

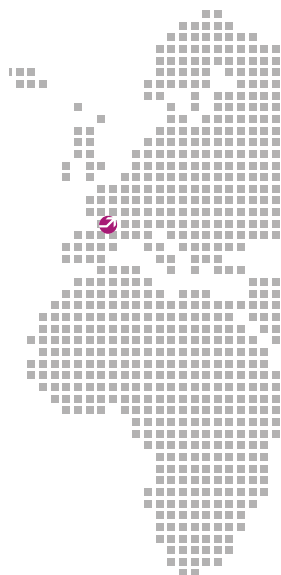
La toux chronique

2^{es} Rencontres de la toux



Toulouse, 8 et 9 décembre 2017

M. Dupuis*, E. Noël-Savina*, R. Escamilla*, A. Didier*



La toux chronique est définie par une durée supérieure à 8 semaines. La réalisation d'examens paracliniques devant une toux chronique a pour but d'identifier les principales causes : reflux gastro-œsophagien (RGO), pathologies pulmonaires, jetage nasal postérieur. À côté de ces causes classiques, le *Cough Hypersensitivity Syndrome* (CHS), véritable neuropathie sensitive, est un syndrome clinique d'identification récente à l'origine de la toux réfractaire. Actuellement, aucun traitement antitussif classique n'a fait la preuve de son efficacité dans ce contexte, mais de nouveaux médicaments ciblant les anomalies du réflexe tussigène sont en cours de développement.

Épidémiologie, prévalence et grandes étiologies

Épidémiologie

(d'après C. Raheison, Bordeaux)

La prévalence de la toux varie de 5,6 à 10,2% selon les études, et de 2,8% à 4,0% lorsque la définition est celle d'une toux durant plus de 8 semaines (1, 2) [figure 1]. Certaines étiologies sont classiques : RGO, surpoids, asthme, rhinite, tabagisme actif et passif (exposition 4 h/j) et l'âge (60-69 ans) [3]. La prévalence semble plus élevée chez la femme (3), mais cette prédominance féminine n'est pas toujours observée (1). De nouveaux facteurs de risque émergent, comme l'exposition aux pesticides, cas dans lequel la prévalence de la toux serait de 6,0%, contre 2,4% en cas de non-exposition (4).

Toux et pollution

(d'après S. Demoulin, Nancy)

Il y a une forte association entre la présence des symptômes respiratoires et la pollution de l'air

intérieure ou extérieure. Ainsi, l'exposition à des particules inférieures à 10 µm est associée à la toux (5). La pollution provoquerait une neuroplasticité avec une hypersensibilité tussigène des fibres afférentes des voies aériennes ou des neurones du noyau du tractus solitaire. Mais à l'inverse, cette neuroplasticité pourrait parfois entraîner une inhibition du réflexe de toux, notamment lors de l'exposition tabagique. Ainsi, l'exposition chronique à la nicotine engendrerait une diminution réversible de la réponse à la capsaïcine (6). Certaines situations, conditionnant l'exposition et la dose de polluants inhalés, favoriseraient cette neuroplasticité : exposition répétée dans un cadre professionnel, doses inhalées majorées en cas de régime ventilatoire augmenté, absorption majorée en cas de lésions de l'épithélium.

SAOS, obésité et médicaments : nouvelles étiologies de la toux

(d'après L. Guilleminault, Toulouse)

Dans la population générale, la prévalence de la toux paraît plus importante en cas d'obésité abdominale (OR = 1,4; IC₉₅ : 1,2-1,7; p < 0,001) [7]. Différentes hypothèses ont été évoquées. L'asthme est 2 fois plus fréquent chez le sujet obèse (8), ainsi que le RGO. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) pourrait être une cause de toux (9). Dans une étude rétrospective, 39% des patients atteints d'un SAOS avaient une toux chronique ; après l'instauration d'une pression positive continue (PPC), 2/3 ont vu leur toux s'améliorer. Ce bénéfice pourrait résulter d'une amélioration du RGO sous PPC (10). Cette prévalence plus élevée chez le sujet obèse pourrait aussi être liée à une iatrogénie. En effet, certains médicaments fréquemment prescrits dans cette population peuvent entraîner une toux, comme certains antidiabétiques oraux (11) et les statines (12).

* Service de pneumologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse.

Physiopathologie de la toux chronique : aspects physiopathologiques particuliers

Toux et déflation pulmonaire

(d'après C. Delclaux, Paris)

La toux de déflation est une toux apparaissant lors d'un effort expiratoire volontaire. Elle serait présente chez 2,5 % des patients bénéficiant d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) [13]. Un traitement anti-acide permet une diminution de sa fréquence, ce qui n'est pas le cas des β 2-mimétiques inhalés. La physiopathologie évoquée serait l'apparition d'un RGO par augmentation de la pression intra-abdominale lors de l'inspiration, première phase du phénomène de toux. La toux de déflation aurait une bonne valeur prédictive négative (VPN) de RGO (14). Ainsi, chez les tousseurs chroniques, son absence permettrait d'éliminer un RGO dans 96 % des cas (14).

Toux neurologique : quand et comment rechercher une atteinte des petites fibres ?

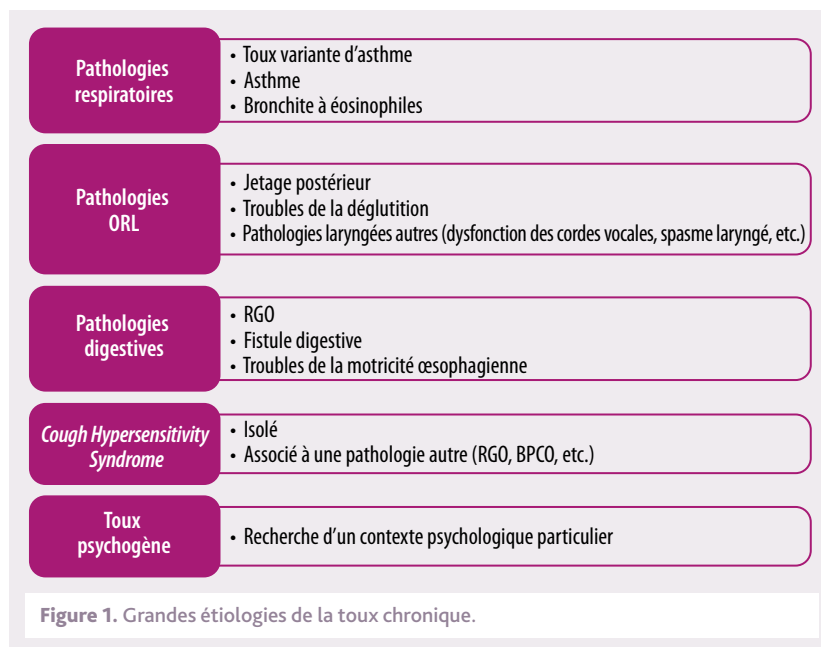
(d'après V. Fabry, Toulouse)

Les petites fibres sont des fibres peu myélinisées (fibres A δ) ou amyélinisées (fibres C), permettant la perception des variations de température et la genèse de la douleur (15). Les neuropathies des petites fibres sont donc douloureuses et responsables de troubles sensitifs tels que des paresthésies, hyperesthésies ou allodynies. Leur traitement repose sur les anti-épileptiques (gabapentine) ou les antidépresseurs (amitriptyline) [16]. Les fibres C interviennent dans la genèse du stimulus tussigène et ont un rôle important dans le développement du CHS, considéré comme une neuropathie sensitive. Aussi la recherche d'une neuropathie des petites fibres par une exploration électroneuromyographique a minima doit-elle être réalisée devant une toux, s'il existe des signes d'atteinte nerveuse périphérique ou des troubles sensitifs laryngés.

Toux chronique : de la physiologie au concept de neuropathie sensitive

(d'après K.F. Chung, Londres)

La toux est un acte réflexe de défense des voies aériennes déclenché par une activation de récepteurs. Deux sous-types de neurones sensoriels primaires peuvent induire



une toux lorsqu'ils sont stimulés : les nocicepteurs des fibres C, qui ont leurs terminaisons dans et autour de la surface de la muqueuse des voies respiratoires et qui sont sensibles à une grande variété de médiateurs chimiques inhalés ou produits localement ; les mécanorécepteurs des fibres A δ , positionnés sous l'épithélium des voies respiratoires proximales, extrêmement sensibles aux stimuli mécaniques ponctuels transmis à la surface des muqueuses. Ces 2 types de récepteurs transmettent l'influx au bulbe via le nerf vague.

Le CHS est un syndrome clinique caractérisé par une toux gênante déclenchée par un faible niveau d'exposition chimique, mécanique ou thermique (3). Dans le CHS, la toux est déclenchée par des stimuli non tussigènes (allotussie) et amplifiée en réponse à des stimuli tussigènes (hypertussie). La toux est sèche, avec des quintes difficiles à contrôler ; elle est déclenchée par le chant, la parole, les changements de température. Certains symptômes associés, irritation de la gorge (paresthésies laryngées), raclement de gorge, "boule" dans la gorge, dysfonction de cordes vocales évoquent une neuropathie sensitive (17). Le CHS peut être associé à diverses pathologies comme l'asthme mais aussi la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la rhinite, le RGO, les dilatations de bronches ou la fibrose pulmonaire. Mais il peut aussi être isolé. Il s'agirait alors d'une neuropathie sensitive consécutive à une infection virale, une exposition aux polluants ou une inflammation chronique. Une sensibilisation du réflexe de toux se produit au niveau périphérique et central. Ainsi, on retrouve, au niveau

des voies aériennes, une augmentation de l'expression des TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*), nocirécepteurs des fibres C. De plus, il y a une amplification des signaux afférents au niveau central et une diminution de l'activité du centre cortical d'inhibition de la toux. Ces avancées physiopathologiques ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Conduite à tenir devant une toux chronique : quels examens complémentaires effectuer ?

(d'après G. Durand, Béziers ; P. Demoly, Montpellier ; M. Miqueres, Toulouse ; A. Bourdin, Montpellier)

Imagerie

Dans 10 % des situations, la radiographie ou la tomodensitométrie (TDM) du thorax permettent d'identifier l'étiologie de la toux. La radiographie du thorax est un examen ayant une grande variabilité inter-observateurs et une VPN faible, d'où l'intérêt d'une TDM, qui offre la possibilité de visualiser des images trop petites, cachées ou trop peu denses. La TDM thoracique systématique est indiquée en cas d'anomalie visualisée à la radiographie mais également en cas de radiographie normale avec traitements d'épreuve inefficaces. Les objectifs de l'imagerie par TDM sont de rechercher une étiologie ainsi que de dépister des complications de la toux comme des fractures de côtes, des signes indirects tels qu'une hernie hiatale, ou des signes de bronchopathie. L'examen réalisé sans injection doit comporter des coupes en expiration forcée dans le but, notamment, de mettre en évidence un collapsus pathologique (18). L'injection de produits de contraste, si elle s'avère nécessaire, est réalisée à pleine dose.

Examens d'intérêt en cas de suspicion de toux variante d'asthme

Le niveau de preuve de l'intérêt du test à la métacholine dans le diagnostic des toux variantes d'asthme reste faible. Le test à la métacholine révélera une hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique (19). Cette HRB peut être observée dans d'autres circonstances telles que les infections virales, les rhinosinusites, la bronchite chronique post-tabagique. Sa normalité exclut en pratique le diagnostic d'asthme en l'absence de corticothérapie récente ; cependant, elle n'interdit pas le traitement d'épreuve par corticoïdes, d'où l'importance du contexte clinique et de l'expertise du médecin.

Le test à la métacholine ne doit donc pas être systématique mais il doit être intégré dans une démarche personnalisée en fonction des probabilités pré-test. Ainsi, une toux isolée associée à une faible probabilité clinique d'asthme ne doit pas conduire automatiquement à la réalisation d'un tel examen (20).

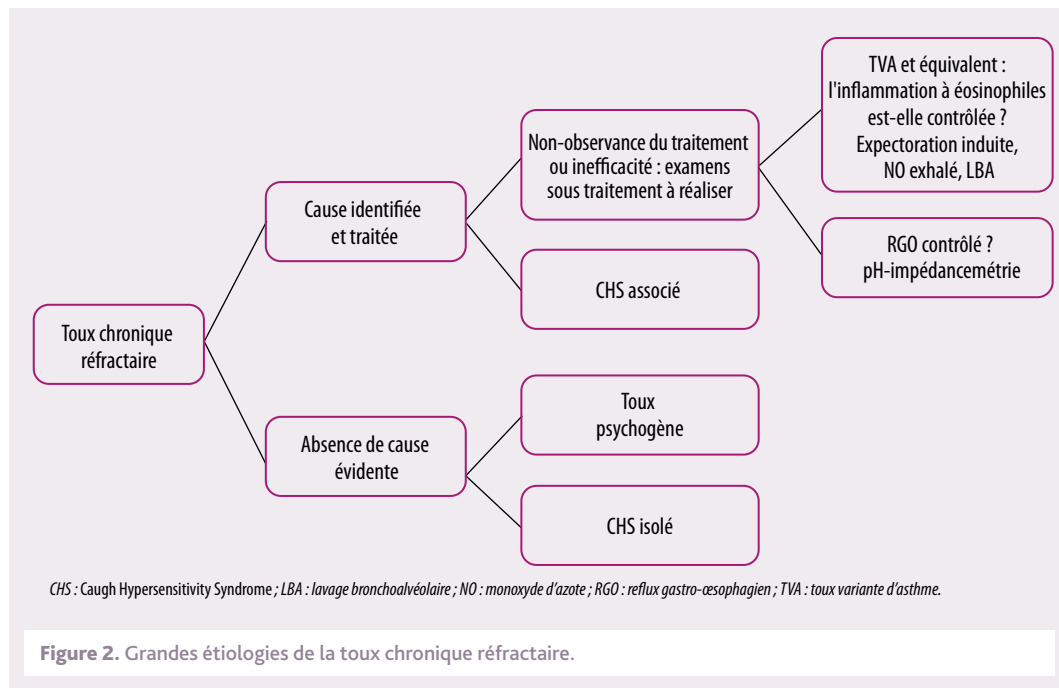
L'élévation du FeNO (*Fractional exhaled Nitric Oxide*) traduit une inflammation à éosinophiles et a une bonne VPN pour le diagnostic d'asthme (21), mais une valeur normale n'exclut pas une inflammation à éosinophiles. La valeur du FeNO permettant de prédire la réponse aux corticoïdes est spécifique (de 90 à 97 %) mais peu sensible (de 53 à 63 %). Cette mesure, chez les toux chroniques, peut orienter vers 2 étiologies : la toux variante d'asthme et la bronchite à éosinophiles, sans que l'on puisse les distinguer (d'où la nécessité du test à la métacholine) [21]. En pratique clinique, la mesure du FeNO doit être intégrée aux autres éléments du diagnostic. Sa place peut se situer après les EFR et le test de réversibilité ainsi que dans le suivi des patients. Quant à l'endoscopie, elle doit être réalisée après une démarche non invasive en l'absence d'étiologie, en raison de son caractère invasif et de l'apport diagnostique modéré.

Toux et carrefour aérodigestif

(d'après V. Woisard, Toulouse ; J. Percodani, Toulouse ; S. Bruley des Varannes, Nantes)

Le jetage postérieur, le RGO et les troubles de la déglutition sont des causes fréquentes de toux chronique. La toux peut être le résultat d'un dysfonctionnement des mécanismes de protection des voies aériennes : dystonies laryngées, spasmes laryngés, mouvements d'adductions paradoxales des cordes vocales. Un examen spécialisé avec l'évaluation des troubles de la déglutition peut être proposé en fonction de la clinique. Le jetage postérieur est un symptôme très souvent allégué au cours des pathologies rhinosinusitiques chroniques. Il fait partie du syndrome de toux des voies aériennes supérieures (STOVAS) [22]. Tous les jetages postérieurs ne s'accompagnent pas de toux, mais certains patients développent une hyperréactivité pharyngée, ou "pharynx irritable". Il s'agirait d'une sensibilisation du réflexe de toux à partir des nocirécepteurs ou chémorécepteurs de la margelle laryngée. Un examen ORL normal n'exclut pas le diagnostic de syndrome de jetage postérieur ; un scanner est nécessaire si le patient décrit bien ce syndrome.

Le RGO, troisième cause de toux chronique, est retrouvé dans près de 20 % des cas (23). L'examen de référence pour le RGO est la pH-impédancemétrie



couplée à un enregistrement de la toux qui permet de la quantifier. Elle permet aussi de différencier la toux consécutive au RGO et le RGO consécutif à la toux. La pH-métrie simple ne détecte que les reflux acides. Or, de nombreux reflux sont peu ou non acides, en particulier lorsqu'un traitement antisécrétoire est en cours. Aussi, devant une toux chronique inexplicée, faut-il évoquer une origine digestive et éliminer une fistule ou une anomalie de la motricité œsophagienne et rechercher un RGO. En fonction du contexte (clinique, obésité), un test thérapeutique par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose pendant 3 mois et/ou des alginate peut être instauré. La pH-métrie ou, au mieux, une pH-impédancemétrie peut également être réalisée d'emblée. En pratique, si la toux persiste, après un test empirique par IPP de 3 à 4 mois et après avoir éliminé toutes les causes possibles, il convient de réaliser une pH-impédancemétrie sous traitement à la recherche d'un reflux non acide persistant.

Conduite à tenir devant une toux réfractaire

(d'après R. Escamilla, Toulouse)

Trois situations doivent être envisagées (figure 2) [2]. Le véritable problème est celui du CHS, qu'il soit associé à une étiologie identifiée et traitable, ou qu'il soit isolé. Actuellement, aucun traitement n'est réellement et constamment efficace.

Prise en charge thérapeutique

Récepteurs de la toux et nouveaux antitussifs

(d'après S. Grassin-Delyle, Rouen)

Il n'y a pas de molécules commercialisées ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la toux chronique. Les nouvelles molécules pharmacologiques concernent plusieurs cibles responsables de la genèse de la toux, que ce soit au niveau périphérique (canaux ionotropiques des fibres C : TRVA1 et TRPV1, canaux calciques) ou au niveau central (récepteurs P2X3, NMDA, récepteurs μ opioïdes, récepteurs NK1 et canaux calciques) [24, 25]. Cependant, l'ensemble des médicaments testés ont montré une efficacité modeste, avec des effets indésirables importants. Ainsi, les antagonistes des canaux ionophores, TRPV1 et TRPA1, théoriquement prometteurs, se sont révélés décevants. Les traitements antitussifs avec une action centrale sont la morphine, via les récepteurs μ opioïdes, et le dextrométhorphan. Leur efficacité au long cours n'est pas constante, et ils ont des effets indésirables et un risque d'addiction connus. Parmi les neuromodulateurs, la gabapentine (à la dose de 1800 mg par jour) a montré une amélioration significative de la fréquence et de la sévérité de la toux avec des effets indésirables acceptables. Les récepteurs purinergiques P2X3, situés au niveau

Références bibliographiques

1. Song WJ, Chang YS, Faruqi S et al. Defining chronic cough: a systematic review of the epidemiological literature. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8(2):146-55.
2. Çolak Y, Nordestgaard BG, Laursen LC, Afzal S, Lange P, Dahl M. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. *Chest* 2017;152(3):563-73.
3. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014;44(5):1149-55.
4. Negatu B, Kromhout H, Mekonnen Y, Vermeulen R. Occupational pesticide exposure and respiratory health: a large-scale cross-sectional study in three commercial farming systems in Ethiopia. *Thorax* 2017;72(6):498-9.
5. Qian Z, Chapman RS, Hu W, Wei F, Korn LR, Zhang JJ. Using air pollution based community clusters to explore air pollution health effects in children. *Environ Int* 2004;30(5):611-20.
6. Dicipinigaitis PV, Lee Chang A, Dicipinigaitis AJ, Negassa A. Effect of electronic cigarette use on the urge-to-cough sensation. *Nicotine Tob Res* 2016;18(8):1763-5.
7. Morales-Estrella JL, Ciftci FD, Trick WE, Hinami K. Physical symptoms screening for cardiovascular complications of obesity using audio computer-assisted self-interviews. *Qual Life Res* 2017;26(8):2085-92.
8. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-6.
9. Yokohori N, Hasegawa M, Sato A, Katsura H. Utility of continuous positive airway pressure therapy for treating chronic coughs in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 2014;53(10):1079-82.
10. Faruqi S, Fahim A, Morice AH. Chronic cough and obstructive sleep apnoea: reflux-associated cough hypersensitivity? *Eur Respir J* 2012;40(4):1049-50.
11. Lieurade C, Mailhol C, Brouquieres D, Dupuis M, Escamilla R, Didier A. Une nouvelle cause de toux médicamenteuse: les gliptines. *Rev Mal Respir* 2016;33(1):78-80.

Références bibliographiques

12. Carnovale C, Pellegrino P, Perrone V et al. Establishing the correlation between statins and cough: case series report and analysis of adverse drug reactions in the international databases. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(12):1529-31.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

M. Dupuis et E. Noël-Savina déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
R. Escamilla n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.
A. Didier a reçu des honoraires pour participation à des congrès, des actions de formation ou de conseil, des groupes d'experts, de la part de : Boehringer Ingelheim, GSK, ALK, AstraZeneca, Novartis, Teva, Chiesi, Stallergenes Greer, Pierre Fabre, Menarini, Meda Pharma.

des voies aériennes et au niveau central, sont une nouvelle cible pharmacologique. Un antagoniste a montré une diminution significative de la toux, 14 jours après l'introduction de la molécule mais avec des troubles gustatifs d'autant plus importants que la dose était élevée. Des essais cliniques avec des doses plus faibles sont en cours.

Toux psychogène, tic du tousseur : quand la toux est dans la tête !

(d'après J. Pon, Toulouse)

La toux psychogène est un acte réflexe, déclenché le plus souvent par une irritation des voies respiratoires. En tant que mécanisme de défense involontaire, elle sera toujours improductive et irritative. Différentes thérapies peuvent être mise en place : thérapies de soutien et de réassurance, thérapie familiale chez l'adolescent, l'hypnose, thérapies médiatisées (relaxation, *training* autogène de Schultz, sophrologie, thérapies de la voix et du comportement) ainsi que le sport et la méditation. Les anxiolytiques ont une place uniquement en cas d'anxiété sous-jacente. Les antidépresseurs peuvent être utiles. Cependant, une revue de la littérature sur la prise en charge des toux psychogènes portant sur

18 études et 223 patients n'a pas mis en évidence d'efficacité significative dans ces différentes thérapies (26).

Prise en charge non médicamenteuse et méthodes alternatives

(d'après M. Balaguer, C. Pedros, A. Garroçq, B. Julia, Toulouse)

D'autres méthodes thérapeutiques ont montré un intérêt dans la prise en charge de la toux chronique : l'orthophonie, avec une prise en charge fonctionnelle focalisée sur le mécanisme laryngé ; la sophrologie, qui permet d'apprendre à reconnaître et à éliminer ses tensions corporelles ; l'ostéopathie, notamment par la prise en compte de la globalité de l'individu ; enfin, l'homéopathie et la phytothérapie (huiles essentielles), beaucoup prescrites dans les toux aiguës.

Conclusion

Les 3^{es} rencontres de la toux seront l'occasion de débattre sur les nouveaux traitements du CHS actuellement en cours de développement. ■

 e.journal

En direct de l'ATS 2018
(American Thoracic Society)

San Diego, 18-23 mai 2018

Sous l'égide de

 la lettre
DU PNEUMOLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

 AstraZeneca

**Ne manquez pas
les temps forts de l'ATS
dès le 21 mai 2018**

 www.edimark.fr/ATS/2018/ej

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

DIMANCHE
20 MAI

LUNDI
21 MAI

MARDI
22 MAI

Sous l'égide de La Lettre du Pneumologue - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef : Pr Marc Humbert (Le Kremlin-Bicêtre)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Cet e-journal est édité par Edimark SAS, 44, rue Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10

Références bibliographiques

13. Lavorini F, Fontana GA, Chellini E, Magni C, Pistolesi M, Widdicombe J. Respiratory expulsive efforts evoked by maximal lung emptying. *Chest* 2011;140(3):690-6.
14. Lavorini F, Chellini E, Bigazzi F, Surrenti E, Fontana GA. The clinical value of deflation cough in chronic coughers with reflux symptoms. *Chest* 2016;149(6):1467-72.
15. Vinik A, Ulla J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(5):269-81.
16. Cazzato D, Lauria G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017;30(5):490-9.
17. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):414-22.
18. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, CHEST Expert Cough Panel*. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153(1):196-209.
19. Manso L, Madero MF, Ruiz-García M, Fernández-Nieto M, Sastre J. Comparison of bronchial hyperresponsiveness to methacholine and adenosine and airway inflammation markers in patients with suspected asthma. *J Asthma* 2011;48(4):335-40.
20. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29.
21. Yi F, Chen R, Luo W et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough. *Chest* 2016;149(4):1042-51.
22. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl.):635-71S.
23. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl.):805-94S.
24. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med* 2016;375(16):1544-51.
25. Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB. Translating cough mechanisms into better cough suppressants. *Chest* 2017;152(4):833-41.
26. Haydour Q, Alahdab F, Farah M et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review? *Chest* 2014;146(2):355-72.