'aucune étude contrôlée démontrant que la prise en charge de la rhino-sinusite a un impact favorable sur la toux chronique. Pour ce qui est du RGO, une méta-analyse récente de 5 études contrôlées comparant IPP et placebo chez des patients atteints d'une toux chronique attribuée à un RGO conclut à un effet significatif, mais modeste de l'IPP¹⁶. A titre d'illustration, dans les 3 études ayant utilisé l'oméprazole, 25 patients sur 27 continuent à tousser sous placebo, *versus* 16 sur 22 sous oméprazole (en d'autres termes : 73 % d'échecs de traitement sous oméprazole, *versus* 92 % sous placebo). Une durée de traitement insuffisante et le potentiel tussigène du reflux non acide ont été incriminés pour expliquer l'effet modeste des IPP. Une autre recommandation est de considérer une toux post-infectieuse persistante, certains pathogènes respiratoires (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*) étant particulièrement susceptibles d'induire une toux prolongée. Il convient également de rechercher une cause professionnelle à la toux, par exemple si le patient rapporte une amélioration systématique lors des week-ends et des périodes de vacances. Enfin, un essai de traitement par macrolide à basse dose peut être tenté, en particulier en cas de toux non éosinophilique, en se basant sur les propriétés anti-inflammatoires de cette classe d'antibiotiques (exemple : azithromycine 250 mg 3 x par semaine).

TOUX CHRONIQUE REFRACTAIRE

Si toutes les recommandations qui précèdent ont été appliquées et si le patient tousse toujours, on peut parler de toux chronique réfractaire. A ce stade, les possibilités de traitement sont limitées. Dans certains cas, une intervention logopédique peut être utile. La base physiopathologique de ce type d'intervention est la notion de toux induite par des mouvements paradoxaux des cordes vocales¹⁷. La prescription d'un agent antitussif peut être envisagée. Paradoxalement,

Tableau 1 : Comparaison entre les deux types dominants de toux chronique (adapté de la référence 9).

	Toux chronique "éosinophilique"	Toux chronique "non éosinophilique"
Age	indifférent	surtout 40 – 60 ans
Sexe	H = F	F > H
Corticosenibilité	+++	(+)
NO expiré	↑	N
Obstruction	oui (si asthme)	non
Hyperréactivité bronchique	oui (si asthme)	non

la codéine est considérée comme l'antitussif de référence alors que son efficacité n'a été démontrée ni dans la toux aiguë liée au rhume¹⁸, ni dans la toux chronique associée à la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans cette dernière indication, Smith et coll. ont évalué le phosphate de codéine, à la dose de 2 x 60 mg/jour, à l'aide d'un score subjectif de toux, d'une mesure du seuil de toux à l'acide citrique et d'un enregistrement microphonique, diurne et nocturne, et ont conclu que la codéine n'est pas plus active que le placebo¹⁹. Par contre, Morice et coll. ont démontré, dans une étude contrôlée chez 27 patients souffrant de toux chronique réfractaire, l'efficacité du sulfate de morphine à la dose de 2 x 5 mg/jour, sur la qualité de vie évaluée par le LCQ²⁰. Les antitussifs classiques dérivés de la morphine ne sont donc pas convaincants, soit par manque d'efficacité (codéine) soit par crainte d'effets secondaires en cas d'utilisation prolongée (morphine). Comme le montre le tableau 2, de nouveaux antitussifs, appartenant à d'autres classes pharmacologiques, sont actuellement en cours de développement, avec des résultats préliminaires obtenus surtout chez l'animal.

démontrée. La recherche portant sur le développement de nouveaux antitussifs doit impérativement être encouragée.

Remerciement

L'auteur remercie Mme S. Wapunda pour la dactylographie du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Morice AH, Mc Garvey I, Pavord I : Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006 ; 61 : 11-24
2. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn WT, Burrows B : A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity and serum IgE. *Chest* 1991 ; 99 : 20-6
3. 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 : 413-7
4. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ, French CL : From a prospective study of chronic cough. Diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 122-8
5. Irwin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1469-72
6. Dettmar PW, Strugala V, Fathi H, Dettmar HJ, Wright C, Morice AH : The online Cough Clinic : developing guideline-based diagnosis and advice. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 819-24
7. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE : Chronic cough : eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989 ; 1 : 1346-8
8. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID : Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 406-10
9. Pavord ID, Chung KF : Management of chronic cough. *Lancet* 2008 ; 371 : 1375-84
10. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF : Coughing frequency in patients with persistent cough : assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 1246-53
11. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh J, Morgan MDL, Pavord ID : Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough : Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003 ; 58 : 339-43
12. Murray MP, Turnbull K, Macquarries S, Pentland JL, Hill AT : Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 125-31
13. Fuller RW, Jackson DM : Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990 ; 45 : 425-30
14. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM : Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002 ; 121 : 1123-31
15. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Kollarik M : Mechanisms of the cough associated with rhino-sinusitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2009 ; 22 : 121-6
16. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA : Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *Br Med J* 2006 ; 332 : 11-4

Tableau 2 : Nouveaux antitussifs (adapté de la référence 9).

Récepteurs cibles	Agent antitussif	Résultats préliminaires
Aux opiacés	agonistes opiacés	efficace chez l'animal
Vanilloïdes	capsazepine	idem
A la bradykinine	icatibant	idem
A la tachykinine	antagonistes des neurokinines	idem
Canaux ioniques	pinocidil ; furosémide	efficace chez l'animal et partiellement chez l'être humain
Récepteurs GABA	baclofène	efficace chez l'animal et l'être humain
GABA = acide gamma-aminobutyrique.		

CONCLUSIONS

La toux chronique reste un problème clinique difficile. Ces 25 dernières années, la littérature scientifique consacrée à la toux chronique a vraisemblablement surestimé certains facteurs supposés être des causes de toux chronique (en particulier, la rhino-sinusite chronique et le RGO). La cause première de la toux chronique est une accentuation anormale d'un réflexe physiologique utile dans certaines pathologies aiguës. Cette hyperréactivité non spécifique à la toux peut être exacerbée par le tabagisme ou la prise d'un ACEI. Chez le patient tousseur chronique dont le NO expiré est élevé, la corticothérapie inhalée au long cours est généralement efficace. Les antitussifs ont une place en cas de toux chronique réfractaire. La codéine, traditionnellement considéré comme une référence, n'a pas d'efficacité

17. Gibson PG, Vertigan AE : Speech pathology intervention for chronic cough : a new approach.
Pulm Pharmacol Ther 2009 ; 22 : 159-62
18. Freestone C, Eccles R : Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold.
J Pharm Pharmacol 1987 ; 49 : 1045-9
19. Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A : Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2006 ; 831-5
20. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA *et al.* : Opiate therapy in chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2007 ; 175 : 312-5

Correspondance et tirés à part :

A. NOSEDA
C.H.U. Brugmann
Service de Pneumologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : andre.nosedada@chu-brugmann.be

Travail reçu le 22 avril 2010 ; accepté dans sa version définitive le 28 mai 2010.