

Physiopathologie et traitement de la toux: approche étiologique

ANNA CHRISTE^a, Dre MAURA PRELLA^a, Dre VALÉRIE SCHWEIZER^b et Pr JEAN-PAUL JANSSENS^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 2204-10

La toux chronique est un symptôme fréquent dans la consultation de tout médecin généraliste. Elle peut être idiopathique ou refléter une maladie chronique. La toux peut aussi devenir excessive, survenant en réponse à des stimuli qui n'occasionnent pas de toux à l'état normal. Cette entité est désignée comme syndrome d'hypersensibilité à la toux. Son traitement implique l'utilisation de substances neuromodulatrices qui ciblent spécifiquement cette hypersensibilité, tout en maintenant intact le réflexe de toux, essentiel à la protection des voies aériennes. Cet article vise à présenter les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la toux chronique, la démarche diagnostique initiale que ce symptôme nécessite et les traitements antitussifs disponibles ou en développement.

Physiopathology and treatment of cough: an etiological approach

Chronic cough is a common symptom in the consultation of any general practitioner. It may be idiopathic or reflect a chronic disease. However, cough can become excessive, occurring in response to stimuli that do not usually cause this symptom. This entity is called Cough hypersensitivity syndrome (CHS). Its treatment involves the use of neuromodulator substances that specifically target this hypersensitivity, while maintaining intact the cough reflex, essential for protecting the airways. This review aims to present the current knowledge about the pathophysiology of chronic cough, the initial diagnostic approach that this symptom requires and cough treatments either available or in development.

INTRODUCTION

La toux est une réponse physiologique à une atteinte des voies aériennes, qui vise à les protéger. C'est aussi un symptôme fréquent en consultation de médecine générale. Elle peut refléter la présence de pathologies bénignes, transitoires, ou d'affections plus graves. Dans tous les cas, il est important de distinguer s'il s'agit d'un symptôme aigu (< 3 semaines), subaigu (3 à 8 semaines) ou chronique (> 8 semaines) et de déterminer s'il existe des facteurs de gravité sous-jacents.¹ La toux chronique touche environ 10% des adultes et sa prévalence augmente avec l'âge.² Elle a un impact négatif important sur la qualité de vie et représente un problème médical et socio-économique majeur. La publication récente des recommandations de la Société européenne de pneumologie en 2020³ nous donne l'occasion de discuter la physiopathologie ainsi que les prises en charge diagnostique et thérapeutique

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService d'oto-rhino-laryngologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14
anna.christe@chuv.ch | maura.prella@chuv.ch | valerie.schweizer@chuv.ch
jean-paul.janssens@hcuge.ch

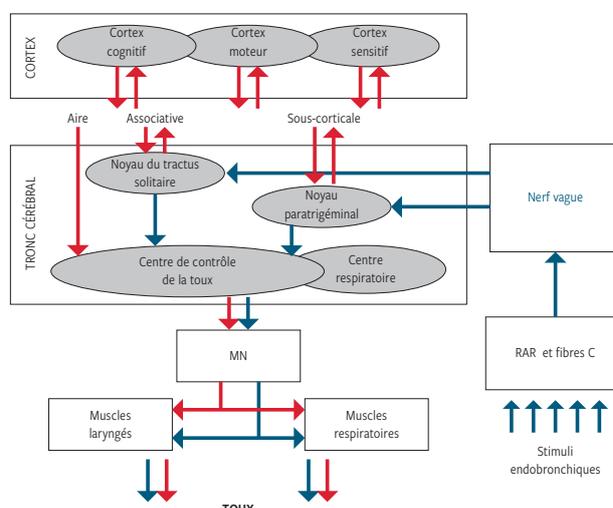
de la toux chronique tout en introduisant le concept de syndrome d'hypersensibilité à la toux (CHS: Cough Hypersensitivity Syndrome) et son traitement.

PHYSIOPATHOLOGIE

La toux est une réponse neuromusculaire complexe qui peut être soit volontaire, générée par le cortex moteur selon un processus décisionnel conscient, soit réflexe, déclenchée par la stimulation de récepteurs périphériques via des afférences vers des centres spécifiques au niveau du tronc cérébral. La toux chronique est souvent une réponse mixte, initiée de façon réflexe par un stimulus périphérique et modulée par notre système nerveux central. Les récepteurs périphériques, distribués au niveau de l'épithélium des voies aériennes, mais aussi au niveau du diaphragme, de l'œsophage, du péricarde et du conduit auditif externe sont de deux types: les chémorécepteurs, activés par des molécules chimiques exogènes ou par des molécules inflammatoires endogènes, et les mécanorécepteurs, sensibles au contact, à la réduction rapide du calibre des voies aériennes, au potentiel hydrogène (pH) et aux solutions hypotoniques. Les informations périphériques sont transmises au système nerveux central via le nerf vague pour les voies aériennes inférieures et via les nerfs trijumeau et glossopharyngien pour les voies aériennes supérieures.³ La

FIG 1 Physiopathologie de la toux

Fibres C: chémorécepteurs; MN: motoneurones; RAR: récepteurs à adaptation rapide, mécanorécepteurs.



(Adaptée de réf. 21,22).

Stabiliser l'évolution de la mucoviscidose avec un traitement causal par modulateurs de CFTR¹⁻⁴

Mutations de défaut de régulation^a et mutation R117H^{*}

 **à partir de 1 an⁵**
R117H à partir de 18 ans



Homozygote pour la mutation F508del^{*}

 **à partir de 2 ans⁶**



 **à partir de 12 ans⁷**



Hétérozygote pour la mutation F508del et une mutation associée à une activité résiduelle du CFTR^{b*}

 **à partir de 12 ans⁷**



* du gène CFTR

a G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

b P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ou 3849+10kbC→T

Références : 1. Sawicki GS, et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015;192(7):836-842. And Erratum Sawicki GS, et al. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(11):1317-1320. 2. Bessanova L, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. Thorax 2018;73:731-740. 3. Konstan MW, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med 2017;5(2):107-118. 4. Flume P, et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. Poster 853, Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference, Nashville, TN, 31 October-2 November 2019. 5. Information professionnelle KALYDECO®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour mars 2020. 6. Information professionnelle ORKAMBI®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour août 2019. 7. Information professionnelle SYMDEKO®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour octobre 2019.

Information professionnelle abrégée KALYDECO® : KALYDECO® granulé : Ivacaftor 50 mg/75 mg, KALYDECO® comprimé pelliculé Ivacaftor 150 mg. **I :** comprimés pelliculés/granulés pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R ; granulés dès 12 mois et pesant 7 kg à <25 kg, comprimés pelliculés dès 6 ans et pesant ≥25 kg ; comprimés pelliculés chez les patients porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR dès 18 ans. **P :** poids 7 kg à <14 kg : 1 sachet de 50 mg de granulés toutes les 12h ; poids ≥14 kg à <25 kg 1 sachet de 75 mg de granulés toutes les 12h ; poids ≥25 kg 1 comprimé pelliculé 150 mg toutes les 12h. Administrer avec un repas riche en graisses. **CI :** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients **MP :** pas indiqué pour pat. homozygotes pour la mutation F508del ou avec la mutation G970R, pat. porteurs d'une mutation R117H <18 ans, pat. greffés et pour pat. présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. Précautions chez pat. présentant une atteinte hépatique avancée, pat. présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. Bilan biologique hépat. avant le début du traitement, tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année de traitement, puis 1x par an, plus fréquent chez pat. avec antécédents d'augmentation des valeurs hépatiques. Examen ophtalmol. recommandé chez les pat. pédiatriques avant et pendant le traitement (cataractes). Déterminer la phase du variant poly-T pour porteurs de la mutation R117H. **GA :** De préférence éviter l'utilisation pendant la grossesse. **IA :** inhibiteurs et inducteurs du CYP3A ; substrats du CYP3A, de la P-gp, du CYP2C9 ; Voir inform. prof. détaillé. **EI :** très fréquent : infection des voies respir. supér., rhinopharyngite, céphalées, sensations vertigineuses, douleur oro-pharyngée, congestion nasale, douleur abdominale, diarrhée, augmentations des transaminases, rash cutané, contamination bactérienne de l'expectoration. fréquent : rhinite, otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, douleur vestibulaire, congestion des sinus, érythème pharyngé, masse dans le sein. peu fréquent : congestion de l'oreille, inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon. **P :** Granulés : 56 sachets (4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets de 50 ou 75 mg), comprimés pelliculés : 56 comprimés pelliculés. **CR :** A. voir www.swissmedicinfo.ch pour inform. détaillées. Mise à jour de l'inform. : Mars 2020 **TA :** Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH, 6300 Zug (CH-21-2000002).

Information professionnelle abrégée ORKAMBI® : ORKAMBI® 100 mg/125 mg comprimé pelliculé 100 mg lumacaftor (LUM)/125 mg ivacaftor (IVA) ; ORKAMBI® 200 mg/125 mg comprimé pelliculé 200 mg LUM/125 mg IVA ; ORKAMBI® 100 mg/125 mg granulés LUM 100 mg/IVA 125 mg ; ORKAMBI® 150 mg/188 mg granulés LUM 150 mg/IVA 188 mg **I :** traitement de la mucoviscidose chez les pat. âgés ≥2 ans, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR **P :** 2 à 5 ans, poids <14 kg : 1 sachet de LUM 100 mg/IVA 125 mg toutes les 12hrs (dose quotidienne tot. de 200 mg de LUM/250 mg d'IVA) ; 2 à 5 ans, poids ≥14 kg : 1 sachet de LUM 150 mg/IVA 188 mg toutes les 12hrs (dose quotidienne tot. de 300 mg de LUM/376 mg d'IVA) ; 6 à 11 ans : 2 comprimés LUM 100 mg/IVA 125 mg toutes les 12hrs (dose quotidienne tot. de 400 mg de LUM/500 mg d'IVA) ; dès 12 ans : 2 comprimés LUM 200 mg/IVA 125 mg toutes les 12hrs (dose quotidienne tot. de 800 mg de LUM/500 mg d'IVA). Prise avec des aliments contenant des graisses **CI :** hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients **MP :** pas indiqué pour pat. hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III), ou pat. greffés. Au début du traitement gène thoracique, dyspnée et respiration anormale plus fréquentes, peuvent être graves en particulier chez pat. avec VEMS prédit <40. Surveillance pression artérielle chez tous les pat. Précautions chez pat. > 65 ans, VEMS prédit <40, pat. présentant une atteinte hépatique avancée, une cirrhose préexistante avec hypertension portale, antécédents d'augment. des ALAT, des ASAT ou de la bilirubine, pat. présentant une insuffis. rénale sévère ou en phase terminale. Augmentations des transaminases plus fréquentes chez les enfants et adolescents que chez les adultes. Bilan biologique hépat. av. le début du traitement, tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année de traitement, puis 1x par an. Examen ophtalmol. recommandé chez les pat. pédiatriques **GA :** pas recommandé **IA :** inhibiteurs et inducteurs du CYP3A ; substrats du CYP3A, de la P-gp, du CYP2B6, du CYP2C ; transporteurs (OAT1/3 et BCRP). Voir inform. prof. détaillé **EI :** très fréquent : rhinopharyngite, céphalées, sensations vertigineuses, congestion nasale, dyspnée, toux productive, augmentation des expectorations, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, nausées, contamination bact. de l'expectoration. fréquent : Infections des voies resp. sup., rhinite, otalgie, sens. anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, tr. vestibulaire, resp. anormale, doubl. oropharyngée, congestion des sinus, rhinorrhée, érythème pharyngé, flatulences, vomissements, augment. des transaminases, rash, règles irrégulières, dysménorrhée, métrorragie, masse au niveau du sein, augmentation de la créatine kinase sanguine. Peu fréquent : hypertension artérielle, encéphalopathie hépatique, congestion de l'oreille, hépatite cholestasique, ménorragie, aménorrhée, polyménorrhée, inflamm. du sein, gynécomastie, affection du mamelon, doubl. au niveau du mamelon, oligoménorrhée, augment. pression artérielle. Depuis la commercialisation : cas de décompensation hépat., y compris d'insuffisance hépat. d'issue fatale chez des pat. présentant une cirrhose préexistante avec hypertension portale **P :** Compr. pelliculés : 112 compr. pelliculés (4 boîtes cont. chacune 28 compr.). Granulés : 56 sachets (4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets) **CR :** A. voir www.swissmedicinfo.ch pour inform. dét. Mise à jour de l'inform. : août 2019 **TA :** Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH, 6300 Zug (CH-22-2000001).

Information professionnelle abrégée SYMDEKO® : SYMDEKO® comprimés pelliculés tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg et ivacaftor 150 mg. **I :** traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T. **P :** 1 comprimé tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg (jaune) le matin et 1 comprimé ivacaftor 150 mg (bleu) le soir, par voie orale toutes les 12 hr ; prise avec des aliments contenant des graisses ; éviter consommation de pamplemousse ou d'oranges amères. **CI :** hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **MP :** Bilan biologique hépat. avant le début du traitement, tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année de traitement, puis 1 fois par an. Examen ophtalmologique recommandé chez les enfants et adolescents. Pas recommandé chez patients greffés, lors d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **GA :** pas recommandé. **IA :** inhibiteurs et inducteurs du CYP3A ; substrats de la P-gp, du CYP2C9 et d'OATP1B1, voir inform. professionnelle détaillée. **EI :** très fréquent : rhinopharyngite, céphalées. fréquent : sensations vertigineuses, congestion des sinus, nausées. **P :** 56 compr. pelliculés (28 compr. pelliculés contenant tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg et 28 compr. pelliculés contenant ivacaftor 150 mg) dans 4 étuis hebdomadaires contenant chacun 14 comprimés. **CR :** A. Voir www.swissmedicinfo.ch pour inform. détaillé. Mise à jour de l'inform. : oct. 2019. **TA :** Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH, 6300 Zug (CH-23-1900010).

figure 1 détaille les interactions entre les circuits neuronaux volontaires et réflexes. Ces interactions permettent une perception du stimulus provoquant la toux et une modulation comportementale (incitative ou inhibitrice) de la toux.

ÉTIOLOGIES FRÉQUENTES ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Lors de l'évaluation d'une toux, après avoir déterminé la durée des symptômes, il faut rechercher la présence de «drapeaux rouges».¹ Ces derniers doivent amener le médecin à effectuer rapidement des investigations complémentaires, que la toux soit aiguë, subaiguë ou chronique. Ces drapeaux rouges sont: la présence d'hémoptysies, de symptômes généraux (état fébrile, perte pondérale, prise pondérale sur œdèmes périphériques), d'une dyspnée, de troubles de la déglutition et d'un examen clinique anormal. Une dysphonie (sauf si aiguë au décours d'une virose) ainsi que des pneumonies récurrentes ou des vomissements doivent être rapidement investigués. Certains facteurs de risque inhérents au patient – tabagisme, âge – font également partie des drapeaux rouges et justifient notamment un CT thoracique et éventuellement une bronchoscopie.¹

Après exclusion des drapeaux rouges, la prise en charge diagnostique doit suivre une approche systématique^{3,4} selon l'algorithme proposé dans la **figure 2**; en premier lieu, il s'agit de rechercher des causes environnementales, occupationnelles ou médicamenteuses. La consommation de tabac peut à elle

seule contribuer à la toux. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont les médicaments les plus fréquemment incriminés lors de toux chronique.³ Les symptômes peuvent apparaître quelques heures après la première dose de traitement, mais également des mois plus tard. Une diminution de l'IECA, mais le symptôme peut persister jusqu'à 3 mois.⁵ Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) provoquent beaucoup moins fréquemment la toux. Parmi les causes médicamenteuses, il faut également penser aux antidiabétiques oraux contenant de la sitagliptine.

Après exclusion d'une cause médicamenteuse ou environnementale, les examens suivants seront une radiographie thoracique et une spirométrie. Si ces deux examens sont dans la norme, le médecin en charge recherchera une des trois causes les plus fréquentes de toux chronique: un reflux gastro-œsophagien (RGO), un asthme ou un syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures (STOVAS).

Reflux gastro-œsophagien

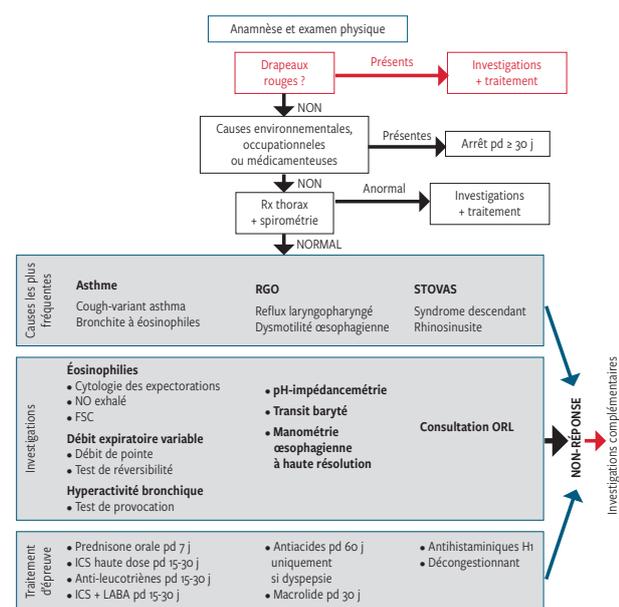
Le RGO est la première cause de toux chronique. Lorsqu'il atteint le larynx, notamment chez les sujets obèses et les personnes souffrant d'apnées du sommeil, il crée une inflammation de la muqueuse des voies aériennes supérieures qui peut provoquer et entretenir une toux. La pH-impédancemétrie permet d'identifier la présence d'un RGO autant acide que non acide, contrairement à la pH-métrie, qui n'identifie que les reflux acides. Les guidelines européennes pour la prise en charge de la toux ne recommandent pas la prescription d'un traitement d'épreuve par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et/ou un antihistaminique H₂, sauf si le patient souffre de dyspepsie ou qu'un reflux acide a été prouvé par pH-impédancemétrie.¹ Le cas échéant, le traitement médicamenteux doit s'associer à des mesures non pharmacologiques (changements diététiques, voire perte de poids si nécessaire). Un traitement d'essai avec des prokinétiques (dompéridone 3 × 10 mg/j, métoclopramide 3 × 10 mg/j) peut être instauré, surtout si des troubles de la vidange gastrique et/ou un reflux non acide sont suspectés ou démontrés.⁶ Une partie des effets bénéfiques sur la toux retrouvés dans les études sur les macrolides pourrait d'ailleurs être attribuable à leur effet prokinétique.³ La manométrie œsophagienne à haute résolution – une technique qui permet de mesurer des anomalies localisées de la fonction œsophagienne – a montré qu'un reflux, même physiologique, stagnant dans l'œsophage en raison d'un péristaltisme perturbé pourrait être responsable de toux chronique quand bien même un RGO n'a pas pu être démontré.⁷ L'anamnèse doit aussi détecter la prise de médicaments pouvant aggraver le RGO (par exemple: bisphosphonates ou anticalciques).

Asthme

L'asthme est la deuxième cause la plus fréquente de toux chronique. C'est un symptôme évocateur d'un mauvais contrôle de la maladie inclus dans le score du test de contrôle de l'asthme (ACT)⁸ et il peut s'agir de la seule manifestation de cette pathologie (cough-variant asthma). Sur le plan diagnostique, le **tableau 1** résume les examens à disposition afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

FIG 2 Algorithme pour la prise en charge initiale d'une toux chronique

FSC: formule sanguine complète à la recherche d'une éosinophilie; ICS: corticostéroïdes inhalés; j: jour; LABA: bêta-2-agoniste à longue durée d'action; NO: monoxyde d'azote; pd: pendant; RGO: reflux gastro-œsophagien; Rx thorax: radiographie thoracique; STOVAS: syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.



(Adaptée de réf. 3,23).

TABLEAU 1

Examens indiqués dans le cadre d'une suspicion clinique d'asthme

Ces examens visent à confirmer une variabilité excessive des fonctions pulmonaires.

BD: bronchodilatateurs; VEMS: volume expiratoire maximal par seconde; VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive

Examens	Critères diagnostiques	Observations
Spirométrie avec test de réversibilité aux BD	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome obstructif réversible après BD Augmentation du VEMS de > 12% et de > 200 ml après BD 	Gold standard
Variabilité excessive du débit expiratoire maximal (peak-flow) effectué 2 x/jour pendant 2 semaines; meilleure valeur de trois essais consécutifs consignée à chaque mesure.	<ul style="list-style-type: none"> Variabilité de > 10% sur 2 semaines 	La variabilité se mesure en calculant la moyenne des valeurs de débit maximal; on rapporte ensuite la différentielle entre la pression la plus haute et la plus basse à la valeur moyenne des débits mesurés
Amélioration significative de la spirométrie après 4 semaines de traitement anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du VEMS de > 12% et de > 200 ml, hors exacerbation infectieuse 	
Variabilité excessive de la spirométrie d'une consultation à l'autre	<ul style="list-style-type: none"> Variation du VEMS de > 12% et de > 200 ml, hors exacerbation infectieuse 	Spécifique, peu sensible
Test de provocation bronchique: <ul style="list-style-type: none"> Méthacholine Mannitol <ul style="list-style-type: none"> Hyperventilation eucapnique 	<ul style="list-style-type: none"> Baisse de > 20% du VEMS par rapport à la valeur basale Baisse de > 15% du VEMS par rapport à la valeur basale Baisse de > 10% du VEMS par rapport à la valeur basale 	<ul style="list-style-type: none"> Sensible, peu spécifique, haute VPN Spécifique, moins sensible que le test à la méthacholine, haute VPP Test de référence pour le diagnostic de bronchoconstriction induite par l'effort

(Adapté de réf. 8).

Si un asthme est suspecté mais que les investigations ne peuvent pas être effectuées rapidement, il est conseillé d'effectuer un traitement d'épreuve par corticostéroïdes inhalés (ICS). Ce traitement devra être poursuivi pendant 2 à 4 semaines, puis interrompu s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes. Les ICS sont également efficaces dans la bronchite à éosinophiles caractérisée, comme l'asthme, par une inflammation éosinophilique, mais sans variations du débit expiratoire et sans hyperactivité bronchique.

Syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures (STOVAS)

La troisième cause de toux chronique est le STOVAS. Son origine peut être multiple, notamment secondaire à une rhinosinusite allergique ou non (postinfectieuse, vasomotrice, irritative, ou secondaire à une anomalie anatomique).⁹ La prise en charge initiale est alors un traitement d'essai à base de corticostéroïdes topiques ou d'antihistaminiques H1 pendant 4 à 8 semaines.^{9,10} Si l'amélioration est insuffisante et que la suspicion d'atteinte ORL persiste, le patient peut être adressé pour un bilan spécialisé ORL, qui permettra la mise en évidence d'éventuelles causes anatomiques (polypes, déviation de la cloison nasale) et évaluera l'indication à un CT des sinus.

Dans ces trois situations, si un traitement d'épreuve ne donne pas de résultat, il faut exclure un problème d'adhérence avant de conclure à un échec thérapeutique. De même, il convient de considérer que ces trois entités peuvent survenir conjointement, surtout chez la personne âgée, souvent polymorbide.² Chez les sujets âgés, la prévalence des pneumopathies interstitielles est plus élevée et une forme débute – souvent non visible sur une radiographie standard – doit être recherchée. Une dysfonction ventriculaire gauche doit aussi être évoquée, même en l'absence de signes cliniques de décompensation cardiaque. Lors d'atteinte neuro-

logique (statuts après AVC, syndrome extrapyramidal), des fausses routes à répétition sont à rechercher. Enfin, en présence d'un syndrome inflammatoire inexplicé, il faut évoquer une artérite de Horton, car la toux peut en être la seule manifestation.¹¹

Si ces bilans et traitements initiaux ne corrigent pas la toux, des causes plus rares doivent être recherchées, comme des bronchiectasies ou une pneumopathie interstitielle. Le patient doit alors être adressé à un pneumologue. Selon la suspicion clinique et les examens effectués au préalable, des fonctions pulmonaires, un CT thoracique et éventuellement une bronchoscopie seront effectués. Si ce dernier bilan reste négatif, une hypersensibilité du réflexe à la toux sera évoquée et un traitement symptomatique entrepris.

SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ À LA TOUX

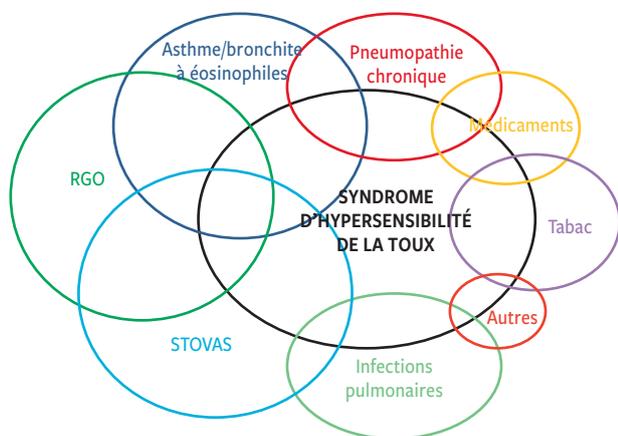
La toux chronique réfractaire peut être secondaire à une hypersensibilité du réflexe de toux. Cette entité clinique se caractérise par une toux handicapante, déclenchée par des stimuli thermiques, mécaniques ou chimiques bénins (parfum, air froid, parole, stress) et souvent accompagnée d'une sensation de picotement de la gorge.¹² Elle peut être isolée ou coexister avec d'autres pathologies tussigènes (figure 3). Ce diagnostic ne peut être retenu que si la toux persiste après avoir effectué le bilan susmentionné et traité adéquatement les pathologies sous-jacentes.¹³

La physiopathologie de cette entité est complexe, reste controversée³ et se base essentiellement sur une dysrégulation neuronale périphérique et centrale ainsi qu'un mouvement paradoxal des cordes vocales.¹⁴

Au niveau périphérique, les récepteurs sont régulés à la hausse en réponse à des médiateurs inflammatoires, activés

FIG 3 Syndrome d'hypersensibilité de la toux

Interactions entre le syndrome d'hypersensibilité de la toux et les pathologies tussigènes les plus courantes.
RGO: reflux gastro-œsophagien; STOVAS: syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.



(Adaptée de réf. 14,23).

par des allergènes, des virus, des particules volatiles toxiques ou engendrés par un processus pathologique intrapulmonaire. Ceci diminue le seuil de déclenchement de la toux et facilite sa survenue même lors d'expositions à des stimulations mineures.¹⁴ Ces changements phénotypiques des neurones périphériques dépendent des médiateurs inflammatoires impliqués.

Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré qu'il existe également une sensibilisation centrale, avec une amplification corticale et sous-corticale des stimuli périphériques et une capacité réduite à inhiber le réflexe de toux.¹⁵ Cette sensibilisation explique les sensations anormales ressenties au niveau laryngé et l'apparition de toux suite à des stimuli qui ne devraient pas en provoquer (la parole, l'air froid).

Des mouvements paradoxaux des cordes vocales – adduction à l'inspiration – peuvent être associés au développement d'une toux chronique (50% des «tousseurs» chroniques ont des mouvements paradoxaux des cordes vocales).¹⁶ Une dyspnée inspiratoire, un stridor ou une irritation laryngée peuvent être décrits par ces patients, mais la toux peut être la seule manifestation: la reconnaissance de cette entité permet sa prise en charge, notamment par logopédie.^{14,17}

TRAITEMENTS ATYPIQUES DE LA TOUX CHRONIQUE: PRISE EN CHARGE DE L'HYPERSENSIBILITÉ À LA TOUX

La prise en charge de l'hypersensibilité à la toux comprend tout d'abord et autant que possible l'éviction des substances irritantes, notamment le tabac, puis un traitement médicamenteux et non médicamenteux.¹⁴

Parmi les agents thérapeutiques utilisés, les neuromodulateurs à action centrale – morphine, gabapentine, prégabaline – ont montré améliorer la toux. Leur utilisation est toutefois limitée en raison des effets indésirables.¹⁴ Les agents thérapeutiques à action périphérique – par exemple les ICS – n'ont pas montré d'effet sur la toux chronique, hormis en présence d'un asthme ou d'une bronchite à éosinophiles.¹⁰ Le cromoglycate est en cours d'investigation pour la toux dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Le **tableau 2** résume quelques-uns des traitements étudiés, ainsi que leurs effets indésirables principaux.^{10,14} Rappelons que pour la codéine et le dextrométhorphan, qui sont fréquemment prescrits, il existe très peu d'études contrôlées relatives à leur efficacité.

Le délai d'action de ces médicaments est à connaître afin de ne pas poursuivre inutilement un traitement inefficace. Ainsi, la morphine agit en 1 à 2 semaines et seuls 50% des patients sont répondeurs. Si un traitement est efficace, il doit être poursuivi pendant plusieurs mois avant d'être interrompu. Le **tableau 2** résume également les nouvelles thérapies ciblées en développement.

TABLEAU 2 Traitements antitussifs

QTc: QT corrigé; TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1.

Neuromodulateurs	Posologie	Mode d'action	Principaux effets indésirables
Opioides longue durée d'action	5-10 mg 2x/j (équivalent morphine)	Inhibition centrale non sélective	Somnolence, constipation, nausées, vertiges, effet dépresseur du système respiratoire
Gabapentine	Max 600 mg 3x/j	Inhibition centrale non sélective	Confusion, céphalées, vertiges, vision trouble, fatigue, nausées
Prégabaline	300 mg 1x/j	Inhibition centrale non sélective	Vertiges, fatigue, confusion, vision trouble, prise de poids, sevrage
Amitriptyline	10 mg 1x/j	Inhibition centrale non sélective	Allongement du QTc, prise de poids, troubles psychiatriques, fatigue, troubles mictionnels, xérostomie
Baclofène	5 mg 3x/j	Inhibition centrale non sélective	Confusion, somnolence, vertiges, sécheresse buccale
Nouvelles molécules	Posologie	Mode d'action	Principaux effets indésirables
Capsaïcine		Désensibilisation du récepteur TRPV1	Pas assez de données
Orvépitan	30 mg 1x/j	Antagoniste de la substance P (action centrale)	Fatigue, somnolence
Géfapixant	100 mg 1x/j	Antagoniste P2X3	Dysgueusie

(Adapté de réf. 3,24,25).

Concernant la prise en charge non médicamenteuse, la logopédie joue un rôle central et peut diminuer significativement la sensibilité du réflexe de toux et augmenter le contrôle volontaire (cortical) de la toux.¹⁸ Elle est indiquée si la toux s'associe à un inspirium bruyant, à une dyspnée inspiratoire, ou lorsqu'elle se déclenche lors de certaines activités (parler, rire, inspirer profondément, lors d'exercices physiques). Un bilan ORL permet d'orienter cette thérapie en évaluant par nasofibroscopie la morphologie et les mouvements laryngés (mouvements paradoxaux des cordes vocales), les réflexes laryngés et les mécanismes de protection des voies aériennes lors de la déglutition. La logopédie – au minimum 4 séances de 30 minutes en 2 mois associées à un entraînement à domicile – apprend au patient à identifier les signes avant-coureurs de sa toux et à la remplacer par une réponse maîtrisée: déglutition de substitution (salive, gorgée de liquide, bonbon mentholé), relaxation laryngée, respiration de contrôle de la toux (inspirer par le nez, puis expirer lentement et tranquillement lèvres pincées), ainsi qu'à améliorer son hygiène vocale (évitement des irritants, usage vocal non traumatique, hydratation); elle vise également, par des conseils psycho-éducatifs, à le motiver à modifier son comportement et à identifier d'éventuels facteurs émotionnels influençant sa toux.

IMPACT DE LA TOUX SUR LA QUALITÉ DE VIE

La toux chronique a un impact majeur sur la qualité de vie des patients et celle de leurs proches. La consultation est souvent motivée par la crainte d'une pathologie grave, mais aussi par le symptôme lui-même, qui peut entraîner une fatigue extrême, des troubles du sommeil, une difficulté à parler, voire des syncopes. Une incontinence urinaire peut contribuer à la gêne sociale.³ Le risque de stigmatisation est grand, l'entourage pouvant craindre une maladie contagieuse. Cet impact sur la qualité de vie doit être évalué lors du bilan initial de la toux. Différents scores sont disponibles, notamment le Leicester Cough Questionnaire (LCQ) ou le Cough-specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ), mais ils sont surtout utilisés en recherche.³ Dans la pratique quotidienne, la quantification de la toux peut se faire en demandant au patient de quantifier la sévérité de sa toux de 1 à 10 ou grâce à une échelle visuelle analogique.³ Le Cough Assessment Test (COAT) est un questionnaire court (5 questions) qui interroge sur la fréquence de la toux, les limitations de la vie quotidienne, les troubles du sommeil et l'hypersensibilité aux irritants.¹⁹ À noter que seul le LCQ a été validé en français.²⁰

QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE?

La grande majorité des cas de toux sera traitée par le médecin de premier recours. La recherche de drapeaux rouges est fondamentale: elle permet de détecter les patients qui nécessitent un bilan complémentaire urgent ou la prise en charge précoce par un spécialiste. Une fois ces facteurs exclus, une démarche protocolée permettra de traiter avec succès une grande partie des patients. En cas de toux réfractaire au traitement d'épreuve des trois pathologies les plus fréquentes, le patient pourra être référé à un pneumologue, un ORL ou un gastro-entérologue pour un avis spécialisé.

CONCLUSION

La toux est un symptôme très fréquemment rencontré en médecine générale. La durée du symptôme et la présence d'éventuels drapeaux rouges sont à évaluer avec soin. Le traitement sera en premier lieu celui de la cause sous-jacente et une médication symptomatique sera introduite uniquement en cas de toux invalidante et si possible pendant une période de temps limitée, afin d'en réduire les effets secondaires. L'hypersensibilité à la toux décrit la réaction excessive à des stimuli mineurs; elle doit être prise en charge d'une manière multimodale, par des traitements médicamenteux et non médicamenteux (logopédie).

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Toute toux chronique doit être investiguée
- Le traitement de la toux chronique sera en premier lieu causal si une pathologie sous-jacente est mise en évidence
- Les traitements symptomatiques ou les traitements d'épreuve doivent être rapidement réévalués et interrompus s'ils s'avèrent inefficaces, afin d'éviter une polymédication inutile
- L'hypersensibilité du réflexe de toux est un concept nouveau à envisager en présence de toute toux réfractaire à un traitement causal.
- Une prise en charge de la toux réfractaire par un traitement logopédique/orthophonique est à favoriser

1 *Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;153:196-209.
2 Song WJ, Won HK, An J, et al. Chronic cough in the elderly. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;56:63-8.
3 **Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136.
4 Smith JA, Woodcock A. Chronic Cough. *N Engl J Med* 2016;375:1544-51.
5 Dicipinigtis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Chest* 2006;129:1695-735.

6 Kanemitsu Y, Kurokawa R, Takeda N, Takemura M, et al. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough. *Allergol Int* 2019; 68:478-85.
7 Burke JM, Jackson W, Morice AH. The role of high resolution esophageal manometry in occult respiratory symptoms. *Respir Med* 2018;138:47-9.
8 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Disponible sur : www.ginasthma.org (consulté le 18.09.2020).
9 Espinosa V, Adler D, Fischberg S, Rochat T. Toux chronique de l'adulte : évaluation et prise en charge, *Rev Med Suisse* 2014;10:2196-2201.

10 Keller D. Docteur, donnez-moi quelque chose pour ma toux, *Rev Med Suisse* 2018;14:192-5.
11 Zenone T, Puget M. Dry cough is a frequent manifestation of giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2013;33:2165-8.
12 *Song WJ, Morice AH. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402. DOI:10.4168/aaair.2017.9.5.394
13 Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
14 Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ*

2015;351:h5590.
15 Ando A, Smallwood D, McMahon M, et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71:323-9.
16 **Vertigan AE, Gibson PG. The role of speech pathology in the management of patients with chronic refractory cough. *Lung* 2012;190:35-40.
17 Amberger P. Adduction paradoxale des cordes vocales, un vrai problème respiratoire : diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse* 2017;13:1390-2.
18 Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management

of refractory chronic cough. Cough
2010;6:5.
19 * Koo HK, Jeong I, Kim JH, et al.
Development and validation of the Cough
Assessment Test (COAT). Respirology
2019;24:551-7.
20 Reychler G, Schinckus M, Fremault A,
Liistro G, Pieters T. Validation of the
French version of the Leicester Cough

Questionnaire in chronic obstructive
pulmonary disease. Chron Respir Dis
2015;12:313-9.
21 Mazzone SB. Sensory regulation of the
cough reflex. Pulm Pharmacol Ther
2004;17:36s1-8.
22 *Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB.
Translating Cough Mechanisms Into
Better Cough Suppressants. Chest

2017;152:833-41.
23 **Spanevello A, Beghé B, Visca D,
Fabbri LM, Papi A. Chronic cough in
adults. Eur J Intern Med 2020;78:8-16.
24 Ternesten-Hasséus E, Johansson EL,
Millqvist E. Cough reduction using
capsaicin. Respir Med 2015;109:27-37.
25 Smith J, Allman D, Badri H, et al. The
Neurokinin-1 Receptor Antagonist

Orvepitant Is a Novel Antitussive Therapy
for Chronic Refractory Cough: Results
From a Phase 2 Pilot Study (VOLCA-
NO-1). Chest 2020;157:1111-8.

* à lire
** à lire absolument