

# VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

## Mise au point d'une toux chronique

R. Louis (1)

**RÉSUMÉ :** La toux est le symptôme le plus commun pour lequel les patients consultent un médecin. On parle de toux chronique lorsque la toux est présente pendant plus de 8 semaines. Cette situation altère généralement la qualité de vie du patient. De très nombreuses pathologies, pas exclusivement respiratoires, peuvent être associées à de la toux persistante. On distingue les toux chroniques à radiographie thoracique pathologique de celles à radiographie thoracique normale. Parmi ces dernières, les plus fréquentes d'ailleurs, il faut évoquer une bronchite chronique tabagique, une toux médicamenteuse, un asthme, un reflux gastro-oesophagien ou une rhino-sinusopathie. Il n'est néanmoins pas rare que l'on ne trouve aucune étiologie, situation qui définit alors le concept de toux idiopathique réfractaire. Cette vignette décrit un cas d'asthme qui s'est présenté sous forme d'une toux persistante et fut bien maîtrisée par un traitement anti-asthmatique. Elle envisage aussi les nouvelles voies pharmacologiques envisagées dans la toux chronique idiopathique réfractaire.

**MOTS-CLÉS :** Toux chronique - Asthme - Toux réfractaire idiopathique

### HOW TO APPROACH A CHRONIC COUGH

**SUMMARY :** Cough is the most common symptom for which patients seek medical attention. Chronic cough is defined when the symptom lasts for more than 8 weeks. It significantly alters quality of life. Chronic cough may be the dominant symptom which reveals a large number of diseases, not only respiratory. It is classic to distinguish chronic cough according to the chest X Ray results. In case of normal chest X ray, which is the most frequent condition, the diagnosis of tobacco-associated chronic bronchitis, drug induced cough, asthma, oesophageal reflux and rhinosinusitis should be considered. It is, however, not rare that no clear aetiology can be found, thereby defining the concept of idiopathic refractory cough. This paper describes the case of an asthma revealed by a persistent cough that responded well to treatment. It also deals with the new pharmacological pathways that are tested in idiopathic refractory cough.

**KEYWORDS :** Chronic cough - Asthma - Idiopathic chronic cough

### INTRODUCTION

La toux est le symptôme pour lequel les patients consultent le plus souvent un médecin. Elle correspond à une expiration forcée, très souvent déclenchée par une stimulation des récepteurs à l'irritation au sein des muqueuses respiratoires. Si nombre des consultations médicales sont motivées par une toux aiguë, on estime que 12 % de la population consulte un jour pour une toux chronique définie par un symptôme persistant plus de 8 semaines. En dehors de la toux chronique associée à la bronchite chronique tabagique cette situation est particulièrement fréquente chez la femme après 50 ans et est à l'origine d'une altération très significative de la qualité de vie (1).

### VIGNETTE CLINIQUE

*Nous décrivons ici le cas d'une patiente âgée de 68 ans qui se présente à la consultation pour mise au point de toux chronique depuis plusieurs mois. Le début a été progressif. La patiente a fumé jusqu'à 53 ans. Elle*

*a exercé le métier de Psychologue. La toux, surtout matinale, est parfois productive avec des expectorations de couleur jaunâtre. Il n'y a pas de recrudescence nocturne de la toux. Il n'y a pas de dyspnée à l'avant plan, mais la patiente est relativement sédentaire. Il n'y a aucune notion de fièvre au cours des semaines précédentes. Il n'y a pas d'altération de l'état général ni d'amaigrissement. Il n'y a pas de notion de pyrosis. La patiente n'a pas d'histoire de rhinite allergique ni de sinusite. Une cure d'antibiotique par moxifloxacin 400 mg/jour pendant 10 jours n'a pas apporté d'amélioration de la symptomatologie.*

*L'examen clinique est banal au niveau cardiorespiratoire. L'indice de masse corporelle est de 23 kg/m<sup>2</sup>. La pression artérielle est de 130/80 mmHg et la fréquence cardiaque à 84/min, avec un pouls régulier.*

### QUESTIONS

- 1) *Quel diagnostic différentiel doit-on évoquer ?*
- 2) *Quel examen demander en première intention ?*
- 3) *Quels diagnostics doit-on évoquer en cas de toux persistante avec imagerie thoracique normale ?*
- 4) *Si vous envisagez un diagnostic d'asthme, quels examens proposez-vous ?*

(1) Professeur, Université de Liège. Chef du Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. LES ÉTIOLOGIES DE TOUX CHRONIQUE

Pathologies respiratoires	
	Bronchite chronique tabagique/BPCO
	Asthme/Allergie respiratoire
	Bronchite post-virale ou germe apparentés (Bordetella pertussis, Mycoplasma, Chlamydia)
	Bronchite chronique à éosinophile
	Bronchectasies
	Cancer broncho-pulmonaire
	Pneumopathie infiltrante diffuse
	Tuberculose (BK)
	Trachéo-bronchomalacie
	Corps étranger
Toux médicamenteuse	
	Prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)
Pathologies ORL	
	Rhinite allergique
	Rhinite vasomotrice
	Rhinite post-infectieuse (Mycoplasma, Chlamydia, Bordetella pertussis)
	Sinusite bactérienne
	Polypose nasale
	Rhinite médicamenteuse (usage prolongé d' $\alpha$ -agonistes, cocaïne)
	Otite/Atteinte du conduit auditif externe
	Laryngite chronique
	Cancer laryngé
Pathologie digestive	
	Reflux gastro-oesophagien

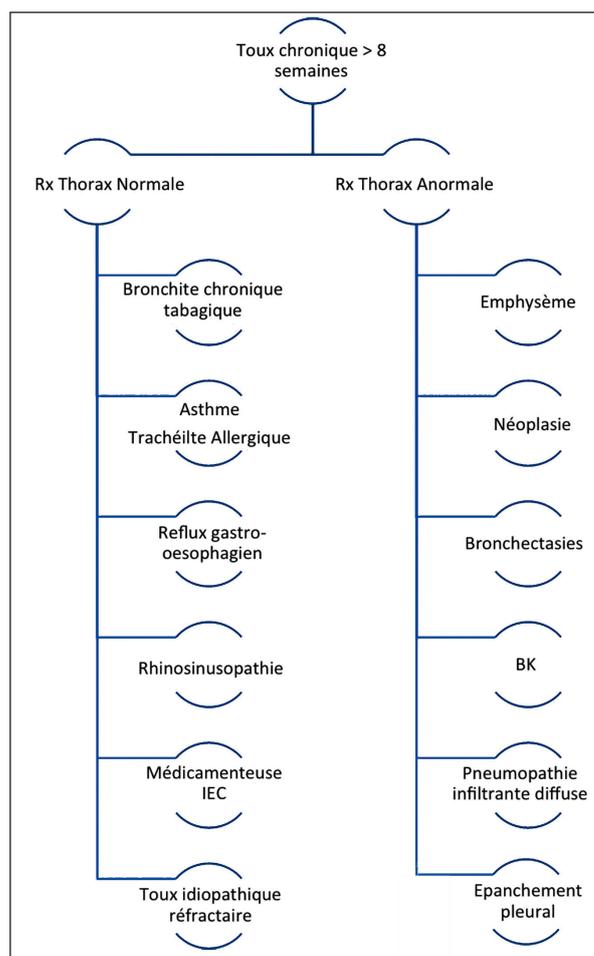


Figure 1. Diagnostic différentiel des principales causes de toux chronique rencontrées en pratique clinique en fonction des résultats de la radiographie pulmonaire standard. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. BK : tuberculose.

5) *Quels diagnostics évoquer quand les étiologies courantes ont été écartées ?*

**RÉPONSES**

1) *QUEL DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DOIT-ON ÉVOQUER ?*

La toux persistante (> 2 mois) est une situation extrêmement courante en pratique clinique. Elle peut s'observer dans pratiquement toutes les pathologies respiratoires chroniques, mais peut aussi être l'expression de pathologies de la sphère ORL, digestive, ou résulter de la prise de certains médicaments (Tableau I).

2) *QUEL EXAMEN DEMANDER EN PREMIÈRE INTENTION ?*

La radiographie thoracique est le premier examen à envisager devant une toux chronique car le résultat permet d'orienter le diagnos-

tic différentiel selon qu'il est normal ou non (Figure 1). Dans le cas présent, elle se justifie entièrement au vu du symptôme persistant et du passé tabagique. Elle permet de suspecter une néoplasie pulmonaire lorsque celle-ci est déjà présente sous forme d'un macronodule ou d'une masse. Dans le cas décrit, l'absence d'hémoptysies et, surtout, d'altération de l'état général et d'amaigrissement sont des arguments qui ne plaident pas en faveur d'une néoplasie pulmonaire. La radiographie thoracique permet aussi d'écarter un épanchement pleural ou une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) dont certaines peuvent se révéler par une toux persistante. Le CT scanner thoracique est nécessaire pour visualiser les PID débutantes. L'auscultation de la patiente n'évoquait toutefois pas ces diagnostics. Enfin, la radiographie thoracique peut montrer des signes évocateurs de bronchectasies, qui devront toutefois être

confirmées par un CT scanner thoracique en coupe fine. Les bronchectasies se signalent généralement par une toux, mais très productive et couvrant l'ensemble du nyctémère. La vie de ces patients est émaillée de nombreuses exacerbations infectieuses qui répondent aux antibiotiques appropriés.

*La RX thoracique ne montre rien de particulier. Le CT scanner thoracique montre de discrètes dilations bronchiques dans les pyramides basales et un emphysème à peine ébauché.*

### 3) QUELS DIAGNOSTICS DOIT-ON ÉVOQUER EN CAS DE TOUX PERSISTANTE AVEC IMAGERIE THORACIQUE NORMALE ?

La bronchite chronique tabagique est vite écartée au vu de l'anamnèse. La toux s'est déclenchée alors que la patiente était sevrée depuis plusieurs années. On ne peut donc pas imputer le tabac. Le second diagnostic à écarter facilement sur base de l'anamnèse est celui d'une toux médicamenteuse et, en particulier, la toux liée à la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La toux prolongée post-virale ou après infection respiratoire par germes apparentés tels que *Chlamydia*, *Mycoplasma* ou *Bordetella pertussis* est assez fréquente. L'anamnèse fait alors ressortir un début aigu de la symptomatologie qui se prolonge pendant de longues semaines. C'est particulièrement le cas avec le *Bordetella pertussis*, responsable de la coqueluche, qui connaît une recrudescence chez les adultes (2). L'inhalation d'un corps étranger doit aussi être écartée, même si cela s'accompagne souvent d'anomalie radiologique reflétant des troubles ventilatoires localisés. Mis à part ces diagnostics que l'on peut facilement écarter par l'anamnèse, trois autres grandes étiologies doivent être évoquées (1) : l'asthme, le reflux gastro-oesophagien et la rhinosinusite chronique. Ces deux dernières doivent être suspectées, respectivement, par un pyrosis et un coulage postérieur, deux symptômes qui étaient absents dans le cas décrit. Il faut aussi noter que des pathologies du conduit auditif externe peuvent se signaler par une toux chronique par le fait d'un réflexe médié par la branche auriculaire du nerf vague. Le bilan oto-rhino-laryngologique avait exclu toute pathologie significative chez la patiente. Le diagnostic d'asthme devait donc être sérieusement envisagé dans le cas présent.

### 4) SI VOUS ENVISAGEZ UN DIAGNOSTIC D'ASTHME, QUELS EXAMENS PROPOSEZ-VOUS ?

L'exploration fonctionnelle respiratoire est décisive à cet égard. Elle impose la démonstration soit d'une réversibilité significative après bronchodilatateur (bêta-2 mimétique à court durée d'action) en cas d'obstruction bronchique de base, soit d'une hyperréactivité bronchique en cas de calibre de base conservé.

*Le bilan fonctionnel respiratoire montre des volumes mobilisables et des débits expiratoires normaux (CVF 101 % des valeurs prédites, VEMS 91 % des valeurs prédites et rapport de Tiffeneau à 75 %). Les volumes pulmonaires sont à la limite inférieure de la normale ou discrètement abaissés (CPT à 83 % des valeurs prédites, CRF à 94 % des valeurs prédites et VR à 76 % des valeurs prédites). La capacité de diffusion est légèrement abaissée à 59 % des valeurs prédites, mais le coefficient de transfert préservé à 80 %. La saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> est à 97 %.*

*La mesure du NO exhalé (monoxyde d'azote) est élevée à 54 ppb.*

*Le test de provocation à la métacholine montre une PC20M < 16 mg/ml avec une chute du VEMS de 23 % à la concentration de 16 mg/ml.*

*Les tests cutanés sont négatifs pour les aéroallergènes communs incluant acariens, poussières domestiques, chat, chien, pollens de graminées, pollens d'arbre et moisissures domestiques et atmosphériques.*

Un diagnostic d'asthme non atopique à début tardif a donc été donc retenu dans la mesure où il existait une hyperréactivité bronchique, certes légère, mais significative. Même si l'asthme est souvent révélé par de la dyspnée et des sifflements bronchiques, il arrive que la manifestation dominante soit la toux persistante (3). Par ailleurs, la valeur élevée de NO exhalé mesurée chez notre patiente (4) suggère un certain degré d'inflammation éosinophilique au niveau bronchique (5) et une réponse symptomatique favorable à la corticothérapie inhalée (6). Une absence d'hyperréactivité bronchique aurait orienté vers une bronchite chronique à éosinophile (7).

*Le diagnostic d'asthme étant posé, la patiente se voit alors prescrire un traitement de fond par une combinaison corticoïde inhalé à faible dose et bronchodilatateur à longue durée d'action, Symbicort Th<sup>®</sup> 160 µg 2 x 1/24h. L'impact de ce traitement sera favorable sur la toux qui va*

*rapidement disparaître. La patiente remarquera toutefois que l'arrêt de ce traitement s'accompagne d'une récurrence de la symptomatologie après seulement quelques jours.*

Même si l'asthme est une maladie débutant fréquemment dans l'enfance ou chez l'adulte jeune, son début tardif n'est pas exceptionnel. Dans notre expérience à la clinique de l'asthme du CHU de Liège, un début de la maladie après 40 ans est observé chez 40 % des patients. Selon nos données, la majorité de ces asthmes (72 %) sont non atopiques, comme c'était le cas chez la patiente décrite dans la vignette.

##### 5) QUELS DIAGNOSTICS ÉVOQUER QUAND LES ÉTIOLOGIES COURANTES ONT ÉTÉ ÉCARTÉES ?

La possibilité de bronchectasies légères, et surtout d'une pneumopathie infiltrante diffuse débutante, doit être envisagée en cas d'anomalies compatibles au CT scanner thoracique. Parmi celles-ci, on doit penser à la sarcoïdose et la fibrose pulmonaire idiopathique, pathologies dans lesquelles la toux chronique peut être un des symptômes d'appel. Enfin il arrive, dans 10 % des cas, que la toux soit associée à une anomalie de la compliance des parois trachéo-bronchiques donnant lieu à une trachéo-bronchomalacie que l'on peut diagnostiquer par une fibroscopie bronchique, même s'il est difficile d'établir un lien de causalité (1).

Dans 10 à 40 % des cas des patients fréquentant une clinique spécialisée de la toux,

aucune étiologie ne peut être retrouvée malgré des investigations fouillées. On parle alors de «toux idiopathique réfractaire». On invoque aujourd'hui une anomalie des circuits neuro-naux impliqués dans la toux définissant le «syndrome d'hypersensibilité à la toux». Celui-ci peut être révélé par l'inhalation de capsaïcine, même si ce test manque encore de standardisation et n'est pas réalisé en pratique clinique courante. Ce syndrome peut coexister avec de véritables pathologies asthmatiques, ORL ou encore avec un reflux gastro-oesophagien.

Les récepteurs impliqués dans ces circuits neuronaux sont progressivement identifiés et sont situés au niveau des muqueuses respiratoires, mais aussi au niveau du «Nucleus Tractus Solitarius» (NTS), un agrégat de corps neuronaux sensoriels disposés selon une colonne verticale à la base du cerveau. Ils représentent des cibles pharmacologiques intéressantes (Tableau II). Les fibres nerveuses afférentes sont composées des fibres C prolongeant les récepteurs à l'irritation des muqueuses et des fibres A $\delta$  qui, toutes deux, cheminent par le nerf vague jusqu'au NTS. De nombreuses études pharmacologiques sont en cours pour évaluer l'effet de l'inhibition de ces récepteurs sur la toux. Si de nouvelles molécules sont en cours de développement, certaines autres, déjà bien éprouvées dans la pratique clinique, ont vu leur mécanisme d'action se préciser grâce aux progrès neuropharmacologiques. On peut notamment citer le dextrométhorphan, un anti-tussif

TABLEAU II. RÉCEPTEURS ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES POTENTIELLES DU TRAITEMENT DE LA TOUX CHRONIQUE IDIOPATHIQUE RÉFRACTAIRE

Lieu d'action	Récepteurs	Antagonistes
Système Nerveux Central Nucleus Tractus Solitarius		
	P2X3 (récepteur purinergique)	Antagoniste AF-219
	NMDA (N-méthyl-D-Aspartate)	Dextrométhorphan
	$\mu$ -opioïdes	Morphine
	Neurokinine 1 (NK1)	Aprépitant
	Canaux calciques	Gabapentine, Prégabaline
Système nerveux périphérique Récepteurs à l'irritation des muqueuses respiratoires		
	P2X3 (récepteur purinergique)	Antagoniste AF-219
	TRPV1 (Transient potential receptor Vanilloïd 1)	En développement
	TRPA1 (Transient potential receptor Ankyrin-1)	En développement
	NaV (Canaux sodiques voltage dépendant)	En développement
	Canaux calciques	Gabapentine, Prégabaline

classique, qui agit en inhibant le récepteur au N-méthyl-D-aspartate situé au niveau du NTS. Globalement, les résultats avec les molécules évaluées jusqu'à présent dans le cadre d'études randomisées et contrôlées montrent des réductions de la toux de l'ordre de 15 à 30 %. Une étude récente avec un inhibiteur du récepteur purinergique P2X3 laisse entrevoir un effet plus puissant de l'ordre de 75 % (8).

Quels que soient les progrès à venir dans ce domaine important de la pratique clinique, il faut noter que les études longitudinales montrent une disparition spontanée de la toux chronique dans environ 14 % des cas et une réduction des symptômes dans 26 % (1).

## CONCLUSION

La toux chronique est un symptôme très fréquent qui impose un diagnostic différentiel bien construit. L'asthme est une pathologie qu'il faut savoir évoquer même si l'ensemble des symptômes évocateurs ne sont pas présents. Dans un nombre non négligeable de cas, la toux reste idiopathique et pose des problèmes thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Smith JA, Woodcock A.— Chronic Cough. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 1544-1551.
2. Hewlett EL, Edwards KM.— Clinical practice. Pertussis-not just for kids. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1215-1222.
3. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS.— Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*, 1979, **300**, 633-637.

4. Heinen V, Claeys M, Louis R.— Le monoxyde d'azote exhalé: un nouveau biomarqueur des pathologies respiratoires. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 37-42.
5. Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al.— Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count  $\geq 3$  % in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*, 2010, **65**, 1039-1044.
6. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al.— Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **172**, 453-459.
7. Brightling CE.— Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, **129** (1 Suppl), 116S-121S.
8. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, et al.— P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2015, **385**, 1198-1205.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Renaud Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : r.louis@chu.ulg.ac.be