



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



TEXTES OFFICIELS

Recommandations de prise en charge de la toux chronique de l'adulte



Guidelines for the management of chronic cough in adults

L. Guilleminault^{a,b,*}, S. Demoulin-Alexikova^{c,d},
L. de Gabory^{e,f}, S. Bruley des Varannes^g,
D. Brouquières^a, M. Balaguer^h, A. Chapronⁱ,
S. Grassin Delyle^{j,k}, M. Poussel^{l,m}, N. Guibert^a,
G. Reyhlerⁿ, W. Trzepizur^{o,p}, V. Woisard^h,
S. Crestani^h

^a Pôle des voies respiratoires, service de pneumo-allergologie, centre hospitalo-universitaire de Toulouse, Toulouse, France

^b Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity) INSERM UMR1291, CNRS UMR5051, université de Toulouse III, Toulouse, France

^c CHU de Lille, Lille, France

^d Inserm, CNRS, U1019-UMR9017, service des explorations fonctionnelles respiratoires, centre d'infection et d'immunité de Lille (CIL), Institut Pasteur de Lille, university Lille, CHU Lille, Lille, France

^e Department of otorhinolaryngology – head and neck surgery, university hospital of Bordeaux, Bordeaux, France

^f University of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^g IMAD CIC 1413, gastroenterology department, Institut des maladies de l'appareil digestif, université de Nantes, CHU de Nantes, Nantes, France

^h Unité de voie et déglutition, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, Toulouse, France

ⁱ Département de médecine générale, université de Rennes 1, CHU Rennes, Rennes, France

^j Respiratory diseases department, Foch hospital, Suresnes, France

^k Inserm, UVSQ, infection and inflammation, health biotechnology department, Paris-Saclay university, Montigny-le-Bretonneux, France

^l Exploration fonctionnelle respiratoire, centre universitaire de médecine du sport et activités physiques adaptées, CHRU de Nancy, 54000 Nancy, France

^m DevAH, université de Lorraine, 54000 Nancy, France

ⁿ Université catholique de Louvain, Louvain, Belgique

Disponible sur Internet le 18 avril 2023

* Auteur correspondant. Pôle des voies respiratoires, CHU de Toulouse, 24, chemin de Poumourville, 31059 Toulouse cedex, France.
Adresse e-mail : guilleminault.l@chu-toulouse.fr (L. Guilleminault).

^o Department of respiratory and sleep medicine, Angers university hospital, Angers, France^p Inserm 1083, UMR CNRS 6015, MITOVASC, équipe CarME, SFR ICAT, university of Angers, 49000 Angers, FranceReçu le 1^{er} février 2023 ; accepté le 3 mars 2023

Disponible sur Internet le 18 avril 2023

MOTS CLÉS

Toux chronique ;
Excès de sensibilité ;
Neuromodulateurs

Résumé La toux chronique est à l'origine d'une altération majeure de la qualité de vie des patients. La prise en charge est complexe compte-tenu des étiologies nombreuses. Un groupe d'experts français propose des recommandations sur la toux chronique afin d'aider les cliniciens impliqués dans la prise en charge des patients tousseurs chroniques. Ces recommandations abordent notamment les définitions de la toux chronique et la prise en charge initiale des patients ayant une toux chronique. Les étiologies fréquentes et les différents examens complémentaires utiles à la prise en charge sont détaillés en prenant en compte le contexte clinique. Les experts proposent également une définition de la toux chronique réfractaire ou inexplicable (TOCRI) afin de mieux identifier les patients dont la toux persiste malgré une prise en charge bien conduite. Ces recommandations traitent également des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques nécessaires pour la toux chronique réfractaire ou inexplicable. Ainsi, l'amitriptyline, la prégabaline, la gabapentine ou la morphine, associées à l'orthophonie et/ou la kinésithérapie constituent un pilier des stratégies thérapeutiques dans la TOCRI. D'autres options thérapeutiques, telles que les antagonistes de P2X3, constituent un espoir majeur pour les médecins et les patients.

© 2023 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Chronic cough;
Hypersensitivity;
Neuromodulators

Summary Patients with chronic cough experience major alteration in their quality of life. Given its numerous etiologies and treatments, this disease is a complex entity. To help clinicians involved in patient management of patients, guidelines have been issued by a group of French experts. They address definitions of chronic cough and initial management of patients with this pathology. We present herein the second-line tests that might be considered in patients whose coughing has persisted, notwithstanding initial management. The experts have also put forward a definition of unexplained or refractory chronic cough (URCC), the objective being to more precisely identify those patients whose cough persists despite optimal management. Lastly, these guidelines indicate the pharmacological and non-pharmacological interventions of use in URCC. Amitriptyline, pregabalin, gabapentin or morphine combined with speech and/or physical therapy are mainstays in treatment strategies. Other treatment options, such as P2X3 antagonists, are being developed and have generated high hopes among physicians and patients alike.

© 2023 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

ATP	adénosine triphosphate	IPP	inhibiteurs de pompe à proton
CQLQ	Cough Quality of Life Questionnaire	LCQ	Leicester Cough Questionnaire
CSI	corticostéroïdes inhalés	PPC	pression positive continue
DLCO	diffusion du monoxyde de carbone	RGO	reflux gastro-œsophagien
ETP	éducation thérapeutique du patient	RSC	rhinosinusites chroniques
EVA	échelle visuelle analogique	SAHOS	syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil
HAS	Haute Autorité de santé	SST	syndrome de somatisation de la toux
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion	STOVAS	syndrome de toux des voies aériennes supérieures
EFR	épreuve fonctionnelle respiratoire	TBM	trachéobronchomalacie
FENO	fraction exhalée du NO	TOCRI	toux chronique réfractaire ou inexplicable
		TRP	<i>transient receptor potential</i>
		VAS	voies aériennes supérieures

Tableau 1 Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations (grille adaptée du score de Sackett).

Force des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
Grade A	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées
Grade B	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Étude de cohorte
Grade C	Études cas-témoins Essais comparatifs avec série historique Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)
Accord professionnel	Toute autre publication (case report, avis d'expert) Aucune publication

Introduction

La toux est déclenchée suite à l'activation d'un arc réflexe dont le but est de protéger les voies aériennes de l'intrusion d'un corps étranger. Il s'agit d'un mécanisme de défense très utile à l'organisme pour préserver le fonctionnement de l'appareil respiratoire [1]. Lorsque la toux dépasse ses fonctions de protection, elle apparaît alors comme un symptôme bruyant et gênant, à l'origine d'un handicap pour les patients. La toux est un symptôme très répandu dans la population générale et constitue l'un des motifs de consultation les plus fréquents en médecine générale [2]. La toux aiguë post-infection virale est très largement représentée dans ces consultations [3]. Cette toux aiguë est le plus souvent transitoire et ne nécessite pas d'exploration. Cependant, il existe également des patients qui présentent une toux chronique sans résolution spontanée qui va nécessiter une prise en charge spécifique. Afin de définir la prise en charge la plus adaptée pour la toux chronique, des recommandations pour la pratique clinique ont été réalisées.

Méthodologie

Le groupe de travail a effectué une revue systématique complète de la littérature pour chaque question afin d'identifier et de résumer les preuves actuelles des effets de tests diagnostiques ou des thérapies sur la toux chronique. Les bases de données Pubmed MEDLINE, Embase, et Cochrane Central Register of Controlled Trials ont été consultées avec les mots clés « cough » ou « chronic cough » à la recherche d'articles pertinents depuis 1985 jusqu'à décembre 2021. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues. Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (janvier 2000) (Tableau 1). Toutes les autres propositions doivent être considérées comme des énoncés narratifs basés sur un accord professionnel. Pour

ces dernières, la formulation utilisée est retranscrite comme suit : « il est proposé par les experts... ». Une fois les recommandations formulées, celles-ci ont été revues et corrigées par un groupe de relecture indépendant.

Quelles sont la définition et l'épidémiologie de la toux chronique et de la toux chronique réfractaire ?

Définition et épidémiologie de la toux chronique

La toux est définie par une expulsion brusque et sonore de l'air contenu dans les poumons, provoquée par l'irritation des voies respiratoires. La toux chronique est principalement évoquée sur les données d'entretien avec le patient. Parfois, la toux est présente lors de la consultation et rend aisée son authentification. L'absence de toux pendant la consultation ne doit pas exclure le diagnostic de toux chronique, car cette pathologie est fluctuante dans le temps [4]. À l'interrogatoire, il est important de faire le distinguo avec le hemmage (raclement de gorge) souvent nommé « toux » par les patients.

La définition de la toux chronique est unanime dans la littérature médicale récente. En effet, dans les recommandations européennes [5] et américaines [6], la toux chronique est définie par une toux dont la durée est supérieure ou égale à 8 semaines. Cette durée a été choisie arbitrairement, mais a comme principal avantage de différencier la toux aiguë de la toux chronique. La toux aiguë d'étiologie post-virale dans la grande majorité des cas est définie par une durée inférieure à 3 semaines. Cette distinction en pratique clinique est majeure, car la prise en charge de la toux chronique est différente de celle de la toux aiguë. Pour ces raisons, le groupe d'expert estime qu'il est nécessaire de faire une harmonisation des pratiques françaises avec les pratiques internationales (Tableau 2).

Bien que la toux chronique ne soit pas présente dans la classification internationale des maladies, 10^e révision (CIM-10), de nombreux experts considèrent que cette entité doit

Tableau 2 Résumé des lignes directrices concernant la définition de la toux chronique.

	<i>Guidelines</i>	Grade
Recommandation 1	Il est proposé par les experts de définir la toux chronique par une toux dont la durée est supérieure ou égale à 8 semaines	Accord professionnel
Recommandation 2	Il est proposé par les experts de ne pas exclure le diagnostic de toux chronique si le patient ne présente pas de toux lors de la consultation	Accord professionnel
Recommandation 3	Il est proposé par les experts d'identifier la toux chronique comme une maladie et non un symptôme et de la présenter comme telle aux patients	Accord professionnel
Recommandation 4	Il est proposé par les experts d'utiliser la terminologie toux chronique réfractaire ou inexplicable (TOCRI) pour les toux chroniques qui ne s'améliorent pas malgré une prise en charge bien conduite	Accord professionnel
Recommandation 5	Il est proposé par les experts de définir la TOCRI comme une toux chronique, ayant fait l'objet d'un suivi bien conduit depuis au moins 6 mois et ayant l'un des critères suivants : pas de cause retrouvée malgré une exploration extensive orientée par la clinique et qui comporte a minima un interrogatoire exhaustif, une nasofibroscopie ORL, une radiographie de thorax et une spirométrie ; ou absence d'amélioration de la toux malgré la prise en charge de causes cliniquement évidentes de toux chronique	Accord professionnel
Recommandation 6	Il est proposé par les experts de rechercher, à l'interrogatoire d'un patient tousseur chronique, les caractéristiques d'une toux par excès de sensibilité notamment les facteurs déclenchants de la toux en faveur d'une hypertussie ou d'une allotussie	Accord professionnel

être identifiée comme une maladie à part entière avec des phénotypes, des causes et une prise en charge propre [5]. Les présentes recommandations ont pour but d'améliorer la prise en charge des patients tousseurs chroniques et cela passe par une modification de la vision de cette pathologie ([Tableau 2](#)).

Une méta-analyse de 2015, réalisée à partir de 90 études, retrouve une prévalence globale de la toux chronique dans le monde de 9,6 % [7]. Trois études ont utilisé la définition consensuelle de 8 semaines et trouvent une prévalence de 12 % au Royaume-Uni, 2,2 % au Japon et 1,1 % au Nigéria [8–10]. Il existe une très nette disparité géographique dans le monde avec une prévalence plus élevée en Europe et aux États-Unis comparativement en Asie et en Afrique. En France, peu de données sont disponibles. Une étude récente, réalisée chez 15 152 sujets, montre une autodéclaration de la toux chronique au cours des 12 derniers mois de 4,8 % [11]. Parmi ces patients, 41 % déclarent avoir eu un diagnostic de toux chronique par un professionnel de santé et 28 % des patients diagnostiqués prenaient un traitement pour leur toux.

La toux chronique réfractaire ou inexplicable (TOCRI)

Définition

La principale problématique de la prise en charge de la toux chronique est la difficulté à identifier la ou les étiologies à l'origine de la pathologie. En effet, selon les études, le nombre de patients présentant une toux chronique sans

cause évidente malgré les explorations varient de 1 à 46 % [12–25]. Cette variabilité vient du fait que la définition d'une toux inexplicable est différente d'une étude à l'autre. De plus, même en cas d'identification d'une étiologie potentielle à la toux chronique, il arrive que le traitement de la ou des étiologies ne permette pas d'améliorer la toux. Dans la littérature anglo-saxonne, le vocable *unexplained or refractory chronic cough* est utilisé pour nommer les toux chroniques dont aucune cause n'est identifiée ou le traitement de la cause ne parvient pas à améliorer la toux [5,6,26,27]. Il n'existe aujourd'hui aucune définition consensuelle internationale concernant la toux chronique réfractaire ou inexplicable alors même qu'il s'agit d'une problématique majeure en pratique clinique. La reconnaissance de cette entité est une étape cruciale aussi bien pour le patient afin qu'il identifie sa pathologie que pour le médecin afin d'initier une prise en charge spécifique.

Le groupe d'expert propose la définition suivante ([Tableau 2](#)).

La toux chronique réfractaire ou inexplicable est une toux chronique, ayant fait l'objet d'un suivi bien conduit depuis au moins 6 mois et ayant l'un des critères suivants :

- pas de cause retrouvée malgré une exploration extensive orientée par la clinique et qui comporte a minima un interrogatoire exhaustif, une nasofibroscopie ORL, une radiographie de thorax et une spirométrie ;
- ou absence d'amélioration de la toux malgré une prise en charge optimale de causes cliniquement évidentes de toux chronique.

Tableau 3 Caractéristiques de la toux chronique d'hypersensibilité. Actuellement, aucun outil ne permet d'affirmer le diagnostic de toux d'hypersensibilité. Les symptômes qui figurent dans ce tableau sont décrits comme étant associés à la toux d'hypersensibilité sans pour autant être spécifiques de ce diagnostic. D'après Chung et al. [29].

Caractéristiques de la toux chronique par excès de sensibilité

Irritation des voies aériennes supérieures (larynx, pharynx), paresthésies des voies aériennes supérieures
Toux déclenchée par des stimuli non tussigènes (allotussie) : parole, rire
Augmentation de la sensibilité de la toux à des stimuli inhalés (hypertussie)
Toux paroxystique difficile à contrôler
Éléments déclencheurs
Chant, parole, rire, respiration profonde : activation mécanique
Changement de température, air froid : thermoactivation
Aérosols, parfums, odeurs : chimioactivation
Décubitus dorsal
Repas
Exercice

Syndrome de la toux chronique par excès de sensibilité

Le concept du syndrome de toux chronique par excès de sensibilité a été introduit récemment pour expliquer qu'il n'est pas trouvé d'étiologies malgré les explorations chez un certain nombre de patients ou que la toux chronique persiste malgré une prise en charge optimale des étiologies suspectées [28]. La toux chronique par excès de sensibilité est donc une entité permettant d'expliquer les mécanismes de certaines TOCRI. Dans les toux chroniques par excès de sensibilité, il existe une augmentation du réflexe de toux avec une sensibilité augmentée pour des stimuli peu tussigènes (hypertussie) ou un déclenchement de la toux pour des stimuli non tussigènes (allotussie) (Tableau 2). La toux est souvent absente la nuit du fait que les récepteurs ne sont pas stimulés pendant le sommeil. Les caractéristiques cliniques de la toux par excès de sensibilité sont détaillées dans le Tableau 3 [29]. Les mécanismes ne sont pas élucidés, mais pourraient faire intervenir un excès de sensibilité des récepteurs à la toux [28]. Cette entité semble toucher particulièrement les femmes entre 50 et 60 ans [30].

Quelle est la prise en charge initiale de la toux chronique ?

La prise en charge initiale de la toux chronique correspond à l'évaluation du retentissement de la toux sur la qualité de vie, l'identification de causes graves de la toux chronique et la gestion de causes fréquentes (Fig. 1).

Évaluation de la toux chronique

La toux chronique a un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients (Tableau 4). Les patients perçoivent leur toux comme sévère selon 3 critères : la fréquence de la toux, l'intensité de la toux et la répercussion de la toux dans leur vie quotidienne (mauvaise qualité de sommeil, impossibilité de réaliser certaines activités) [31]. Les complications physiques sont dans la majorité des cas secondaires dues aux augmentations de pression intrathoracique et intra-abdominale [32]. Les troubles du sommeil quand la toux est nocturne, la fatigue, les céphalées, les vomis-

sements et parfois même les fractures de côtes sont des complications classiques. L'incontinence urinaire qui peut toucher près de 50 % des patients tousseurs chroniques a un impact important sur le quotidien [33]. Les femmes qui ont une toux chronique sont particulièrement concernées, car 63,3 % déclarent avoir des épisodes de fuites urinaires lors de la toux [34]. Le handicap social est la source de handicap la plus présente chez les patients tousseurs chroniques [35] et la consultation est souvent motivée par la plainte de l'entourage concernant la présence d'une toux récurrente [36]. Ainsi, le handicap social semble toucher près de 80 % des patients et un tiers des sujets tousseurs chroniques âgés de moins de 65 ans ont dû faire chambre à part à cause de la toux [36]. Compte tenu de ce symptôme bruyant et potentiellement dérangeant dans des situations de vie (lieux de culte, bibliothèque, théâtre, repas de famille...), les patients préfèrent éviter certaines activités, ce qui a un retentissement majeur sur leur qualité de vie. Les complications psychologiques sont également très présentes et, selon les études, des critères de dépression sont observés chez 15,8 à 53 % des patients tousseurs chroniques [37,38].

L'évaluation de la toux est primordiale en pratique pour connaître le retentissement de cette pathologie, discuter de l'initiation des traitements et déterminer l'efficacité des traitements. Une évaluation objective par enregistrement de la toux est intéressante, cependant les appareils qui mesurent la fréquence de la toux ne sont pas d'utilisation répandue en clinique bien que très performants [39,40]. Il s'agit du *gold standard* pour évaluer la réponse au traitement [41] (Tableau 4).

L'évaluation subjective repose sur l'utilisation de l'échelle visuelle analogique (EVA) car cet outil est facile d'utilisation en pratique clinique (Tableau 4). L'EVA de la toux semble modérément corrélée aux mesures objectives [42], mais représente un outil intéressant pour l'évaluation de la réponse aux traitements [43–46]. Une diminution de 17 millimètres est considérée comme la valeur minimale cliniquement pertinente pour évaluer une réponse à un traitement dans la toux aiguë, mais aucune donnée n'est disponible pour la toux chronique [47]. Le questionnaire Leicester Cough Questionnaire (LCQ) est un questionnaire

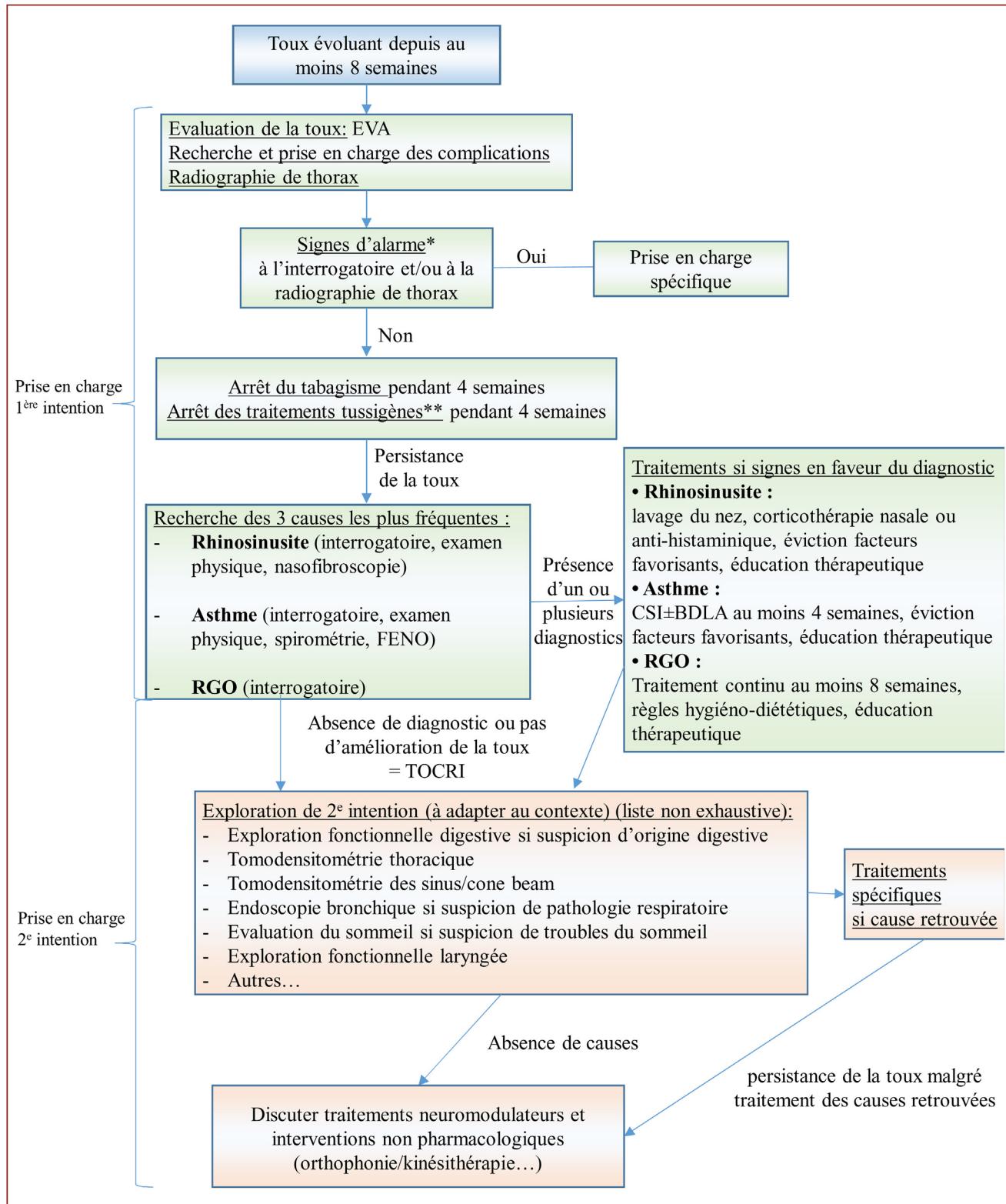


Figure 1. Algorithme de prise en charge de la toux chronique. *Cf. Tableau 1. **Après avis du prescripteur. CSI : corticothérapie inhalée ; BDLA : bronchodilatateur de longue durée d'action ; FENO : fraction exhalée du NO ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; TOCRI : toux chronique réfractaire ou inexpliquée.

Tableau 4 Résumé des recommandations concernant la prise en charge de première intention de la toux chronique.

	<i>Guidelines</i>	<i>Grade</i>
Recommandation 7	Il est recommandé d'interroger les patients tousseurs chroniques sur les complications physiques, sociales et psychologiques	Grade B
Recommandation 8	Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'utiliser une mesure objective de la toux chez les patients tousseurs chroniques	Grade B
Recommandation 9	Il est proposé par les experts de réaliser une évaluation subjective initiale et au cours du suivi de la toux chez tous les patients tousseurs chroniques (EVA, LCQ...)	Accord professionnel
Recommandation 10	Il est proposé par les experts de rechercher des signes d'alarme en faveur d'une pathologie grave en cas de toux chronique. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique est alors conditionnée par la pathologie	Accord professionnel
Recommandation 11	Il est recommandé de rechercher des médicaments tussigènes comme facteurs favorisants et de réévaluer la toux après 4 semaines d'arrêt	Grade A
Recommandation 12	Il est recommandé de fournir une aide au sevrage tabagique chez les patients fumeurs-tousseurs chroniques. Une durée minimale de 4 semaines est nécessaire pour voir les bienfaits du sevrage sur la toux chronique En l'absence de sevrage, la réduction de la consommation de tabac est également une mesure utile pour diminuer la toux	Grade A
Recommandation 13	Il n'est pas recommandé de faire une PCR coqueluche ou une sérologie coqueluche en cas de toux chronique	Grade B
Recommandation 14	Il est proposé par les experts de faire une radiographie de thorax en première intention en cas de toux chronique	Accord professionnel
Recommandation 15	Il est recommandé de rechercher les symptômes respiratoires pouvant faire suspecter le diagnostic d'asthme en cas de toux chronique	Grade A
Recommandation 16	Il est recommandé de réaliser une spirométrie avec un test de réversibilité aux bronchodilatateurs en cas de toux chronique avec ou sans symptômes évocateurs d'asthme	Grade A
Recommandation 17	Il est proposé par les experts de mesurer la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) en cas de toux chronique, si l'équipement est disponible, afin d'orienter la mise en route d'une corticothérapie inhalée	Accord professionnel
Recommandation 18	Il est recommandé de faire un traitement d'épreuve d'au moins 4 semaines par corticothérapie inhalée chez tous patients tousseurs chroniques sans étiologie évidente	Grade A
Recommandation 19	Il est recommandé de faire un traitement de fond selon les recommandations en vigueur en cas de toux équivalent d'asthme (asthme s'exprimant par une toux isolée)	Grade B
Recommandation 20	Chez les patients tousseurs chroniques, l'utilisation d'un bêta2-mimétique inhalé, d'un anticholinergique inhalé ou d'un anti-leucotriène en association à la corticothérapie inhalée est possible avec un effet modeste sur la toux	Grade B
Recommandation 21	Dans le contexte d'une toux chronique, un traitement anti-reflux ne se justifie qu'en cas de symptomatologie clinique de reflux (pyrosis, régurgitations) Si un traitement médicamenteux du reflux est introduit, la mise en route de mesures hygiénodiététiques peut être associée	Grade A Grade C
Recommandation 22	En présence de symptômes faisant évoquer un syndrome de toux des voies aériennes supérieures (STOVAS), il est recommandé de mettre en route un traitement d'épreuve associant lavage des fosses nasales au sérum physiologique et corticothérapie nasale	Grade B
Recommandation 23	En dehors de la rhinite allergique, il n'est pas recommandé d'utiliser un antihistaminique pour le traitement d'un syndrome de toux des voies aériennes supérieures (STOVAS)	Grade B
Recommandation 24	Compte tenu de leur profil de tolérance, il est recommandé de ne pas utiliser des décongestionnants pour le traitement d'un syndrome de toux des voies aériennes supérieures (STOVAS)	Grade C

Tableau 4 (Suite)

	Guidelines	Grade
Recommandation 25	Il est proposé par les experts de réaliser une consultation auprès d'un spécialiste ORL en cas de toux chronique réfractaire ou inexplicable	Accord professionnel
Recommandation 26	Il est proposé par les experts de réaliser un examen morphologique et fonctionnel du pharyngo-larynx lors d'une consultation ORL initiale pour évaluation d'une toux chronique	Accord professionnel
Recommandation 27	L'association de la toux à la prise de repas et/ou à des symptômes évocateurs de troubles de la déglutition et/ou à une pathologie susceptible de provoquer des troubles du fonctionnement pharyngolaryngé doit conduire à une exploration spécialisée de la déglutition	Grade C

Tableau 5 Signes d'alarme devant faire rechercher une pathologie grave à l'origine de la toux chronique. Adaptée des recommandations de 2006 [53].

Signes d'alarme nécessitant de rechercher une pathologie grave
Altération de l'état général
Syndrome infectieux à répétition
Dyspnée d'effort
Hémoptysie
Apparition ou modification de la toux chez un fumeur
Dysphonie, dysphagie, fausses routes
Adénopathie(s) cervicale(s) suspecte(s)
Anomalies de l'examen clinique cardiopulmonaire
Anomalies de l'examen clinique ORL
Anomalies à la radiographie de thorax

de 19 questions avec une échelle de Likert à 7 entrées [48]. Le LCQ a globalement une corrélation modeste avec les autres mesures objectives ou subjectives, mais est un outil fiable pour l'évaluation du retentissement de la toux et l'évaluation de la réponse aux traitements [46]. Une augmentation du score entre 1, 3 et 2 est considérée comme la valeur minimale cliniquement pertinente pour évaluer une réponse à un traitement (le score maximal est de 7) [49,50]. Bien que le LCQ n'ait pas été validé en français, son utilisation en langue française pour évaluer la toux est possible [51]. Le Cough Quality of Life Questionnaire (CQLQ) et l'Adverse Cough Outcome Survey (ACOS) sont d'utilisation trop complexe et non validés en français pour être utilisés en pratique clinique courante.

Identification des étiologies graves de la toux chronique

La toux est un symptôme pouvant révéler une pathologie néoplasique, une pathologie respiratoire chronique grave, une pathologie cardiaque. À titre d'exemple, la toux est observée chez 23 à 37 % des patients atteints de cancers tous sites confondus et 47 à 86 % des patients atteints de cancer du poumon [52]. Il n'existe pas de données robustes de la littérature concernant les signes d'alarme devant faire rechercher une pathologie grave. Cependant, des signes d'alarme ont été édités par la conférence de consensus de 2006 [53] et peuvent être repris ici ([Tableaux 4 et 5](#)).

Prise en charge des facteurs favorisants

Certains médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont pourvoyeurs de toux même après plusieurs années d'utilisation ([Tableau 4](#)). L'implication des IEC dans le déclenchement de la toux a été parfaitement documentée dans des études de grande ampleur [54]. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont moins impliqués dans le déclenchement d'une toux chronique que les IEC [55]. La toux intervient le plus souvent dans les 6 premiers mois, mais des durées plus longues sont possibles [56,57]. La résolution de la toux est observée dans la majorité des cas dans les 4 semaines qui suivent l'arrêt du traitement [58,59]. Les gliptines ont été suspectées comme potentiellement responsables de toux, mais les preuves scientifiques manquent encore [60].

L'exposition à la fumée de tabac augmente le risque de développer une toux chronique ([Tableau 4](#)). Dans une étude suisse, la prévalence de la toux chronique était de 3,3 % chez les non-fumeurs, 3,0 % chez les fumeurs sevrés et 9,2 % chez les fumeurs actifs [61]. Le tabagisme passif est également associé à la toux [62]. Il a été montré que le sevrage tabagique est une mesure efficace pour l'amélioration de la toux [63]. Environ 50 % s'améliorent dans les 4 semaines et une franche diminution ou une disparition est observée chez 94 à 100 % des patients [64]. Dans une étude danoise de grande ampleur (2408 sujets fumeurs), le sevrage ou la diminution du tabac permettait une amélioration significative de la toux [65]. Il est à noter qu'une recrudescence de la toux peut être observée lors du sevrage tabagique [66,67]. L'utilisation temporaire de la e-cigarette pour éviter la reprise du tabac si la toux était très gênante est à discuter au cas par cas [68]. La e-cigarette peut également entraîner une toux.

Chez l'adulte, la durée moyenne de la toux, en cas de coqueluche, est de 42 jours (intervalle 27–66 jours) [69]. Pour cette raison, la coqueluche n'est pas une cause classique de toux chronique ([Tableau 4](#)).

Radiographie de thorax

La radiographie de thorax est considérée à l'échelle internationale comme un examen de première intention incontournable de la toux chronique [5,6]. Le niveau de preuve de son utilité dans la toux chronique est faible [19,70]. À ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact de la radiographie de thorax sur la prise en charge de la toux chronique. Compte tenu de sa facilité d'accès

et de la possibilité de dépister certaines pathologies respiratoires, il s'agit d'un examen potentiellement intéressant et simple dans la prise en charge de première intention de la toux chronique (*Tableau 4*). En cas d'anomalie de l'auscultation pulmonaire ou de signes d'alarme décrits plus haut, un scanner thoracique est à réaliser en première intention (cf. recommandation n° 28).

Gestion des étiologies fréquentes de la toux chronique

Asthme

La toux est présente dans la définition de la maladie asthmatische [71] et doit donc conduire à évoquer ce diagnostic au même titre que les autres symptômes respiratoires caractéristiques de la maladie (dyspnée, sibilants, oppression thoracique) si leur fluctuation dans le temps et en intensité, leur aggravation au cours de la nuit, à l'effort, à l'exposition professionnelle, à l'exposition aux allergènes, au froid ou en cas d'infection virale est suggérée par l'interrogatoire (*Tableau 4*). Devant une toux chronique, le diagnostic d'asthme est fréquent avec une prévalence chez les patients non fumeurs qui se situe entre 20–30 % [72]. Il est nécessaire d'évaluer la probabilité clinique d'asthme [73] tout en sachant que chez le sujet adulte la présence d'une toux isolée est atypique pour un asthme.

Même en présence de symptômes évocateurs d'asthme, la confirmation diagnostique nécessite la réalisation d'une spirométrie avant et après l'inhalation d'un β_2 -mimétique de courte durée d'action par le patient [74] (*Tableau 4*). Ces mesures permettent d'objectiver une obstruction des voies aériennes et d'en déterminer sa gravité et sa réversibilité. Une réversibilité significative correspond à une augmentation du VEMS ou de la CVF > 200 mL et $\geq 12\%$ par rapport à la mesure de base après l'inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action [74]. L'absence de réversibilité sur une EFR n'exclut pas le diagnostic d'asthme et sa présence ne l'affirme formellement que si les symptômes sont compatibles et que la réversibilité est complète. Un test à la méthacholine peut alors se discuter (voir ci-dessous).

La recherche d'une inflammation de type 2 des voies respiratoires par la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) pourrait permettre de prédire une réponse favorable aux corticostéroïdes inhalés (CSI), guider les explorations de 2^e intention ainsi que le traitement chez les patients avec des symptômes respiratoires chroniques [75–79] (*Tableau 4*). Elle peut s'avérer utile dans la prise en charge initiale des patients avec une toux chronique, comme démontré dans une étude française, où la proportion de patients avec FeNO ≥ 25 ppm qui ont répondu aux CSI était de 86 % [78]. D'autres études ont obtenu des résultats similaires avec des seuils de FeNO se situant entre 30 et 50 ppm [80–82], suggérant la nécessité de conduire des essais contrôlés pour évaluer des seuils optimaux de FeNO chez les patients tousseurs chroniques.

La corticothérapie inhalée a un effet démontré sur la toux chronique chez les patients asthmatiques [83]. Dans une population non sélectionnée de patients tousseurs chroniques, les effets semblent hétérogènes en fonction des études [45,84–86]. Dans une méta-analyse réalisée à partir de 9 études, la corticothérapie inhalée a un effet significatif, mais modeste sur la diminution de la sévérité de la toux

chez des patients tousseurs chroniques [87]. Un traitement de fond quotidien par corticothérapie inhalée d'au moins 4 semaines semble nécessaire.

Un effet modeste sur la toux a été retrouvé avec d'autres thérapeutiques telles que les béta2-mimétiques de longue durée d'action [88], les anticholinergiques [89] ou les anti-leucotriènes [90,91] (*Tableau 4*).

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

La toux constitue un des symptômes extraœsophagiens du RGO, en particulier, dans la Classification de Montréal [92]. Le lien est potentiellement bidirectionnel, le reflux pouvant être à l'origine de la toux (sensibilisation du réflexe de toux et/ou microaspiration), et la toux pouvant elle-même induire la survenue d'épisodes de reflux. Si les mécanismes physiopathologiques sont documentés, la stratégie à suivre pour établir la possible implication d'un RGO chez un patient suivi pour une toux chronique reste difficile. Ces dernières années, plusieurs recommandations ont été proposées par les sociétés savantes respiratoires internationales. Les propositions suivantes ont été établies à partir des données de la littérature, des recommandations et des travaux collaboratifs des 5 dernières années [6,93–98].

Dans le contexte d'une toux chronique, la présence d'une symptomatologie clinique de reflux (pyrosis, régurgitations) justifie un traitement anti-reflux adapté. L'indication d'une exploration endoscopique dans ce contexte doit alors suivre les recommandations spécifiques du reflux. La coexistence indépendante des 2 affections est possible. Cependant, dans le contexte d'une toux chronique avec symptomatologie de RGO, la durée du traitement du RGO doit être prolongée sur 8 semaines, le contrôle de la toux étant plus long à observer que pour les autres symptômes du RGO [99].

En dehors d'une symptomatologie clinique de reflux, le RGO ne doit pas être considéré comme une cause habituelle de la toux chronique. Cette position est en accord avec les revues Cochrane qui n'établissent pas de lien suffisamment net pour justifier un traitement par IPP dans les toux chroniques sans signe clinique de reflux [100,101] (*Tableau 4*). Cette position, renforcée par la surprescription des IPP et les potentiels risques en prise prolongée, est adoptée par la plupart des recommandations internationales sur la toux.

Le traitement médicamenteux du RGO peut s'associer au contrôle d'un éventuel surpoids et aux règles hygiénodietétiques dans le RGO (et notamment la surélévation de la tête de lit et le respect d'un intervalle de temps long (> 3 h) entre le repas et le décubitus) [102] (*Tableau 4*).

Rhinosinusite chronique

Les rhinosinusites chroniques (RSC) avec ou sans polypes sont définies par la présence d'au moins deux symptômes, l'obstruction nasale ou la rhinorrhée antérieure ou postérieure ± associées à une pesanteur faciale et/ou une réduction partielle ou totale de l'odorat depuis plus de 12 semaines [101]. Le jetage postérieur n'a pas de définition claire et manque d'explication physiologique et physiopathologique : il pourrait se définir comme une sensation d'écoulement derrière les fosses nasales dans le pharynx. Il peut être objectif comme dans la pathologie sphénoïdale chronique [103] ou subjectif et aspécifique en dehors de tout contexte pathologique. Il provoque un hemmage, effort de raclement de gorge comme pour dégager la voix et le larynx, comportement très différent d'un effort de

toux, mais parfois assimilé par les patients. Cette sémiologie très fréquente dans la population générale ne peut pas être interprétée sans une fibroscopie des voies aériennes supérieures depuis les cavités nasales jusqu'au larynx. Elle est peu spécifique et dans la grande majorité des cas elle est le reflet d'un jetage postérieur subjectif, c'est-à-dire, sans relation avec une explication physiopathologique. Le scanner dans ce cas a un rendement faible, car d'éventuelles opacités naso-sinusienne ne peuvent avoir de sens que si elles sont replacées dans leur contexte clinique et endoscopique. Il peut s'agir d'incidentalomes (opacité muqueuse endosinusienne non pathologique présente chez 50 % de sujets asymptomatiques de la population générale) [104] ou d'un contexte inflammatoire pathologique alors que les images à elles seules ne sont pas discriminantes. Dans le cadre nosologique des RSC, une toux concomitante s'inscrit le plus souvent dans une atteinte de la relation nez-bronches (polypose et asthme, sarcoïdose, granulomatose avec polyangéite (éosinophiliqne ou non éosinophiliqne...) parce que la physiopathologie s'exprime sur l'ensemble de l'arbre respiratoire. Dans le cadre de ces inflammations naso-sinusienne actives avec écoulement postérieur purulent, 89 % des patients se plaignent d'un jetage postérieur alors qu'il est objectif. Seulement 9 % des patients ont un jetage postérieur purulent et une toux associée alors qu'il n'y a pas d'étiologies bronchiques concomitantes [105].

Les pathologies rhinosinusienne à l'origine d'une toux chronique sont identifiées sous le vocable « syndrome de toux des voies aériennes supérieures » (STOVAS) [106]. Les lavages de nez au sérum physiologique ont démontré leur efficacité dans le STOVAS sur la réduction de la toux chronique dans des études à petits effectifs [107] (Tableau 4). La corticothérapie nasale a également démontré son efficacité sur la réduction de la toux chronique dans le STOVAS dans des études à petits effectifs [108,109]. En dehors de la rhinite allergique, l'efficacité des antihistaminiques n'a pas été formellement démontrée dans le STOVAS [110] (Tableau 4).

La toux étant un réflexe de protection des voies aériennes impliquant la zone pharyngo-laryngée, un examen minutieux anatomique et fonctionnel de cette région doit être effectué. L'examen structurel du pharynx et larynx doit éliminer une cause organique à la toux (tumeur, infection). L'examen fonctionnel et plus particulièrement laryngé et phoniatrice a pour but d'éliminer une cause motrice et/ou sensitive [111] ou fonctionnelle [112]. Cela nécessitera d'évaluer le pharyngo-larynx en naso-fibroscopie avec des consignes mettant en jeu les principales fonctions impliquées : respiration, déglutition, phonation, effort à glotte fermée, phonation, toux volontaire.

Il sera orienté par l'interrogatoire. Ainsi, le lien entre les troubles de la déglutition et toux étant bien établi [113], toute plainte ou pathologie associée évocatrice d'un possible trouble de la déglutition justifiera un test de la déglutition sous nasofibroscopie [114]. Au moindre doute, une évaluation phoniatrice spécialisée et/ou neurologique sera demandée.

Une étude attentive doit être réalisée sur les zones innervées par le nerf vague à la recherche d'une zone gâchette (p. ex., papillome pharyngo-laryngé, corps étranger auriculaire...), ce qui, lorsqu'on le trouve (bien que rare), permet une prise en charge aisée [115] (Tableau 4).

Quelle est l'exploration de 2^e intention dans la toux chronique ?

La liste des examens présentés ci-dessous n'est ni systématique ni exhaustive. Ces examens sont à réaliser en fonction du contexte. Ces examens sont présentés indépendamment les uns des autres sans suite hiérarchisée de prescription.

TDM thoracique

L'impact du scanner thoracique sur la prise en charge de la toux chronique a été peu étudié dans la littérature. Une étude rétrospective a évalué le scanner thoracique chez 59 patients tousseurs chroniques et a montré que des anomalies pertinentes pour expliquer la toux chronique étaient visualisées sur le scanner thoracique chez 36 % des patients [121]. Dans une autre étude, le scanner thoracique a trouvé des anomalies chez 59 % des patients tousseurs chroniques [122]. Dans une étude rétrospective récente réalisée chez 595 patients tousseurs chroniques avec examen physique et radiographie de thorax normaux, seuls 30 (5,0 %) patients ont subi des explorations ou des traitements sur les données du scanner [123]. De plus, le scanner thoracique avait un impact sur la prise en charge de la toux et l'amélioration de la toux chez seulement 3,0 % et 1,5 % des patients, respectivement (Tableau 6). Il n'est donc pas possible de formuler des recommandations sur l'intérêt du scanner thoracique dans la prise en charge de la toux chronique. Il semble impératif en cas de suspicion de pathologies respiratoires (symptômes respiratoires associés à la toux, anomalie auscultation pulmonaire, signes d'alarme évoquant une pathologie néoplasique). Son intérêt est moindre dans les autres cas.

Test à la méthacholine, pléthysmographie, mesure de la DLCO et test de challenge de la toux

Devant une toux chronique, un examen pléthysmographique peut compléter la réalisation de la spirométrie pour mesurer les volumes pulmonaires non mobilisables et ainsi objectiver une distension thoracique dans le cadre d'un trouble ventilatoire obstructif et statuer sur l'existence d'un trouble ventilatoire restrictif [124] (Tableau 6). La mesure de la DLCO et la mise en évidence d'une altération des échanges gazeux sont utiles au diagnostic de maladies respiratoires comme les pathologies interstitielles diffuses [74] (Tableau 6). Un test de provocation bronchique à la méthacholine peut aussi être proposé en contribuant au diagnostic d'asthme ou de toux équivalent d'asthme (spirométrie normale et probabilité intermédiaire) en cas d'hyperréactivité des voies aériennes, mais aussi suggérer d'autres maladies respiratoires (bronchite à éosinophiles non asthmatique ou BPCO) [125] (Tableau 6). Son rôle dans la prise en charge est difficile à évaluer, car les études sont anciennes [126]. Ces examens de la fonction respiratoire sont donc utiles en 2^e intention pour aider à la prise en charge des pathologies respiratoires dont la toux peut être l'un des symptômes.

Le test de provocation de la toux est une méthode spécifique d'exploration objective de la toux (Tableau 6). Le test implique la stimulation des fibres nerveuses afférentes innervant le larynx, la trachée et les bronches par

Tableau 6 Résumé des lignes directrices concernant l'investigation de deuxième intention de la toux chronique.

	<i>Guidelines</i>	Grade
Recommandation 28	Il est proposé par les experts de réaliser un scanner thoracique chez les patients présentant une toux chronique associée à une anomalie de l'auscultation pulmonaire ou des signes d'alarme évoquant une néoplasie Dans les autres cas, son utilité est à évaluer au cas par cas Dans un contexte de toux chronique réfractaire, si un scanner est décidé, Il est proposé par les experts de le réaliser en inspiration et expiration Une pléthysmographie et/ou une DLCO sont à réaliser en cas de pathologie respiratoire sous-jacente ou de suspicion de pathologie respiratoire sous-jacente	Accord professionnel
Recommandation 29		Accord professionnel
Recommandation 30	Il est suggéré par les experts de ne pas réaliser un test à la méthacholine systématiquement en cas de toux chronique même réfractaire. Ce test est à faire au cas par cas en fonction du contexte clinique et en l'absence de trouble ventilatoire obstructif	Accord professionnel
Recommandation 31	Quand cela est possible, Il est suggéré par les experts de réaliser un test de provocation de la toux pour le suivi des patients avec TOCRI	Accord professionnel
Recommandation 32	Il est suggéré par les experts de réaliser une bronchoscopie dans les cas de TOCRI en cas de forte suspicion de pathologie bronchopulmonaire notamment lorsque le scanner thoracique est abnormal ou lorsque l'endoscopie est nécessaire pour la prise en charge d'une pathologie pulmonaire En cas de TOCRI avec scanner thoracique normal et sans symptomatologie respiratoire associée, Il est suggéré par les experts de ne pas réaliser une endoscopie bronchique	Accord professionnel
Recommandation 33	Il est suggéré par les experts, lorsqu'une bronchoscopie est réalisée dans le cadre d'une TOCRI, de réaliser des prélèvements microbiologiques, cytologiques (lavage bronchique ou bronchiolo-alvéolaire) et histologiques (biopsies d'éperons étagées) (Accord professionnel) Il est suggéré par les experts de ne pas réaliser des biopsies distales transbronchiques	Accord professionnel
Recommandation 34	Dans les situations de toux chronique réfractaire ou inexplicable sans symptômes digestifs, la réalisation systématique d'une endoscopie digestive ne semble pas justifiée	Grade C
Recommandation 35	Dans les situations de toux chronique réfractaire ou inexplicable, une exploration fonctionnelle digestive (pHmétrie-impédancemétrie et/ou manométrie œsophagienne) sans traitement est à discuter surtout chez les patients avec symptômes digestifs et traitement anti-reflux inefficace	Grade C
Recommandation 36	Il n'est pas recommandé de faire une radiographie des sinus en cas de toux chronique	Grade A
Recommandation 37	Il est suggéré par les experts de ne pas réaliser un scanner des sinus en cas de toux chronique sans examen clinique ORL préalable dont une nasofibroscopie	Accord professionnel
Recommandation 38	Il est recommandé de réaliser une évaluation fonctionnelle laryngée phoniatrice, pouvant apporter des éléments d'orientation diagnostique (en particulier neurologique) ou thérapeutique (rééducative ou interventionnelle)	Grade C
Recommandation 39	Il est suggéré par les experts de réaliser une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie à la recherche d'un SAHOS dans les cas de TOCRI en cas de somnolence diurne excessive et/ou d'une présence de ronflements et/ou d'une obésité associés	Accord professionnel

l'inhalation des concentrations croissantes d'un agent tussigène. Le test permet l'observation d'une réponse qui consiste au déclenchement de 2 ou 5 toux et à la provocation d'une sensation de besoin à tousser [127,128].

Malheureusement, les réponses individuelles aux stimuli tussigènes ne constituent pas un marqueur du syndrome de toux par excès de sensibilité, car il existe une variabilité

considérable entre les patients. Cependant, en tant que groupe, les personnes présentant ce syndrome déclenchent une toux et une sensation de besoin à tousser à des concentrations significativement plus faibles par rapport aux sujets sains [129,130]. Une augmentation de la sensibilité tussigène chez ces patients a été démontrée pour une gamme de stimuli, notamment l'acide citrique, la

capsaïcine, l'adénosine triphosphate (ATP) et des solutions hyperosmotiques [131–135].

Compte tenu de la grande variabilité des réponses au test de provocation de la toux en utilisant un agent tussigène donné, des études récentes suggèrent qu'il existe probablement de multiples voies conduisant à l'excès de sensibilité [129,130] et l'utilisation d'une gamme d'agents tussigènes, dont chacun est agoniste d'un canal ionique spécifique, pourrait dans l'avenir servir à prédire la réponse au traitement spécifique chez les patients atteints de toux chronique réfractaire [136,137].

Endoscopie bronchique

La bronchoscopie souple n'est pas un examen de première intention pour l'exploration de la toux chronique, et sa place n'est pas clairement établie, faute d'études larges prospectives évaluant son impact. Dans les études rétrospectives, les rendements diagnostiques de la bronchoscopie souple lorsqu'elle est réalisée en seconde intention varient de 11 % à 41 % (en y associant des biopsies bronchiques étagées et un lavage bronchique) [153–155] (Tableau 6). Les diagnostics établis par l'endoscopie sont : infections/colonisations bactériennes et fongiques, bronchite à éosinophiles, trachéobronchomalacie (TBM), trachéobronchopathie ostéochondroplastique, tuberculose bronchique, amylose trachéobronchique.

Cet examen doit donc être proposé en présence d'une TOCRI avec forte suspicion de pathologie bronchopulmonaire, après un scanner thoracique (avec coupes expiratoires dans l'hypothèse d'une TBM) lorsque celui-ci est abnormal ou pour confirmer un diagnostic qu'il ne permet que de suspecter (Tableau 6).

Endoscopie gastrique, pHmétrie, manométrie

Devant une toux chronique réfractaire ou inexplicable sans symptômes digestifs, l'endoscopie a un rendement médiocre qui ne justifie pas son utilisation dans ce contexte [116,117] (Tableau 6). Dans un contexte de toux chronique réfractaire ou inexplicable avec symptômes digestifs, l'indication de l'endoscopie est basée sur la présence de symptômes digestifs. L'endoscopie permet :

- d'éarter des anomalies morpho-pariétales du tube digestif supérieur (œsophagite, diverticule notamment) ;
- de préciser les repères anatomiques (jonction œsogastrique) nécessaires à la réalisation des explorations fonctionnelles de l'œsophage.

Une endoscopie digestive haute est nécessaire pour écarter des anomalies morphologiques avant réalisation d'exploration fonctionnelle digestive.

En l'absence d'anomalie morphologique œsophagienne, les explorations fonctionnelles peuvent contribuer à préciser une contribution digestive à la toux chronique réfractaire ou inexplicable surtout en cas de symptômes digestifs associés [118]. La manométrie œsophagienne en haute résolution peut identifier d'éventuels troubles moteurs œsophagiens [119] (Tableau 6). La pH-impédancemétrie œsophagienne réalisée sans ou sous traitement anti-reflux à dose efficace permet la détection des reflux acides, non ou peu acides, voire gazeux, et la recherche de liens statistiquement significatifs entre la survenue de la toux et

des reflux (calcul de la probabilité d'association symptomatique) [118,120] (Tableau 6). Lorsqu'une démarche exploratoire est décidée à la recherche d'une toux chronique liée à un RGO, celle-ci doit faire appel à un centre gastroentérologique expert dans les explorations œsophagiennes.

Imagerie sinuse, nasofibroscopie

Le rapport technologique de l'HAS de 2008 ne retrouvait pas d'indications à la radiographie standard des sinus pour le bilan de sinusites aiguës de l'adulte et de l'enfant ni pour celui des céphalées chroniques [138]. Ces recommandations étaient corrélées avec celles de la Société de pathologie infectieuse de langue française sur l'antibiothérapie par voie générale en pratique courante pour les infections respiratoires hautes dans lesquelles l'imagerie n'est pas recommandée pour le diagnostic [139]. Dans une revue systématique internationale récente de la littérature, les radiographies standards ne sont plus indiquées dans la pathologie rhinosinusienne aiguë ou chronique [140].

L'examen de référence est le scanner des sinus (ou actuellement le cone beam). Cependant, la communauté internationale souligne qu'il n'est pas nécessaire pour le diagnostic des pathologies inflammatoires et infectieuses [140]. Le diagnostic est clinique et endoscopique (Tableau 6). Toutes les images scanographiques doivent être remises dans leur contexte clinique pour être interprétées. Ceci est d'autant plus important que le scanner n'a pas de pouvoir discriminant entre un œdème, de la rétention, des sécrétions, des formations muqueuses polypoïdes, de vrais polypes ou une lésion tissulaire débutante. D'autre part, il y a un retard à la normalisation radiologique des images de 4 à 6 semaines après un épisode aigu. Enfin, il existe des opacités naso-sinusiques chez 18 à 66 % de sujets sains sans contexte pathologique et symptomatique particulier [104] qui font partie des images « normales » des cavités naso-sinusiques et qui ne doivent pas être interprétées comme pathologiques. Le scanner du massif facial est indiqué lorsqu'on recherche un facteur de récidive d'épisodes aigus infectieux, qu'on suspecte une tumeur en raison du caractère unilatéral, lorsqu'on recherche une complication infectieuse ou tumorale, lorsqu'il existe des épisodes aigus de sinusites dites à risque de complication grave comme les localisations sphénoïdales, frontales et ethmoïdales, en cas de doute diagnostic ou en cas d'indication opératoire.

Dans la pathologie inflammatoire chronique naso-sinusienne, les Anglo-Saxons utilisent le score scanographique de Lund-Mackay : un score ≤ 2 n'a pas de valeur pathologique, un score ≥ 5 aurait une valeur prédictive positive d'un état pathologique réel [140]. Cependant, si ce score est bien corrélé avec l'endoscopie [141], il est faiblement corrélé avec la clinique [142,143]. Le scanner peut donc être remplacé par l'endoscopie dans la plus grande majorité des situations cliniques (Tableau 6).

Bilan phoniatrique spécialisé

L'exploration ORL doit être complétée par un bilan fonctionnel laryngologique spécialisé dès lors que la première étape étiologique est restée négative. Elle a pour but d'éliminer des étiologies plus rares et d'orienter la prise en charge symptomatique (Tableau 6).

Il comprendra une analyse du carrefour testant toutes les fonctions dans lesquelles sont impliquées le pharyngolarynx. Lors de la nasofibroscopie, il s'agira de tester la respiration (rapide± forcée), la déglutition sur la salive, mais aussi un aliment idéalement liquide et pâteux dont la couleur tranche avec les muqueuses, les efforts à glotte fermée (avec par exemple une tâche d'appui forcé paume contre paume). L'examen morphologique recherchera notamment des lésions de la commissure postérieure comme des laryngites, granulome voir des formes d'ulcère de Jackson [156]. Cette analyse pourra être complétée par la recherche du réflexe d'hyperadduction laryngée par l'approche de l'extrémité du fibroscope dans l'endolarynx.

L'observation d'une adduction paradoxale des cordes vocales à l'inspiration sera en faveur d'une dysfonction laryngée respiratoire fréquemment associée aux toux par hyperexcitabilité laryngée. Cet élément apportera des arguments pour une prise en charge rééducative orthophonique voire un traitement « interventionniste » comme les blocs sensitifs laryngés supérieurs [157], les injections de toxines botuliques ou des injections intracordales de comblement [158].

Un autre type d'anomalie sur une ou plusieurs fonctions (déglutition respiration phonation...) conduira à compléter l'enquête étiologique vers un avis neurologique. En effet, plusieurs pathologies neurologiques comprenant un syndrome extrapyramidal et/ou un syndrome cérébelleux et/ou un syndrome dysautonomique peuvent débuter plusieurs années avant le diagnostic par des dysfonctionnements du carrefour pharyngolaryngé [159–162].

Polygraphie ventilatoire

Les études portant sur les cohortes de patients avec toux chronique et syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) révèlent une coprévalence fréquente de ces deux entités avec jusqu'à 60 % des patients tousseurs chroniques qui présentent un index d'apnées hypopnées ≥ 5/heure et environ un tiers des patients avec un SAHOS qui ont une symptomatologie de toux chronique [144–148]. Une prédominance féminine et une association fréquente avec un RGO sont observées [145]. La prédominance nocturne de la toux n'est pas systématique [149]. L'inflammation des voies aériennes supérieures (VAS) et le RGO induits par le SAHOS pourraient représenter les mécanismes physiopathologiques reliant ces 2 entités [150,151]. Une efficacité du traitement du SAHOS par pression positive continue (PPC) a été retrouvée à la fois sur le RGO, la sensibilité à la toux et l'intensité de celle-ci y compris dans une étude randomisée contre placebo de PPC [145,149,152] (Tableau 6).

Quel est le traitement de la TOCRI (intervention pharmacologique et non pharmacologique) ?

Il n'existe aujourd'hui aucun médicament ayant une autorisation de mise sur le marché dans la toux chronique. Le sevrage tabagique reste crucial dans la prise en charge de la toux chronique. Toute intervention permettant d'obtenir un sevrage est recommandée. Le handicap de la toux chronique nécessite pourtant de discuter certains traitements

pour lesquels il existe des preuves scientifiques de leur utilité dans cette indication. Une méta-analyse réalisée en 2018 confirme l'efficacité de traitements neuromodulateurs dans la toux chronique [163] (Tableau 7). En cas d'utilisation d'un traitement neuromodulateur, la discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable. La combinaison de plusieurs neuromodulateurs ou la comparaison des neuromodulateurs entre eux n'a jamais été étudiée. Pour cette raison, il n'est pas possible de présenter une hiérarchisation de ces traitements.

Neuromodulateurs

Amitriptyline

L'amitriptyline est un inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine qui appartient à la classe des antidépresseurs. Deux études randomisées ont été publiées sur l'effet de l'amitriptyline sur la toux chronique. Dans une étude réalisée sur 28 patients, l'amitriptyline 10 mg au coucher a été comparée à l'association codéine/guaifenesin. Comparativement au bras contrôle, l'amitriptyline était significativement associée à une réponse supérieure à 50 % [164] (Tableau 7). Dans une autre étude randomisée contre placebo chez 18 patients présentant une neuropathie chronique pharyngo-laryngée, une amélioration subjective était observée chez 67 % des patients avec l'amitriptyline et 44 % des patients sous placebo. La différence n'était pas significative en raison d'un manque de puissance.

Prégabaline/gabapentine

La prégabaline et la gabapentine sont des analogues de l'acide gamma-aminobutyrique et sont classées parmi les antiépileptiques. Deux études randomisées ont été réalisées avec ces médicaments dans la toux chronique. Dans une étude réalisée chez 62 patients tousseurs chroniques réfractaires, la gabapentine administrée progressivement jusqu'à une dose de 1800 mg/j améliorait significativement le score LCQ et la fréquence de la toux comparativement au placebo [165] (Tableau 7). De manière intéressante, le traitement n'avait aucun effet sur la sensibilité des récepteurs à la toux suggérant un effet central. Dans une autre étude, une rééducation orthophonique était comparée à une association prégabaline/rééducation orthophonique chez 40 patients tousseurs chroniques réfractaires [166] (Tableau 7). La sévérité de la toux, la fréquence de la toux et la qualité de vie liée à la toux se sont améliorées dans les deux groupes. Le degré d'amélioration du score LCQ et de l'EVA de la toux était plus important avec le traitement combiné qu'avec la rééducation orthophonique seule. Il n'y avait pas de différence significative dans l'amélioration de la fréquence de la toux entre les groupes.

Morphine

Une seule étude randomisée contrôlée a évalué l'effet de la morphine faible dose chez 27 patients présentant une toux chronique [167]. Comparativement au placebo, le sulfate de morphine à 10 mg 2 fois par jour sous forme à libération prolongée entraînait une amélioration significative du score LCQ (Tableau 7). La durée de l'étude était de 4 semaines. Les effets au long cours d'un traitement morphinique exposent à une dépendance et à des effets secondaires pour lesquels aucune donnée n'est disponible dans la toux chronique.

Tableau 7 Résumé des lignes directrices concernant le traitement de la toux chronique réfractaire ou inexplicable.

	Guidelines	Grade
Recommandation 40	Il est recommandé d'utiliser un traitement neuromodulateur en cas de toux chronique réfractaire ou inexplicable La prescription d'un tel traitement au long cours doit se discuter après évaluation de la balance-bénéfice/risque	Grade B Accord professionnel
Recommandation 41	Il est suggéré par les experts d'utiliser la dose efficace la plus faible de neuromodulateur en cas de toux chronique réfractaire ou inexplicable	Accord professionnel
Recommandation 42	Il est recommandé d'utiliser l'amitriptyline en cas de toux chronique inexplicable ou réfractaire La prescription d'un tel traitement au long cours doit se discuter après évaluation de la balance-bénéfice/risque	Grade C Accord professionnel
Recommandation 43	Il est recommandé d'utiliser la pregabaline ou la gabapentine en cas de toux chronique inexplicable ou réfractaire La prescription d'un tel traitement au long cours doit se discuter après évaluation de la balance-bénéfice/risque	Grade B Accord professionnel
Recommandation 44	Il est recommandé d'utiliser la morphine faible dose (5 à 10 mg/j de sulfate de morphine 2 fois par jour) en cas de toux chronique réfractaire ou inexplicable La prescription d'un tel traitement au long cours doit se discuter après évaluation de la balance-bénéfice/risque	Grade b Accord professionnel
Recommandation 45	Il n'est pas recommandé d'utiliser l'azithromycine en cas de toux chronique inexplicable ou réfractaire	Grade B
Recommandation 46	Il est suggéré par les experts de proposer aux patients tousseurs chroniques d'utiliser ponctuellement des composés à base de menthol pour contrôler la toux ponctuellement	Accord professionnel
Recommandation 47	Chez les patients tousseurs chroniques, il est suggéré par les experts de ne pas utiliser la codéine ou les antitussifs habituellement prescrits dans la toux aiguë	Accord professionnel
Recommandation 48	Une prise en charge orthophonique fonctionnelle spécialisée dans le domaine est recommandée en cas de TOCRI	Grade B
Recommandation 49	Il est suggéré par les experts de suivre dans le temps les patients, en raison des risques de rechute liés à la difficulté de maintenir les adaptations et techniques requises par la prise en charge fonctionnelle	Accord professionnel
Recommandation 50	Il est recommandé de proposer un programme de kinésithérapie avec rééducation ventilatoire aux patients présentant une toux chronique réfractaire à raison de 4 séances sur un ou deux mois	Grade B
Recommandation 51	Il est recommandé de proposer un programme global orthophonie et/ou kinésithérapie aux patients présentant une toux chronique réfractaire ou inexplicable	Grade B
Recommandation 52	Il est recommandé de proposer une kinésithérapie de drainage bronchique en cas de toux chronique productive chez des patients présentant une dilatation des bronches	Grade A
Recommandation 53	La méditation pleine conscience est une technique qui peut être proposée aux patients tousseurs chroniques	Grade B
Recommandation 54	Il est suggéré par les experts d'utiliser le terme syndrome de somatisation de la toux à la place du terme toux psychogène	Accord professionnel
Recommandation 55	Il n'est pas recommandé de diagnostiquer un syndrome de somatisation de la toux sur le seul fait que le patient ne tousse pas la nuit	Grade C
Recommandation 56	Il est recommandé (dès que ces traitements seront disponibles) de proposer des antagonistes des récepteurs de P2X3 pour le traitement de la toux chronique réfractaire ou inexplicable	Grade A

Antibiotique

Azithromycine

L'effet de l'azithromycine au long cours sur la toux chronique a été évalué dans une étude randomisée contrôlée [168]. Une amélioration cliniquement pertinente du score LCQ était observée avec l'azithromycine (changement moyen, 2,4 ; IC à 95 %, 0,5 à 4,2), mais pas avec le placebo (changement moyen, 0,7 ; IC à 95 %, -0,6 à 1,9), mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative (Tableau 7). Une méta-analyse n'a pas retrouvé d'amélioration de la toux avec l'azithromycine, mais cette méta-analyse incluait des études portant sur des pathologies variées comme l'asthme, la BPCO ou la toux chronique [169].

Autres

Il a été montré que le menthol augmente le seuil de réflexe de toux et pourrait diminuer la toux [170] via son action sur les récepteurs TRPM8 [171] (Tableau 7).

Les études portant sur la codéine sont anciennes et contradictoires [172]. Les données de la littérature ne permettent pas de recommander son utilisation dans la toux chronique. Le niveau de preuve concernant les autres antitussifs est également trop faible pour recommander leur utilisation dans la toux [173] (Tableau 7).

Orthophonie

En cas de TOCRI, des approches fonctionnelles également peuvent être proposées [174,175].

Ce type de prise en charge, menée majoritairement par des orthophonistes, a été décrite en quatre étapes par des équipes australiennes [176], avec pour objectifs la suppression de la toux, la réduction de la sensibilité aux facteurs déclenchant la toux et l'élévation du seuil de sensibilité laryngée (programme SPEICH-C). Cette prise en charge s'appuie sur les concepts cognitifs de l'apprentissage moteur et de la plasticité comportementale, d'une part, et permet au patient l'apprentissage de stratégies métacognitives, d'autre part.

Le bilan initial doit s'appuyer sur une évaluation des déficits morphologiques et analytiques oropharyngés, de la dynamique fonctionnelle pharyngo-laryngée, mais surtout sur un entretien avec le patient permettant de cibler le contexte de survenue de la toux, sa perception en termes de limitations fonctionnelles et son ressenti et les restrictions psychosociales perçues, qui constitueront des objectifs de prise en charge à part entière (Annexe).

Cette prise en charge est reconnue comme efficace quand elle est bien ciblée, c'est-à-dire, en l'absence d'une pathologie autre que fonctionnelle à l'origine de la TOCRI, avec une efficacité de 88 % contre 14 % dans un groupe contrôle [175] (Tableau 7). Différentes orientations spécifiques de prise en charge rééducative fonctionnelle peuvent être proposées en complément. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un champ en plein développement et des études préliminaires ont montré une efficacité en termes de diminution de l'intensité et de la fréquence de la toux chronique. Les manipulations laryngées peuvent également être proposées par des professionnels formés afin de réduire les tensions pharyngo-laryngées et optimiser les capacités

proprioceptives des patients leur permettant une meilleure appropriation des techniques.

Enfin, des prises en charge ciblant les autres fonctions du carrefour pharyngo-laryngé sont parfois nécessaires, comme les prises en charge vocales ou de déglutition.

Dans tous les cas, les difficultés à maintenir dans le temps, les adaptations nécessaires requièrent de suivre les patients régulièrement, même après l'arrêt de la prise en charge [177] (Tableau 7). Ce suivi est le plus souvent rapproché puis de plus en plus éloigné une fois que les adaptations sont inscrites dans le quotidien des patients.

Kinésithérapie

En parallèle aux traitements médicamenteux, une prise en charge non pharmacologique et notamment la kinésithérapie peut être envisagée. Le facteur déclenchant de la toux va guider le choix thérapeutique comme pour les traitements pharmacologiques. La kinésithérapie va principalement intervenir en favorisant l'arrêt de la toux par des manœuvres physiologiques (lèvres pincées) et par des techniques engendrant l'élimination des sécrétions. L'effet pourrait venir d'une réduction de la sensibilité du reflex de toux en plus de l'élimination du facteur déclenchant.

La toux, lorsqu'elle est associée à un encombrement bronchique comme c'est le cas dans les bronchiectasies et la mucoviscidose notamment, est diminuée tout comme son impact dans la vie de tous les jours lorsque des techniques de désencombrement sont mises en place.

Des techniques globales ont également été proposées, à la frontière de la kinésithérapie et de l'orthophonie. Une des rares études sur le sujet a pu montrer que deux sessions incluant de la kinésithérapie et de l'orthophonie entraînaient à 2 mois une amélioration significative de toux chez des patients ayant une toux réfractaire [178] (Tableau 7). L'amélioration du LCQ était supérieure à 1,3 (amélioration des 3 domaines) avec un gain supérieur comparativement à des traitements pharmacologiques. Le sommeil était également amélioré tout comme la fréquence de la toux [178]. Ces séances de kinésithérapie et d'orthophonie consistaient à la suppression volontaire de la toux, des techniques distractrices ou substitutives à la toux et un réentraînement respiratoire à l'instar de ce qui se fait dans la dysfonction ventilatoire. De plus, des conseils étaient donnés pour détecter les facteurs déclencheurs tels que le froid, le tabagisme, l'exercice physique, parler, rire, les odeurs.

Le bénéfice sur la fréquence de la toux et son impact sur la qualité de vie d'un programme similaire ont été confirmés dans deux essais randomisés contrôlés [175,179]. Après 4 sessions réparties sur un [179] et deux mois [175] respectivement, le bénéfice était supérieur au groupe contrôle, tant pour la sévérité de la toux que pour la fréquence et l'impact (Tableau 7). Ce bénéfice persistait à 3 mois pour la fréquence de la toux, mais pas pour son impact [179].

Autres thérapies non pharmacologiques

Il semble difficile de répertorier l'ensemble des interventions non pharmacologiques. Une étude contrôlée a analysé l'effet de la méditation pleine conscience sur la toux [180]. La méditation pleine conscience consiste à porter attention au moment présent de façon volontaire et sans jugement. Des exercices centrés sur la respiration ou la position du

corps sont réalisés dans le cadre de la méditation pleine conscience. Cette technique permet de diminuer le réflexe de toux chez des volontaires sains et des patients tousseurs chroniques [180] (Tableau 7).

La sophrologie est également une technique utilisée par les centres de la toux, mais les données scientifiques manquent.

Prise en charge du syndrome de somatisation de la toux (toux psychogène)

Afin d'être en accord avec la classification *Somatic Symptom Disorder* [181], la littérature anglosaxonne a remplacé le terme toux psychogène par syndrome de somatisation de la toux (SST) [182]. Nous pensons que cette terminologie devrait être adoptée en France, car cela reflète mieux le mécanisme de la toux ayant une origine psychogène (Tableau 7).

Historiquement, le SST est présenté comme une toux aboyante ou klaxonnante qui n'intervient pas la nuit ou qui disparaît lors d'activité nécessitant une concentration [183]. Toute la difficulté vient du fait que ces caractéristiques ne sont pas spécifiques du SST. Dans une méta-analyse sur le SST, la toux aboyante ou klaxonnante n'était présente que dans 8 des 18 études retenues pour l'analyse, et la toux en dehors du sommeil que dans 3 des 18 études [184]. Sur un plan pratique, la trachéobronchomalacie ou les dilatations des bronches sont associées avec des toux aboyantes ou klaxonnantes. De plus, la toux par excès de sensibilité, comme indiqué dans le paragraphe « prise en charge des facteurs favorisants », est le plus souvent associée à une toux qui n'intervient pas la nuit, car les récepteurs à la toux qui dysfonctionnent dans cette entité ne sont pas stimulés la nuit. Un contexte d'anxiété ou de dépression ne constitue pas non plus un argument permettant d'orienter vers un SST. En effet, la toux chronique réfractaire est associée à une forte prévalence d'anxiété ou de dépression [185].

Le diagnostic de SST est alors complexe en pratique. La Société américaine de pneumologie (American College of Chest Physicians) recommande d'utiliser les critères de la DSM-5, mais ces critères ne sont pas spécifiques et sont difficiles à utiliser en pratique. Dans les situations où la toux s'intègre dans un syndrome plus global de somatisation, la toux peut alors être rattachée à un SST. En dehors de cette situation, il est préférable de proposer une prise en charge globale de la toux chronique en y intégrant des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques.

Quelle est la perspective des molécules en développement ?

De nouvelles cibles pharmacologiques ont été évaluées lors d'études précliniques et cliniques conduites au cours de la dernière décennie. Alors que certaines n'ont pas réussi à faire la preuve de leur intérêt (canaux *transient receptor potential* (TRP) A1 et V1, récepteurs nicotiniques α_7) [186], les études portant sur les récepteurs purinergiques P2X3 ont donné des résultats concluants. Les récepteurs P2X3 sont des canaux ioniques ligands-dépendants perméables aux cations (Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , K^+ ...) et dont l'ouverture est déclenchée par l'ATP. Les récepteurs homotrimériques P2X3 sont exprimés dans les nerfs sensoriels périphériques et le noyau du

tractus solitaire et pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la toux chronique. Ils ont une forte homologie structurale avec les récepteurs hétérotrimériques P2X2/3, exprimés eux aussi dans les neurones sensoriels et jouant un rôle dans la perception gustative. Plusieurs antagonistes des récepteurs P2X3 sont actuellement en développement clinique. Leur dénomination commune internationale s'achève par le suffixe – pixant et il s'agit du gefapixant, de l'eliapixant, du sivopixant ainsi que des molécules BLU-5937 et BAY1902607. Deux études de phase III chez un total de 2044 patients ont confirmé l'efficacité du gefapixant à la plus forte des deux doses évaluées (45 mg \times 2), avec une diminution de la fréquence de la toux de 18,6 % (IC 95 % [9,2–27,1]) par rapport au placebo à la 12^e semaine de traitement [187] (Tableau 7). Cet effet s'accompagnait d'une amélioration cliniquement significative du score de qualité de vie (amélioration du score LCQ supérieure à 1,3 chez plus de 70 % des patients) et de la sévérité de la toux évaluée par une échelle visuelle analogique (amélioration supérieure à 30 mm chez 42,8 % [12^e semaine] et 50,6 % [24^e semaine] des patients) [188]. La tolérance des molécules de cette classe pharmacologique est globalement bonne. Les principaux effets indésirables relevés étaient une altération de la perception gustative (dysgueusie, hypogueusie, agueusie) en raison de la sélectivité relative des différentes molécules et de leur blocage concomitant des récepteurs P2X3 et P2X2/3.

Conclusion

Les recommandations actuelles proposent de mettre à jour les définitions de la toux et introduisent le concept de toux chronique réfractaire ou inexplicable (TOCRI). Ce concept est majeur pour les patients afin d'obtenir une reconnaissance de leur pathologie à la fois pour eux-mêmes, mais également pour améliorer leur prise en charge. La prise en charge de la toux chronique est par essence multidisciplinaire. En l'absence de cette multidisciplinarité, la prise en charge est vouée à l'échec. Les interventions non pharmacologiques prennent une place majeure dans le traitement des patients et leur utilisation est cruciale. La toux chronique est actuellement en pleine mutation avec l'arrivée imminente de nouveaux traitements. Leur manipulation devra se faire en respectant une prise en charge rigoureuse et en évitant le mésusage dommageable pour les patients et la société.

Déclarations des liens d'intérêts

L.G. a été investigator dans des essais cliniques pour Bayer, Merck, AstraZeneca, GSK et Novartis, et fait état de subventions ou d'honoraires de consultant de Bayer, Merck, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis et Sanofi-Regeneron qui ne sont pas liés au travail soumis. S.G.D.L. déclare une subvention d'AstraZeneca et des honoraires de consultant de MSD. S.C. déclare des honoraires de consultant de MSD et Olympus. W.T. déclare des honoraires de consultant de la part d'AstraZeneca et un soutien non financier de la part d'ASTEN. N.G. déclare un soutien non financier de PulmonX, Roche, BMS, MSD, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Novatech et

des honoraires de consultant de PulmonX, Roche, BMS, MSD, Astra Zeneca, Novartis. Les autres co-auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts. M.P. déclare des honoraires de consultant de la part de Doctolib et AMGEN et un soutien non financier de la part d'AMGEN.

Remerciements

Nous remercions la Société de pneumologie de langue française (SPLF), la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL), la Société française de phoniatrice et de laryngologie (SFPL), la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) pour leur soutien dans ces recommandations.

Nous remercions également le groupe de relecture indépendant : Olivier Cantal, Guillaume de Bonnecaze, Roger Escamilla, François Kermich, Mathieu Larousse, Christophe Leroyer, Franck Marmouset, Laurent Portel, Nicolas Roche, Philippe Schultz, et Franck Zerbib.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2023.03.001>.

Références

- [1] Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S–81S.
- [2] Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract* 2002;51:31–6.
- [3] Boujaoude ZC, Pratter MR. Clinical approach to acute cough. *Lung* 2010;188 Suppl. 1:S41–6.
- [4] Vernon M, Leidy NK, Nacson A, et al. Measuring cough severity: perspectives from the literature and from patients with chronic cough. *Cough* 2009;5:5.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:1479–81.
- [8] Ford AC, Forman D, Moayyedi P, et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006;61:975–9.
- [9] Desalu OO, Salami AK, Fawibe AE. Prevalence of cough among adults in an urban community in Nigeria. *West Afr J Med* 2011;30:337–41.
- [10] Fujimura M. Frequency of persistent cough and trends in seeking medical care and treatment — results of an Internet survey. *Allergol Int* 2012;61:573–81.
- [11] Guilleminault L, Martin A, Fonseca E, et al. Prévalence de la toux chronique ressentie et diagnostiquée chez l'adulte en France. *Rev Mal Respir Actual* 2021;13:16–7.
- [12] Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640–7.
- [13] Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989;95:723–8.
- [14] Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995;108:991–7.
- [15] Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997–1003.
- [16] French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657–61.
- [17] Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, et al. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study. *Chest* 2006;130:362–70.
- [18] O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, et al. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:374–80.
- [19] McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738–43.
- [20] Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406–10.
- [21] Birring SS, Passant C, Patel RB, et al. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;23:199–201.
- [22] Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, et al. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:565–70.
- [23] Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25:235–43.
- [24] Fujimura M, Abo M, Ogawa H, et al. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan. *Respirology* 2005;10:201–7.
- [25] Shirahata K, Fujimoto K, Arioka H, et al. Prevalence and clinical features of cough variant asthma in a general internal medicine outpatient clinic in Japan. *Respirology* 2005;10:354–8.
- [26] Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27–44.
- [27] Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:619–36.
- [28] Millqvist E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:263–6.
- [29] Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014;6:S699.
- [30] Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014;44:1149–55.
- [31] Vernon M, Leidy NK, Nacson A, et al. Measuring cough severity: perspectives from the literature and from patients with chronic cough. *Cough* 2009;5:5.

- [32] Man WD, Kyroussis D, Fleming TA, et al. Cough gastric pressure and maximum expiratory mouth pressure in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:714–7.
- [33] Young EC, Smith JA. Quality of life in patients with chronic cough. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:49–55.
- [34] Dicpinigaitis PV. Prevalence of stress urinary incontinence in women presenting for evaluation of chronic cough. *ERJ Open Res* 2021;7 [00012–2021].
- [35] Won HK, Lee JH, An J, et al. Impact of chronic cough on health-related quality of life in the korean adult general population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2016. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:964–79.
- [36] Kuzniar TJ, Morgenthaler TI, Afessa B, et al. Chronic cough from the patient's perspective. Paper presented at: Mayo Clinic Proceedings; 2007.
- [37] Dicpinigaitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest* 2006;130:1839–43.
- [38] McGarvey LP, Carton C, Gamble LA, et al. Prevalence of psychomorbidity among patients with chronic cough. *Cough* 2006;2:4.
- [39] Birring SS, Fleming T, Matos S, et al. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *Eur Respir J* 2008;31:1013–8.
- [40] Smith J. Monitoring chronic cough: current and future techniques. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:673–83.
- [41] Smith JA, Kitt MM, Morice AH, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:775–85.
- [42] Decalmer SC, Webster D, Kelsall AA, et al. Chronic cough: How do cough reflex sensitivity and subjective assessments correlate with objective cough counts during ambulatory monitoring? *Thorax* 2007;62:329–34.
- [43] Barnabè R, Berni F, Clinì V, et al. The efficacy and safety of mogusine in comparison with codeine phosphate in patients with chronic cough. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:93–7.
- [44] Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:1045–9.
- [45] Ribeiro M, Pereira CA, Nery LE, et al. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: a randomized placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:61–8.
- [46] Schmit KM, Coeytaux RR, Goode AP, et al. Evaluating cough assessment tools: a systematic review. *Chest* 2013;144:1819–26.
- [47] Lee KK, Matos S, Evans DH, et al. A longitudinal assessment of acute cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:991–7.
- [48] Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58:339–43.
- [49] Raj AA, Pavord DI, Birring SS. Clinical cough IV: What is the minimal important difference for the Leicester Cough Questionnaire? *Handb Exp Pharmacol* 2009;311–20, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-79842-2_16.
- [50] Birring S, Muccino D, Bacci ED, et al. Defining minimal clinically important differences (MCID) on the Leicester Cough Questionnaire (LCQ): analyses of a phase 2 randomized controlled trial in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:AB52.
- [51] Brouquières D, Escamilla R, Woisard V, et al. Le Leicester Cough Questionnaire reste valide dans l'évaluation de la toux chronique de l'adulte en France. Étude chez 106 patients. *Rev Mal Respir* 2013;30:A3.
- [52] Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford university press; 2011.
- [53] De la SFORL R. Recommandation pour la pratique clinique « la toux chronique chez l'adulte ». *Fr ORL* 2006;90:171.
- [54] Brugts JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 2014;176:718–23.
- [55] Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:111–4.
- [56] Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens* 2015;37:563–8.
- [57] Humbert X, Alexandre J, Sassier M, et al. Long delay to onset of ACE inhibitors-induced cough: Reason of difficult diagnosis in primary care? *Eur J Intern Med* 2017;37:e50–1.
- [58] Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:169S–73S.
- [59] Yeo WW, Chadwick IG, Kraskiewicz M, et al. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:423–9.
- [60] Dicpinigaitis P, Satia I, Ferguson N. Falsey accused? Insufficient evidence to conclude that sitagliptin is a cause of chronic cough. *Lung* 2020;198:271–3.
- [61] Zemp E, Elsasser S, Schindler C, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPAL-DIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1257–66.
- [62] Simoni M, Baldacci S, Puntoni R, et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med* 2007;101:531–8.
- [63] Sumner H, Woodcock A, Kolsum U, et al. Predictors of objective cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:943–9.
- [64] Cummings KM, Giovino G, Jaén CR, et al. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addict Behav* 1985;10:373–81.
- [65] Pisinger C, Godtfredsen NS, Jørgensen T. Smoking reduction and cessation reduce chronic cough in a general population: the Inter99 study. *Clin Respir J* 2008;2:41–6.
- [66] Sitkauskienė B, Stravinskaitė K, Sakalauskas R, et al. Changes in cough reflex sensitivity after cessation and resumption of cigarette smoking. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:240–3.
- [67] Dicpinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003;123:685–8.
- [68] Dicpinigaitis PV, Lee Chang A, Dicpinigaitis AJ, et al. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest* 2016;149:161–5.
- [69] Strelbel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. *J Infect Dis* 2001;183:1353–9.
- [70] Barnes TW, Afessa B, Swanson KL, et al. The clinical utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of chronic cough. *Chest* 2004;126:268–72.
- [71] 2020 ; <https://ginasthma.org/>.
- [72] Diver S, Russell RJ, Brightling CE. Cough and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1740–7.
- [73] Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiart I, et al. [Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society

- of Pulmonology and Allergology. Long version]. *Rev Mal Respir* 2021;38:1048–83.
- [74] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- [75] Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respir Med* 2013;107:943–52.
- [76] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163–73.
- [77] Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:29–39.
- [78] Lamont T, Didier A, Brouquière D, et al. Exhaled nitric oxide in chronic cough: a good tool in a multi-step approach. *Respir Med Res* 2019;76:4–9.
- [79] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453–9.
- [80] Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1350–5.
- [81] Hsu JY, Wang CY, Cheng YW, et al. Optimal value of fractional exhaled nitric oxide in inhaled corticosteroid treatment for patients with chronic cough of unknown cause. *J Chin Med Assoc* 2013;76:15–9.
- [82] Watanabe K, Shinkai M, Shinoda M, et al. Measurement of eNO with portable analyser might improve the management of persistent cough at primary care practice in Japan. *Clin Respir J* 2016;10:380–8.
- [83] Tagaya E, Kondo M, Kirishi S, et al. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma. *J Asthma* 2015;52:512–8.
- [84] Ponsonen BP, Hop WC, Vermue NA, et al. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25:147–52.
- [85] Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063–70.
- [86] Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999;6:323–30.
- [87] Lee SE, Lee JH, Kim HJ, et al. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:856–70.
- [88] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56.
- [89] Fukumitsu K, Kanemitsu Y, Asano T, et al. Tiotropium attenuates refractory cough and capsaicin cough reflex sensitivity in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6 [1613-20.e1612].
- [90] Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:232–6.
- [91] Kita T, Fujimura M, Ogawa H, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol Int* 2010;59:185–92.
- [92] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20 [quiz 1943].
- [93] Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;150:1341–60.
- [94] Song DJ, Song WJ, Kwon JW, et al. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591–613.
- [95] Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med* 2020;170:105939.
- [96] Mukae H, Kaneko T, Obase Y, et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition). *Respir Investig* 2021;59:270–90.
- [97] Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14075.
- [98] Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351–62.
- [99] Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, et al. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143:605–12.
- [100] Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004823, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004823.pub3>.
- [101] Kikuchi S, Imai H, Tani Y, et al. Proton pump inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8: Cd013113.
- [102] Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1078–82.
- [103] Yoon YH, Xu J, Park SK, et al. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996–2015). *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:1070–5.
- [104] de Gabory L, Catherine JH, Molinier-Blossier S, et al. French Otorhinolaryngology Society (SFORL) good practice guidelines for dental implant surgery close to the maxillary sinus. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020;137:53–8.
- [105] O'Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology* 2006;44:270–3.
- [106] 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;129:63S–71S.
- [107] Lin L, Chen Z, Cao Y, et al. Normal saline solution nasal-pharyngeal irrigation improves chronic cough associated with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:96–104.
- [108] Macedo P, Saleh H, Torrejo A, et al. Postnasal drip and chronic cough: an open interventional study. *Respir Med* 2009;103:1700–5.
- [109] Gawchik S, Goldstein S, Prentner B, et al. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:416–21.
- [110] LaForce C, Dockhorn RJ, Prentner BM, et al. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astellin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:181–8.
- [111] Murry T, Branski RC, Yu K, et al. Laryngeal sensory deficits in patients with chronic cough and paradoxical vocal fold movement disorder. *Laryngoscope* 2010;120:1576–81.

- [112] Milgrom H, Corsello P, Freedman M, et al. Differential diagnosis and management of chronic cough. *Compr Ther* 1990;16:46–53.
- [113] Drozdz DR, Costa CC, Jesus PR, et al. Pharyngeal swallowing phase and chronic cough. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012;16:502–8.
- [114] Jamróz B, Pabian M, Chmielewska J, et al. Evaluation of dysphagia among patients with chronic cough. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny* 2018;7:1–7.
- [115] Zhou C, Hu T, Fu J, et al. Ultrasound-guided superior laryngeal nerve block can reduce coughing scores, decrease the incidence of hypoxemia, and shorten examination times during bronchoscopy: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2020;63:109759.
- [116] Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754–62.
- [117] Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose, and throat symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1419–26.
- [118] Li X, Lin S, Wang Z, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: a possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13707.
- [119] Bennett MC, Patel A, Sainani N, et al. Chronic cough is associated with long breaks in esophageal peristaltic integrity on high-resolution manometry. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:387–94.
- [120] Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, et al. Ambulatory pH-impedance-pressure monitoring as a diagnostic tool for the reflux-cough syndrome. *Dis Esophagus* 2018;31:1–7.
- [121] Truba O, Rybka A, Klimowicz K, et al. Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough? *Adv Respir Med* 2018;86, <http://dx.doi.org/10.5603/ARM.2018.0018>.
- [122] McGarvey LP, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract* 1998;52:158–61.
- [123] Descazeaux M, Brouquières D, Didier A, et al. Impact of chest computed tomography scan on the management of patients with chronic cough. *ERJ Open Res* 2021;7 [00222–2021].
- [124] Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70–88.
- [125] Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
- [126] Corrao WM. Methacholine challenge in the evaluation of chronic cough. *Allergy Proc* 1989;10:313–5.
- [127] Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;29:1256–76.
- [128] Mai Y, Fang L, Zhong S, et al. Methods for assessing cough sensitivity. *J Thorac Dis* 2020;12:5224–37.
- [129] Farrell MJ, Mazzone SB. Are neural pathways processing airway inputs sensitized in patients with cough hypersensitivity? *Pulm Pharmacol Ther* 2019;57:101806.
- [130] 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.
- [131] Birring SS, Matos S, Patel RB, et al. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir Med* 2006;100:1105–9.
- [132] Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992;5:296–300.
- [133] Fowles HE, Rowland T, Wright C, et al. ATP and cough reflex hypersensitivity: a confusion of goals? *Eur Respir J* 2017;50:1700802.
- [134] Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:961–4.
- [135] Koskela HO, Nurmi HM, Purokivi MK. Cough-provocation tests with hypertonic aerosols. *ERJ Open Res* 2020;6 [00338–2019].
- [136] Morice AH, Kitt MM, Ford AP, et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2019;54:1900439.
- [137] Long L, Yao H, Tian J, et al. Heterogeneity of cough hypersensitivity mediated by TRPV1 and TRPA1 in patients with chronic refractory cough. *Respir Res* 2019;20:112.
- [138] 2008 ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/rapport_radiographie_crane_2008-06-30_11-52-59_159.pdf.
- [139] Santé AFdSSDpD. Recommandations de Bonne Pratique-Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes [Recommendations for good practice-Antimicrobials by general route in current practice in upper respiratory tract infections]; 2011. Disponible sur : www.afssaps.fr (page consultée le 23/02/2018).
- [140] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58:1–464.
- [141] Kim DH, Seo Y, Kim KM, et al. Usefulness of nasal endoscopy for diagnosing patients with chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34:306–14.
- [142] Rathor A, Bhattacharjee A. Clinical-radiological correlation and role of computed tomography staging in chronic rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2017;3:169–75.
- [143] Racette SD, Wijewickrama RC, Jayaprakash V, et al. Correlation of symptoms, clinical signs, and biomarkers of inflammation in postsurgical chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126:455–62.
- [144] Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough* 2010;6:2.
- [145] Sundar KM, Daly SE, Willis AM. A longitudinal study of CPAP therapy for patients with chronic cough and obstructive sleep apnoea. *Cough* 2013;9:19.
- [146] Chan KK, Ing AJ, Laks L, et al. Chronic cough in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2010;35:368–72.
- [147] Wang TY, Lo YL, Liu WT, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough* 2013;9:24.
- [148] Gouveia CJ, Yalamanchili A, Ghadessohi S, et al. Are chronic cough and laryngopharyngeal reflux more common in obstructive sleep apnea patients? *Laryngoscope* 2019;129:1244–9.
- [149] Birring SS, Ing AJ, Chan K, et al. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough* 2007;3:7.
- [150] Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108 Suppl 4a:120S–5S.
- [151] Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541–6.
- [152] Sundar KM, Willis AM, Smith S, et al. A randomized, controlled, pilot study of CPAP for patients with chronic cough and obstructive sleep apnea. *Lung* 2020;198:449–57.
- [153] Heching M, Rosengarten D, Shitenberg D, et al. Bronchoscopy for chronic unexplained cough: use of biopsies and cultures increase diagnostic yield. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27:30–5.

- [154] Decalmer S, Woodcock A, Greaves M, et al. Airway abnormalities at flexible bronchoscopy in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 2007;30:1138–42.
- [155] Sen RP, Walsh TE. Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest* 1991;99:33–5.
- [156] Dworkin JP. Laryngitis: types, causes, and treatments. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:419–36 [ix].
- [157] Duffy JR, Litts JK, Fink DS. Superior laryngeal nerve block for treatment of neurogenic cough. *Laryngoscope* 2021;131:E2676–80, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.29585>.
- [158] Wamkpah NS, Peterson AM, Lee JJ, et al. Curbing the cough: multimodal treatments for neurogenic cough: a systematic review and meta-Analysis. *Laryngoscope* 2022;132:107–23.
- [159] Kimber J, Mitchell D, Mathias CJ. Chronic cough in the Holmes-Adie syndrome: association in five cases with autonomic dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:583–6.
- [160] Infante J, García A, Serrano-Cárdenas KM, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent la fibres. *J Neurol* 2018;265:1454–62.
- [161] Grimaldi S, Renaud M, Robert D, et al. Prevalence and characterisation of vocal fold motion impairment (VFMI) in patients with multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:608–13.
- [162] Gendor F, Vogel A, Claus I, et al. Laryngeal movement disorders in multiple system atrophy: A diagnostic biomarker? *Mov Disord* 2020;35:2174–83.
- [163] Ryan NM, Vertigan AE, Birring SS. An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough. *Mov Expert Opin Pharmacother* 2018;19:687–711.
- [164] Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006;116:2108–12.
- [165] Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583–9.
- [166] Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest* 2016;149:639–48.
- [167] Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312–5.
- [168] Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, et al. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2016;149:1052–60.
- [169] Zhou J, Yi F, Xu Z, et al. The efficacy and safety of azithromycin in chronic respiratory diseases related cough. *Ann Palliat Med* 2020;9:1488–96.
- [170] Wise PM, Breslin PA, Dalton P. Sweet taste and menthol increase cough reflex thresholds. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:236–41.
- [171] Paschke M, Tkachenko A, Ackermann K, et al. Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products. *Toxicol Lett* 2017;271:50–7.
- [172] Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:32–6.
- [173] Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014: Cd001831.
- [174] Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, et al. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. *Cough* 2010;6:5.
- [175] Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, et al. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065–9.
- [176] Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, et al. Review series: chronic cough: behaviour modification therapies for chronic cough. *Chron Respir Dis* 2007;4:89–97.
- [177] Vertigan AE, Theodoros DG, Winkworth AL, et al. Chronic cough: a tutorial for speech-language pathologists. *J Med Speech Lang Pathol* 2007;15:189.
- [178] Patel AS, Watkin G, Willig B, et al. Improvement in health status following cough-suppression physiotherapy for patients with chronic cough. *Chron Respir Dis* 2011;8:253–8.
- [179] Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129–36.
- [180] Young EC, Brammer C, Owen E, et al. The effect of mindfulness meditation on cough reflex sensitivity. *Thorax* 2009;64:993–8.
- [181] Asken MJ, Grossman D, Christensen LW. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013 [Archibald, Herbert C, Read D. Tuddenham. "Persistent Stress Reaction after Combat: A 20-Year Follow-Up." Archives of General Psy. Therapy 2007;45:2317–25].
- [182] Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2015;148:24–31.
- [183] Shuper A, Mukamel M, Mimouni M, et al. Psychogenic cough. *Arch Dis Child* 1983;58:745–7.
- [184] Haydour Q, Alahdab F, Farah M, et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest* 2014;146:355–72.
- [185] McGarvey LP, Carton C, Gamble LA, et al. Prevalence of psychomorbidity among patients with chronic cough. *Cough* (London, England) 2006;2:4.
- [186] Khalid S, Murdoch R, Newlands A, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:56–62.
- [187] McGarvey L, Birring S, Morice A, et al. Late Breaking Abstract-Two Phase 3 Randomized Clinical Trials of Gefapixant, a P2X3 Receptor Antagonist, in Refractory or Unexplained Chronic Cough (COUGH-1 and COUGH-2). *Lancet* 2022;399:909–23.
- [188] Birring S, Morice A, Smith J, et al. Responder analyses for patient-reported outcomes in a pooled analysis of two phase III randomized placebo controlled trials of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist for the treatment of chronic cough. In: TP44. TP044 assessment and treatment of cough and chronic dyspnea. American Thoracic Society; 2021. p. A2354.