



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Toux chronique de l'enfant

M. Pradal¹, K. Retornaz², A. Poisson³

Résumé

Introduction La toux chronique de l'enfant bien que moins fréquente que les toux répétées liées aux infections virales reste un problème diagnostique parfois difficile à résoudre.

États des connaissances La majorité des auteurs estiment que sa durée doit être supérieure à trois semaines. Peu d'études ont été consacrées au diagnostic étiologique de la toux chronique chez l'enfant mais celles-ci retrouvent les mêmes causes principales que chez l'adulte : l'asthme, les pathologies ORL (dont la sinusite), le reflux gastro-œsophagien. Chaque tranche d'âge connaît des étiologies plus spécifiques ; notamment malformatives entre 0 et 1 an, et toux psychogène chez l'adolescent.

Perspectives Des techniques « nouvelles » comme l'étude de l'expectoration induite permettent d'affiner le diagnostic d'une toux chronique de l'enfant en tout cas après 7 ans. La découverte d'une bronchite à éosinophiles quelle soit associée ou pas à une hyperréactivité bronchique a des conséquences thérapeutiques indiscutables compte tenu de sa corticosensibilité.

Conclusions L'exploration d'une toux chronique de l'enfant doit reposer sur un raisonnement anatomique et sur des arguments de fréquence. Le contrôle et la disparition de la toux ne seront possibles qu'avec un diagnostic précis et un traitement adapté.

Mots-clés : Toux chronique • Enfant • Toux équivalent d'asthme • Sinusite • Reflux gastro-œsophagien • Expectoration induite.

¹ Service de Pneumologie, Hôpital Paul Desbief, Marseille, France.

² Service de Pédiatrie Générale (Professeur Garnier), Hôpital Nord, Marseille, France.

³ Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille,

Voir éditorial page 682.

Tirés à part : M. Pradal
20, rue Montgrand, 13006 Marseille.
scp.pegliasco@wanadoo.fr

Réception version princeps à la Revue : 27.06.2003.

Retour aux auteurs pour révision : 03.09.2003.

Réception 1^{ère} version révisée : 03.09.2003.

Réception 2^e version révisée : 30.03.2004.

Acceptation définitive : 30.03.2004.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 743-62

Chronic cough in childhood

M. Pradal, K. Retornaz, A. Poisson

Summary

Introduction Although less frequent than viral induced recurrent cough; chronic cough remains a sometimes difficult to resolve diagnostic tool.

State of the art Most authors estimate that a cough can be considered as chronic after three weeks of duration. Few papers have been published concerning etiologic diagnosis of chronic cough in childhood but these indicate the same main causes as in adults: cough variant asthma, postnasal drip syndrome, gastro-eosophageal reflux. Nevertheless, each age bracket presents specific diagnosis : malformations between zero and one year, psychogenic cough in adolescents.

Perspectives New techniques as induced sputum studies helps to refine chronic cough diagnosis in childhood (after 7 years). Eosinophilic bronchitis, associated or not to bronchial hyperresponsiveness has important therapeutic consequences because associated with a favourable response to corticosteroids. Other techniques will be developed in the future (exhaled NO for example).

Conclusions Chronic cough in childhood must be investigated from an anatomic point of view and on frequency arguments. Control and removal of the cough will only be obtained if a precise diagnosis and a suitable treatment are reached.

Key-words: Chronic cough • Childhood • Cough variant asthma • Postnasal drip syndrome • Gastroesophageal reflux • Induced sputum.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 743-62
scp.pegliasco@wanadoo.fr

Position du problème

Toux chroniques ? Toux répétées ? Toux récurrentes ? Toux récidivantes ? Toux persistantes ?

Le premier écueil rencontré est celui de la définition précise de la toux chronique chez l'enfant qui n'existe pas, alors que chez l'adulte une durée de trois semaines est généralement consensuelle. Les durées les plus variables et les plus imprécises existent dans la littérature. Cette toux peut être fréquente [1], hebdomadaire [2] pour Powell mais elle peut également durer deux semaines [3]. De nombreux auteurs font état d'une durée de trois semaines c'est le cas de Ninan et coll. [4], Davies et coll. [5], Meyer et Aitken [6] ; mais aussi supérieure à 4 semaines pour Parks et coll. [7]. D'autres comme Marguet et coll. [8] introduisent la notion de répétition sur trois mois : 10 jours par mois pendant plus de trois mois et d'une résistance aux antibiotiques. Enfin Wright et coll. [9] dans une étude épidémiologique évoque simplement deux épisodes par an.

Nous verrons ultérieurement qu'il est difficile de comparer les résultats des différentes études avec des définitions aussi éloignées les unes des autres.

Fréquence des toux chroniques et répétées de l'enfant

Les toux chroniques mais surtout les toux répétées représentent un motif fréquent de consultation en médecine générale. En ce qui concerne l'enfant, selon les données de Cypress [10] la toux représenterait 6,7 % des visites chez le pédiatre. De nombreuses études épidémiologiques rapportent des fréquences élevées concernant les toux répétées de l'enfant. L'étude de Wright et coll. [9] montre qu'à deux ans 1,9 % des enfants toussent ; à 3 ans 15,7 % ; à 6 ans le pic est atteint avec 27,4 % des enfants qui ont eu au moins deux épisodes de toux au cours de l'année écoulée ; fréquence qui décroît à 17,9 % à l'âge de 11 ans.

L'étude de Luyt et coll. [11] réalisée en Angleterre retrouve une prévalence de la toux isolée de 17,5 % à un an et de 25 % à l'âge de 4 ans.

En ce qui concerne la toux nocturne, Robertson et coll. [12] a montré que celle-ci en l'absence de sifflements est retrouvée chez 14,5 % des enfants âgés de 7 ans et 9,5 % chez des enfants âgés de 12 ans.

Diagnostic de la toux chronique de l'enfant

Il y a indiscutablement beaucoup moins d'études dans la littérature internationale concernant le diagnostic étiologique de la toux chronique de l'enfant par rapport à celle de l'adulte. Le *tableau I* permet d'avoir un aperçu non exhaustif du diagnostic étiologique de la toux chronique de l'enfant.

L'étude qui fait encore référence actuellement est celle de Holinger et Sanders [13] qui concernait des enfants de moins de 16 ans présentant une toux chronique évoluant depuis

Tableau I.

Étiologie des toux chroniques ou répétées chez l'enfant.

A/ Maladies inflammatoires
Asthme
Infections
– virales (souvent répétées)
– bactériennes (chlamydia, coqueluche, mycoplasme, tuberculose)
Chimiques
– inhalation du contenu gastrique (reflux gastro-œsophagien, fausses routes)
– inhalation de fumée de cigarette ou d'autres irritants environnementaux
B/ Suppurations broncho-pulmonaires
Mucoviscidose
Dilatations bronchiques
Corps étranger intra-bronchique
Malformations congénitales (bronchomalacie généralisée, séquestration, kyste bronchogénique)
Déficits immunitaires humoraux
Dyskinésie ciliaire primitive
C/ Anomalies localisées des voies aériennes supérieures ou trachéo-bronchiques
Corps étranger (œsophage, trachée)
Tumeurs ou kystes médiastinaux ou pulmonaires
Sténose laryngée ou trachéale, kystes, hémangiomes
Trachéo-bronchomalacie (associée ou non à des anomalies vasculaires)
D/ Toux psychogène
E/ Écoulement nasal postérieur et/ou sinusite
F/ Médicaments
Bêtabloquants
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Corticoïdes inhalés

plus de 4 semaines, une radio thoracique normale et consultant pour un deuxième avis après évaluation et traitement par un premier praticien. Le bilan pratiqué a été exhaustif puisqu'après un examen clinique complet ont été réalisés : radiographie thoracique face plus profil, radio des tissus mous (du cou), radio des sinus, plus ou moins scanner, œsophagogramme, scintigraphie œsophagienne, exploration fonctionnelle respiratoire plus test de provocation bronchique, examen cyto bactériologique de l'expectoration, prélèvement nasal, sérologies (coqueluche, fongique et virale), dosage de l'alpha 1 antitrypsine, des immunoglobulines, test de la sueur,

Tableau II.

Étiologies de la toux chronique de l'enfant.

	Holinger [13] N = 72	Bremont et coll. [14] N = 100
Asthme	32 %	56 %
Pathologie ORL (sinusite)	23 %	18 %
Reflux gastro-œsophagien	15 %	13 %
Arc aortique anormal	12 %	0 %
Toux psychogène	10 %	4 %
Toux post-infectieuse (coqueluche, mycoplasme, chlamydia)	0 %	8 %
Sténose sous-glottique	7 %	0 %
Trachéomalacie	4 %	0 %
Mucoviscidose	1 %	0 %
Bronchite virale	1 %	0 %
Kyste bronchogénique	1 %	0 %
Corps étranger intra-bronchique	1 %	0 %
Dilatation des bronches sévère	0 %	1 %

bilan allergologique et avis spécialisés pneumologiques, cardiologiques, infectiologiques et allergologiques.

À l'issue de ce bilan le diagnostic restait inconnu chez 6 enfants sur 72 soit 8 %. Les trois diagnostics les plus souvent portés étant la toux équivalent d'asthme dans 23 cas sur 72 (32 %), la sinusite 17 cas sur 72 (23 %), le reflux gastro-œsophagien 11 cas sur 72 (15 %). Cependant il existe indiscutablement en fonction de l'âge des diagnostics étiologiques bien différents (*tableau II*).

Entre 0 et 18 mois les trois diagnostics les plus souvent retrouvés sont : une anomalie des arcs aortiques, un reflux gastro-œsophagien, une toux équivalent d'asthme. L'examen le plus « rentable » étant l'endoscopie trachéo-bronchique qui fait le diagnostic 18 fois sur 32 soit 56 % des cas, suivi de l'œsophage baryté, suivi d'un traitement d'épreuve par bronchodilatateurs.

Entre 18 mois et 6 ans, les deux diagnostics le plus souvent portés sont la sinusite 9 fois sur 18 et l'asthme 5 fois sur 18. Dans ce groupe d'âge l'examen ayant la meilleure rentabilité est la radiographie des sinus qui fait le diagnostic dans 50 % des cas suivi d'un traitement d'épreuve par bronchodilatateurs et de l'endoscopie trachéo-bronchique.

Enfin dans la tranche d'âge 6 ans-16 ans les trois principaux diagnostics portés sont la toux équivalent d'asthme 10 fois sur 22, la toux psychogène 7 fois sur 22, la sinusite 6 fois sur 22. L'examen ayant la meilleure rentabilité diagnostique est l'exploration fonctionnelle respiratoire avec test de provocation bronchique non spécifique suivi par la radiographie des sinus.

Le groupe étudié par Holinger et Sanders [13] comprenait 72 nourrissons et enfants, 38 garçons et 34 filles, l'ancienneté des symptômes était de 13 mois. On note enfin dans ce groupe de 72 enfants, 13 diagnostics multiples ; 3 cas

de toux équivalent d'asthme plus sténose sous glottique, 3 cas de toux équivalent d'asthme plus sinusite, 2 cas de toux équivalent d'asthme plus reflux gastro-œsophagien, un cas de toux équivalent d'asthme plus arc aortique anormal, un cas de toux équivalent d'asthme plus toux psychogène, un cas de reflux gastro-œsophagien plus mucoviscidose, un cas de reflux gastro-œsophagien plus arc aortique anormal, et enfin un cas de corps étranger plus sténose sous-glottique.

Le suivi évolutif de ces enfants tousses a concerné 70 des 72 enfants. Après un traitement étiologique 83 % des enfants ont cessé de tousser, 7 % ont vu leur toux nettement diminuer, et 8 % n'ont pas été améliorés par le traitement.

Un biais de recrutement est possible dans cette étude dans la mesure où l'auteur étant oto-rhino-laryngologiste la plupart des enfants étaient adressés pour endoscopie (réalisée 54 fois sur 72).

Une étude multicentrique française [14], moins exhaustive en terme de bilan étiologique, retrouve sur 100 enfants adressés en consultation de pneumologie pédiatrique dans 5 centres (la toux durait depuis plus de trois semaines, les âges variant de 2 à 13 ans avec une ancienneté moyenne des symptômes de 16 mois) : l'asthme en premier diagnostic (56 % des cas), une cause ORL (18 % des cas), un reflux gastro-œsophagien (13 % des cas), une toux psychogène (4 % des cas), une toux post-infectieuse (coqueluche, mycoplasme, chlamydiae) (8 % des cas) et enfin une dilatation des bronches (1 % des cas). On notait là aussi 15 % de diagnostics multiples. L'évolution est connue chez 53 de ces 100 enfants avec une fois sur trois une guérison de la toux sous traitement étiologique et dans 2/3 des cas une amélioration partielle.

Les résultats de ces études appellent quelques commentaires. Les trois principales causes de toux chronique de l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte [15]. Ces deux séries sont typiquement hospitalières avec des durées moyennes de toux de 13 mois dans l'étude de Holinger et Sanders et de 16 mois dans l'étude de Bremont et coll.

Enfin, malgré une approche diagnostique différente systématique pour Holinger et Sanders plus clinique pour Bremont et coll. les trois diagnostics les plus fréquemment retrouvés sont d'étiologie proche (tableau III).

Principales étiologies de la toux chronique de l'enfant

La première consultation d'un enfant porteur d'une toux chronique est essentielle. L'interrogatoire est capital. Il fera préciser l'âge de début de la toux, son mode d'apparition, ses facteurs déclenchants, les caractères de la toux : sèche, productive ; l'existence de sifflements, la notion d'intervalle libre même bref, les antécédents personnels et familiaux, le mode de garde, la notion de tabagisme passif, l'efficacité ou l'inefficacité des traitements prescrits antérieurement.

Certains symptômes doivent d'emblée inquiéter : mauvaise croissance staturo-pondérale, cyanose, hippocratisme

digital, bronchorrhée, malformation thoracique, hémoptysie, diarrhée chronique... La radiographie du thorax est le plus souvent anormale. Des explorations sont d'emblée indiquées (test de la sueur, endoscopie trachéo-bronchique...).

Toux équivalent d'asthme

La toux équivalent d'asthme ou toux spasmodique, ou trachéite spasmodique équivalent d'asthme, ou *cough variant asthma* des Anglo-Saxons est une entité reconnue depuis une trentaine d'années chez l'adulte et une vingtaine d'années chez l'enfant.

Cloutier [16] en 1981 décrit pour la première fois la toux équivalent d'asthme chez l'enfant. Quinze enfants présentant une toux chronique sans sifflements bénéficient d'explorations fonctionnelles respiratoires ; elles sont normales 10 fois sur 15 et présentent des anomalies mineures 5 fois sur 15. L'effort provoque l'apparition d'un syndrome obstructif dans tous les cas et de la toux 2 fois sur 3. La théophylline est efficace en 5 jours.

Dans une étude portant sur 35 enfants âgés de 3 à 17 ans Hannaway et Hopper [17] décrivent une toux chronique pour laquelle la théophylline est efficace dans tous les cas. Sur les 24 enfants qui ont été suivis deux ans 18 soit les 2/3 développeront un asthme classique. Ces publications ont probablement conduit dans les années qui ont suivi à un « surdiagnostic » de l'asthme chez les enfants tousses.

Arguments en faveur de l'origine asthmatique d'une toux chronique de l'enfant

La plupart des publications rapportent des caractères non pathognomoniques mais fréquemment observés dans la toux de nature asthmatique. La toux asthmatique est plutôt sèche, non productive, déclenchée par l'effort, l'air froid, le fou rire, les pleurs chez les petits enfants ou une infection des voies aériennes supérieures ; à nette prédominance nocturne et pouvant connaître des variations saisonnières. Son association à des sifflements rend le diagnostic évident. La notion de

Tableau III.

Comparaison clinique groupe bronchite chronique pédiatrique/asthme pédiatrique [107].

	Bronchite chronique n : 34		Asthme n : 60
Sexe M/F	26/8	p < 0,01	29/31
1 ^{er} symptôme (année)	0,5 ± 0,7	p < 0,001	2,5 ± 2,4
Otite moyenne chronique	41 %	p < 0,001	2 %
Eczéma	9 %	p < 0,01	32 %
Histoire familiale d'asthme	15 %	p < 0,001	62 %
Tabagisme maternel	74 %	p < 0,001	27 %
Origine Indien d'Amérique	24 %	p < 0,001	2 %
Père absent	32 %	p < 0,01	7 %
Père présent mais chômeur	21 %	p < 0,001	0 %

terrain atopique familial, de tests cutanés aux pneumallergènes positifs, d'IgE totales élevées, d'antécédents de bronchite ou de prématurité, oriente également. L'existence aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) d'un syndrome obstructif réversible sous bronchodilatateur ou d'une hyperréactivité bronchique est essentielle [18]. Une simple variation du débit expiratoire de pointe (DEP) après inhalation de bronchodilatateur est un examen simple à effectuer en cours de consultation et oriente vers un diagnostic d'asthme.

Un autre argument important est l'argument de fréquence. Selon Humphries et coll. [19] la toux est le symptôme le plus souvent rencontré dans l'asthme puisqu'elle est retrouvée chez 92 % des asthmatiques *versus* 86,3 % pour les sifflements et 79,1 % pour la dyspnée que l'asthme soit intermittent, saisonnier ou chronique.

Les enfants présentant une toux équivalent d'asthme ont fréquemment des explorations fonctionnelles respiratoires de base normales. Koh et coll. [20] ont montré que le pourcentage de chute du VEMS à partir duquel apparaissent les sifflements est chez ces patients touseurs beaucoup plus important que dans le groupe asthmatique classique. Par ailleurs, dans l'étude de Tokuyama et coll. [21] où était réalisée une surveillance du débit expiratoire de pointe chez des enfants présentant une toux équivalent d'asthme ont été retrouvées des variations du débit expiratoire de pointe mesuré régulièrement dans la journée de $23,6 \% \pm 3,6 \%$ comparables aux variations observées dans un groupe d'enfants présentant un asthme classique. Une obstruction bronchique significative peut donc survenir chez les enfants porteurs d'une toux équivalent d'asthme sans apparition de sibilances. Ceci a été également retrouvé par Gibson et coll. [22] où dans un groupe de 12 enfants asymptomatiques avec un test à la métacholine positif était observée une variation journalière du débit de pointe de l'ordre de 9,3 % comparable aux enfants asthmatiques symptomatiques (10,7 %) et significativement plus élevé que dans le groupe témoin (5,7 %). L'absence de symptômes chez ces enfants dits asymptomatiques et présentant une hyperréactivité bronchique pourrait être due à un stimulus insuffisant pour provoquer une obstruction bronchique symptomatique ou à l'absence d'inflammation éosinophilique sans doute nécessaire au développement d'une hyperréactivité bronchique symptomatique.

Badier et coll. [23] ont réalisé un test au carbachol chez 44 enfants asthmatiques, 44 enfants touseurs chroniques, 38 ex-nourrissons siffleurs (n'ayant plus sifflé depuis un an au moins) et 40 sujets contrôles. La PD_{100} (dose de carbachol entraînant un doublement des résistances spécifiques des voies aériennes) était sans surprise plus basse dans le groupe asthme que dans le groupe toux chronique. Les touseurs chroniques occupent une position intermédiaire entre asthmatiques et sujets contrôles.

Une étude japonaise [24] utilisant le test à la métacholine avec réponse évaluée sur la $tcPO_2$ chez 92 enfants présentant une toux chronique âgés de 1 à 13 ans (55 garçons, 37 filles moyenne d'âge 5,3 ans), 44 enfants asthmatiques appariés (24 garçons, 20 filles, moyenne d'âge 6,5 ans) et

44 enfants contrôles, a montré que la réponse des touseurs chroniques est intermédiaire entre asthmatiques et contrôles. Après un suivi de 10 ans, 60 des 92 sujets ont répondu au questionnaire adressé, 27 sur 60 soit 45 % sont asthmatiques (dont 90 % sont atopiques). En conclusion 45 % des enfants présentant une toux chronique avec hyperréactivité bronchique développent dans les dix années qui suivent un asthme authentique ; prévisible par le niveau d'hyperréactivité bronchique observé 10 ans auparavant.

D'autres études réalisées au Japon [25] utilisant notamment les données du lavage bronchiolo-alvéolaire et des biopsies bronchiques plaident en faveur de mécanismes physiopathologiques communs entre toux équivalent d'asthme et asthme vrai. Cette étude a montré chez des adultes présentant une toux équivalent d'asthme, une hyperéosinophilie au niveau du lavage bronchiolo-alvéolaire et des biopsies bronchiques comparables aux sujets asthmatiques, et un épaississement de la couche sous-épithéliale plus important chez les asthmatiques et les touseurs que chez les sujets témoins.

Tousser n'est pas siffler

Un certain nombre d'arguments physiopathologiques retrouvés dans la littérature permettent de distinguer toux récurrentes et asthme.

Sur le plan physiopathologique la toux et la bronchoconstriction pourraient être déclenchées par des mécanismes différents. En effet ni la bronchoconstriction provoquée par l'inhalation de métacholine, ni la bronchodilatation induite par les bêta 2 mimétiques n'altèrent la sensibilité du récepteur de la toux chez le sujet normal ou asthmatique [26]. Les touseurs chroniques répondent mieux aux tests de provocation spécifiques de la toux par exemple avec la capsaïcine que les asthmatiques dont les récepteurs ont la même réactivité que celle des témoins [27].

La toux après effort est liée à une perte d'eau [28] alors que la bronchoconstriction est liée à une perte de chaleur [29].

Une étude japonaise [30] a prouvé que chez l'enfant asthmatique il n'existe pas de corrélation entre l'hyperréactivité bronchique et le seuil de déclenchement de la toux au test de provocation spécifique (capsaïcine). Ce seuil n'est pas modifié malgré un test de provocation bronchique à l'histamine préalable, la toux induite n'étant pas prévenue par l'administration d'un bêta 2 mimétique.

Les asthmatiques touseurs se distinguent des asthmatiques non touseurs par un seuil d'apparition de la toux plus bas au moment des crises (mis en évidence par les tests de provocation spécifique de la toux). Cette différence entre touseurs et non touseurs disparaît une semaine plus tard une fois la crise passée [31].

Enfin la variabilité de l'hyperréactivité bronchique dans le temps est bien connue chez l'enfant présentant des symptômes respiratoires [32].

Plusieurs études épidémiologiques viennent témoigner des différences entre toux répétées et asthme qui ne connaissent pas les mêmes facteurs de risque et la même évolution. Martinez

et coll. [9] ont réalisé une étude prospective longitudinale sur une population de 1 246 nouveaux nés et leurs familles enrôlés entre 1980 et 1984. Les parents de 987 enfants de 6 ans ont reçu un questionnaire concernant la présence d'une toux, de sifflements et d'autres symptômes respiratoires. Les enfants ont bénéficié d'un bilan comprenant tests cutanés, dosage des IgE totales, exploration fonctionnelle respiratoire avec test de provocation bronchique à l'air froid.

À l'âge de 6 ans les enfants ayant eu deux épisodes de toux sans rhume au cours de l'année précédente étaient classés comme ayant une toux répétée. Les enfants se répartissent en 61,8 % d'asymptomatiques, 10,8 % de siffleurs non touseurs, et 27,4 % d'enfants présentant des toux répétées dont 15,6 % avec sifflements et 11,8 % sans sifflements.

Il n'est pas noté de différence entre le groupe asymptomatique et le groupe toux répétées sans sifflements aussi bien en ce qui concerne le taux d'IgE totales, le bilan allergologique, l'exploration fonctionnelle respiratoire de base, et la réponse au test de provocation bronchique au froid. Inversement les enfants présentant à la fois des toux répétées et des sifflements ont significativement plus de pathologie respiratoire, d'atopie, d'anomalies fonctionnelles respiratoires et d'hyperréactivité bronchique démasquée par le test de provocation à l'air froid que les enfants asymptomatiques. Les facteurs de risque de toux répétées isolées et avec sifflements ne sont pas les mêmes. Le tabagisme parental est un facteur de risque de toux sans sifflements alors que le sexe masculin, l'atopie maternelle, les bronchites sifflantes de la petite enfance et un taux d'IgE totales élevé sont des risques significatifs de toux répétée avec sifflements. Les toux répétées disparaissent chez la majorité des enfants entre 3 ans et 6 ans et entre 6 et 11 ans. Les facteurs de risque de persistance de la toux à l'âge de 11 ans sont le fait de siffler à l'âge de 6 ans, un terrain allergique maternel, un test cutané positif à l'âge de 6 ans, des IgE totales élevées à l'âge de 6 ans et le fait d'avoir un asthme diagnostiqué par un médecin à l'âge de 6 ans. Les auteurs concluent donc que toux répétées en l'absence de sifflements et asthme classique sont deux syndromes distincts ne partageant ni les mêmes facteurs de risque, ni le même devenir.

D'autres études épidémiologiques vont dans le même sens. Celle de Brooke [33] pratiquée en Grande-Bretagne concerne une cohorte d'enfants identifiés comme ayant des toux répétées en période pré-scolaire et réévalués en période scolaire en moyenne trois ans après. L'âge moyen de ces enfants au moment de l'évaluation initiale était de 3 ans. Cette étude a utilisé un questionnaire envoyé aux parents concernant les symptômes respiratoires. Une série d'explorations a été pratiquée : mesure de la fonction respiratoire, test de provocation bronchique à la métacholine, bilan allergologique, mesure du débit expiratoire de pointe et enregistrement nocturne de la toux. La population initiale en 1990 comprenait 210 enfants dont 175 étaient asymptomatiques soit 83,3 %, 10 % présentaient des épisodes de toux répétées sans rhume, et 6,7 % présentaient des sifflements. Trois ans après on constate que 56 % des touseurs répétées sont deve-

nus asymptomatiques, 36,8 % des touseurs répétées restent touseurs et que seulement 7,2 % ont vu apparaître des sifflements. Dans le groupe d'enfants qui a continué à tousser de 3 ans à 6 ans il y a significativement plus de toux nocturne, plus de risque d'être traité comme un asthmatique ou d'être diagnostiqué comme ayant de l'asthme et plus d'hyperréactivité bronchique. Par contre au niveau atopie il n'existe pas de différence avec le groupe contrôle. Il existe donc un groupe de touseurs répétées continuant à tousser et ayant un certain niveau d'hyperréactivité bronchique mais représentant un phénotype différent de l'asthme classique.

Une troisième étude réalisée par l'équipe de Liverpool [34] pratiquée chez des enfants de 5 à 11 ans entre 1991 et 1993 à l'aide d'un questionnaire remis aux parents concernant les facteurs socio-économiques et respiratoires au sein de 15 écoles de 3 aires différentes où le niveau de pollution atmosphérique était considéré comme élevé. Le taux de réponse au questionnaire était excellent entre 87 et 92 %. En ce qui concerne la symptomatologie en 1991, les enfants asymptomatiques représentaient 70 %, les touseurs isolés 8,9 %, les touseurs siffleurs 8,3 %. En 1993 : 73,5 % d'asymptomatiques, 9,2 % de touseurs répétées, 7,3 % de touseurs siffleurs. Alors que le symptôme toux isolée était associé au fait d'aller à l'école dans une aire de pollution atmosphérique importante ; la triade toux, sifflements et dyspnée avait elle comme facteurs de risque : allergie, histoire familiale d'atopie, et naissance prématurée. Dans le même temps la prévalence de l'asthme diagnostiqué par un médecin passait de 17,4 % en 1991 à 22,1 % en 1993. En 1991 un enfant sur 8 présentant une toux isolée était diagnostiqué comme asthmatique, 1 sur 4 en 1993. Les auteurs concluent que les touseurs isolés et les asthmatiques n'ont pas les mêmes facteurs de risque et représentent donc deux populations différentes, le diagnostic d'asthme étant porté par excès chez les enfants toussant dans des zones à haut niveau de pollution atmosphérique.

Ninan et coll. [4] dans une étude épidémiologique portant sur la toux nocturne persistante de l'enfant ont montré qu'elle était un marqueur indépendant de l'asthme.

Enfin Clough et coll. [1] ont prouvé dans le suivi de 4 groupes d'enfants touseurs ou asthmatiques atopiques ou non que la toux isolée n'était pas associée à une chute significative du VEMS lors du test de provocation bronchique contrastant avec les enfants asthmatiques et ne s'accompagnait d'une variation significative (supérieure à 15 %) du débit expiratoire de pointe biquotidien que dans 26 % des cas *versus* 40 % des siffleurs.

Réponse au traitement anti-asthmatique des touseurs

L'étude de Toop et coll. [35] montre chez 34 enfants présentant une toux nocturne (enregistrement par magnétophone auto-déclenché) l'absence de réponse significative au salbutamol et à la triprolidine par rapport au placebo.

Korppi et coll. [36] constate une inefficacité des bêta 2 mimétiques inhalés sur la toux aigüe de l'enfant.

Chang et coll. [3] met en évidence une inefficacité du salbutamol et de la bécloéthasone inhalés sur les toux répétées. Dans cette étude en double aveugle contre placebo 43 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant des toux répétées ont été randomisés pour recevoir soit du salbutamol inhalé soit un placebo pendant 5-7 jours (phase 1) ; soit bécloéthasone ou placebo pendant 4-5 semaines ou 8-9 semaines (phase 2). Les enfants ont bénéficié d'un bilan allergologique, d'un test de provocation bronchique au sérum salé hypertonique, d'un test à la capsacine. Cette étude montre l'inefficacité du salbutamol sur 5-7 jours et l'inefficacité du dipropionate de bécloéthasone sur 5 ou 9 semaines dans ce groupe d'enfants présentant des toux répétées (deux épisodes de toux ayant au moins duré deux semaines au cours des 12 derniers mois) et ce, même lorsqu'il existait une hyperréactivité bronchique mise en évidence par le test de provocation bronchique au sérum salé hypertonique.

Une dernière étude [5] a montré l'efficacité modeste obtenue au 15^e jour par de fortes doses de propionate de fluticasone (1 mg matin et soir pendant trois jours, et 500 µg matin et soir par jour pendant 11 jours) sur la toux nocturne (supérieure à 3 semaines) chez des enfants touseurs de 1 à 10 ans.

Inversement Dubus et coll. [37] ont retrouvé chez les enfants asthmatiques traités par corticoïdes inhalés une toux survenant au moment de l'inhalation chez 39,7 % des patients.

Tests d'hyperréactivité bronchique chez l'enfant tousseur chronique

Différentes méthodes sont disponibles pour mettre en évidence une hyperréactivité bronchique au cours d'une toux chronique de l'enfant. On distingue essentiellement des tests pharmacologiques dont le plus utilisé en France est la métacholine et des tests non pharmacologiques : sérum salé hypertonique, eau distillée, air froid ou effort.

Le test à la métacholine est le plus utilisé en France même s'il n'est pas le plus spécifique. Chez les asthmatiques en état stable, l'hyperréactivité bronchique à l'air froid est corrélée à l'hyperréactivité à la métacholine [38] et par contre ne se retrouve pas chez les fumeurs présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive [39]. L'hyperréactivité bronchique à l'air froid est absente chez les enfants présentant des pathologies bronchiques non asthmatiques alors que le test à la métacholine peut être positif dans cette population [40].

L'étude de Steinbrugger et coll. [41] ainsi que l'étude de Wilson et coll. [42] ont prouvé que le test de provocation à l'air froid et le test au sérum salé hypertonique sont plus spécifiques de l'asthme que le test à l'histamine dans des populations d'enfants asthmatiques sans symptôme ni traitement depuis plusieurs mois. Par ailleurs des faux négatifs peuvent être observés avec le test de provocation à l'histamine ; Haby et coll. [43] a montré que 15 % des enfants asthmatiques avec une réponse négative au test de provocation à l'histamine ont réagi au test de provocation à l'effort (course libre). D'autre

part, certaines études plus anciennes ont retrouvé chez des sujets atopiques non asthmatiques un certain degré de réactivité bronchique à la métacholine en tout cas plus élevé que les sujets non atopiques [44].

Il ne suffit donc pas d'avoir un test de provocation positif à la métacholine pour être asthmatique. L'étude d'Aubier et coll. [45] a mis en évidence chez des sujets atopiques sans symptôme d'asthme présentant une rhinite allergique une hyperréactivité bronchique au carbacol améliorée par la corticothérapie nasale et non pas par la corticothérapie inhalée à visée bronchique.

Pin et coll. [46] dans une étude publiée en 1993 ont montré que la différence entre sujets présentant une hyper-réactivité bronchique isolée et sujets asthmatiques était l'existence d'une bronchite à éosinophiles.

Méthodes d'exploration de l'inflammation bronchique dans la toux chronique de l'enfant

Analyse de l'expectoration induite

Remise au goût du jour par Pin et coll. [47] en 1992 dans l'exploration de l'inflammation des voies aériennes chez l'asthmatique, l'analyse de l'expectoration induite actuellement réalisée uniquement dans certains centres représentera certainement dans les années à venir une technique très utile d'exploration des toux chroniques de l'enfant notamment à la recherche d'une bronchite à éosinophiles qui associée ou non à une hyper-réactivité bronchique est généralement cortico-sensible. La technique de l'expectoration induite est actuellement parfaitement codifiée. Elle nécessite une organisation sans faille aussi bien au niveau de la technique de prélèvement que de l'exploitation par le laboratoire. Dans une étude récente [48] l'expectoration induite réalisée chez 53 enfants, à l'aide du sérum salé hypertonique a été bien tolérée dans 98 % des cas, 4 % des enfants seulement ont eu une diminution significative du VEMS de 15 % ; le prélèvement est exploitable dans 92 % des cas. Pour 182 autres enfants ont été combinés un test de provocation bronchique au sérum salé hypertonique et le recueil de l'expectoration induite avec une moins bonne tolérance (90 %) et un moins bon pourcentage de prélèvements corrects (70 %). Le principal facteur limitant est l'âge, il est impossible de pratiquer cette expectoration induite avant l'âge de 6-7 ans.

Deux études se sont penchées sur les différents profils cellulaires bronchiques chez les asthmatiques et les touseurs chroniques. Zimmerman et coll. [49] ont étudié 34 enfants divisés en trois groupes : un groupe de 12 enfants présentant une toux persistante depuis plus d'un mois après une infection des voies aériennes inférieures, 11 enfants asthmatiques atopiques non traités par corticoïdes inhalés et 11 enfants asthmatiques atopiques traités par corticoïdes inhalés. Les résultats de l'analyse de l'expectoration induite montrent une absence d'éosinophilie bronchique dans le groupe tousseur (0,5 % *versus* 14,5 % dans le groupe asthmatique non traité). De la même manière étaient notées des différences comparables au niveau de l'éosinophilie sanguine, nasale et au niveau du

dosage de l'ECP (éosinophilic cationic protein) sérique. Six des douze enfants touseurs avaient pourtant une hyperréactivité bronchique au test à la méthacholine. Les auteurs concluent que la toux post-infectieuse de l'enfant est induite par des mécanismes différents de ceux impliqués dans l'asthme.

Gibson et coll. [50] ont étudié 28 asthmatiques, 12 touseurs (toux nocturne supérieure à 2 semaines), 17 enfants présentant des bronchites répétées (au moins deux dans l'année écoulée) et 26 enfants asymptomatiques. Ont été réalisés un bilan allergologique, une spirométrie, un test de provocation au sérum salé hypertonique, un recueil de l'expectoration induite et une surveillance du *peak-flow* pendant deux mois. Le groupe d'enfants asthmatiques est celui qui sans surprise a le taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite le plus élevé 3,1 % *versus* 0,5 % pour le groupe touseur et 0 % pour les enfants présentant des bronchites répétées et les enfants asymptomatiques. La prévalence d'une bronchite à éosinophiles (éosinophiles supérieurs à 2,5 % dans l'expectoration) est de 45 % dans le groupe asthmatique *versus* 20 % dans le groupe touseur, 15 % dans le groupe bronchites répétées et 9,35 % dans le groupe asymptomatique. Il est à noter que dans le groupe toux chronique et le groupe bronchites répétées l'éosinophilie bronchique n'est pas corrélée à l'existence d'une hyperréactivité bronchique au sérum salé hypertonique. L'exposition à la fumée de cigarette au domicile était significativement plus importante dans le groupe toux nocturne et bronchites répétées. Les auteurs concluent qu'une toux chronique et des bronchites répétées sans sifflements ne doivent pas être considérées comme équivalent d'asthme tout en notant l'existence d'une bronchite à éosinophiles chez une minorité de ces enfants pouvant avoir un impact thérapeutique important.

Autres techniques d'exploration de l'inflammation bronchique chez l'enfant présentant une toux chronique

Avital et coll. [51] ont étudié 36 enfants âgés de 2 à 7 ans présentant un asthme intermittent, 13 enfants de 3 à 7 ans avec un asthme persistant modéré traités par corticoïdes inhalés, 20 touseurs chroniques de 2 à 7 ans et 15 sujets témoins de 4 à 6 ans, chez lesquels ont été réalisés une mesure du NO expiré et un test de provocation bronchique à l'adénosine 5'-monophosphate. Les enfants touseurs chroniques ont une valeur intermédiaire entre les contrôles et les asthmatiques : asthmatiques intermittents non traités par corticoïdes inhalés : $5,6 \pm 0,4$ ppb, asthmatiques persistants modérés traités par corticoïdes inhalés $3,7 \pm 0,6$ ppb, enfants présentant une toux chronique $3,2 \pm 0,3$ ppb, contrôles $2,2 \pm 0,2$ ppb. Il n'y a pas de différence significative entre les trois derniers groupes. Une autre technique d'exploration moins agressive est le dosage au niveau sanguin ou urinaire de certains médiateurs de l'inflammation impliqués dans l'asthme (ECP, EPX (eosinophilic protein X)). Labbé et coll. [52] ont pratiqué chez 28 enfants asthmatiques, 33 touseurs chroniques et 34 contrôles un bilan allergologique (dosage des IgE totales sériques, dosage des IgE spécifiques pour les pneumallergènes les plus courants, dosage des éosinophiles sanguins et tests cutanés), une exploration

fonctionnelle respiratoire, une radiographie du thorax et un dosage de l'ECP sérique et de l'EPX dans les urines. Les résultats montrent que les concentrations d'EPX urinaire sont plus élevées chez les enfants asthmatiques et chez ceux présentant une toux chronique que chez les contrôles. Les taux d'ECP sérique sont plus élevés chez les sujets atopiques que chez les non atopiques. Les concentrations d'EPX urinaire sont significativement corrélées aux taux d'ECP sérique et à l'éosinophilie dans le sang périphérique.

Sinusite chronique

La sinusite chronique de l'enfant peut être une cause de toux chronique le plus souvent associée à des symptômes d'obstruction nasale ou de rhinorrhée. Selon Shapiro et Rachelefsky [53] la sinusite chronique se définit par l'existence d'au moins deux des trois signes cliniques cardinaux (rhinorrhée, écoulement nasal postérieur, toux) depuis plus de trois mois confirmée par des coupes tomodynamométriques coronales montrant un épaississement de la muqueuse ou une opacification sinusienne. La rhinorrhée antérieure peut être dans certains cas minimale ou absente, elle est alors remplacée par un écoulement nasal postérieur responsable de la toux et du raclage de gorge. L'obstruction nasale nocturne se traduisant par une respiration buccale exclusive est souvent responsable du mal de gorge à prédominance matinale dont se plaignent les patients. D'autres symptômes peuvent accompagner la sinusite chronique : céphalées chroniques, fièvre intermittente, halitose ; on peut également retrouver des sensations de malaise, une inappétence, une irritabilité, des troubles de l'attention et du sommeil.

Les trois éléments clés nécessaires au fonctionnement normal des sinus sont la perméabilité des ostia, le bon fonctionnement des cils et la qualité des sécrétions. La rétention de sécrétions au niveau des sinus est habituellement due à une ou plusieurs des causes suivantes : obstruction des ostia, réduction du nombre ou dysfonctionnement des cils, surproduction ou modification de la viscosité des sécrétions.

Les radiographies des sinus demeurent la première méthode d'exploration des sinusites chroniques. L'incidence de Watters (occipito-mentale) paraît suffire dans l'exploration des sinus maxillaires. Elle a chez l'adulte une sensibilité de 67,7 %, une spécificité de 87 %, une valeur prédictive positive de 82,5 %, et une valeur prédictive négative de 76,9 % [54]. Certaines études ont montré une corrélation entre symptômes cliniques et anomalies radiologiques. Nguyen et coll. [55] chez 91 enfants âgés de 2 à 17 ans retrouvent une relation entre symptômes de rhinorrhée moyenne à sévère associée à une toux et des ronflements et l'existence d'une sinusite chronique au scanner (spécificité 95 %, sensibilité 38 %). Dans le même groupe d'enfants Garcia et coll. [56] mettent en évidence la supériorité du scanner par rapport aux radiographies sinusiennes et une corrélation significative entre rhinorrhée ($p = 0,01$), toux ($p = 0,009$) et sévérité des anomalies retrouvées au scanner. Afin de limiter l'irradiation ils proposent une exploration tomodynamométrique à minima (4 incidences) permettant de

détecter 100 % des atteintes frontales, 82 % des atteintes sphénoïdiennes, 73 % des atteintes ethmoïdales et 97 % des atteintes maxillaires.

Toux chronique et reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien peut être responsable de symptômes digestifs typiques : pyrosis, régurgitations, vomissements, douleurs épigastriques mais également de symptômes extra-digestifs atypiques au premier rang desquels on retrouve la toux. Le reflux gastro-œsophagien est chez l'enfant comme chez l'adulte l'une des trois premières causes de toux chronique [13]. Le réflexe œso-trachéo-bronchique médié par le nerf vague est le mécanisme le plus fréquemment responsable chez les patients touseurs chroniques asthmatiques ou non asthmatiques. Il a été démontré par Ing [57] et d'autres auteurs que l'instillation d'acide au niveau de l'œsophage distal (test de Bernstein modifié) était susceptible de déclencher la toux de manière réflexe, la voie afférente étant inhibée par la lidocaïne et la voie efférente par le bromure d'ipratropium. Il est probable qu'il existe un mécanisme d'auto-entretien de la toux chez le touseur ayant un reflux gastro-œsophagien puisque la toux quelle que soit sa cause est susceptible d'entraîner un reflux. Chez l'enfant on peut considérer que le reflux est la cause de 15 % des toux chroniques. Dans cette étude réalisée par Holinger et Sanders [13] le reflux gastro-œsophagien est la troisième cause de toux chronique après l'asthme et la sinusite.

Les troubles de la déglutition sont beaucoup plus rares mais doivent être recherchés surtout en présence d'une toux provoquée par la tétée chez le nourrisson ou devant un tableau d'encombrement bronchique chronique. L'endoscopie ORL fait le diagnostic lorsqu'elle met en évidence des inhalations salivaires, une dyspraxie de la déglutition, une laryngomalacie ou des malformations (diastème, fistule trachéo-œsophagienne).

D'un point de vue clinique, il y a peu d'éléments spécifiques concernant la toux chronique liée au reflux, sèche ou productive ; elle peut réaliser un tableau d'encombrement bronchique avec toux productive s'exprimant majoritairement en début de nuit ou bien des manifestations d'asthme du nourrisson et du jeune enfant s'exprimant de manière perannuelle sans facteur allergique associé, enfin des laryngites récidivantes. On retrouve parfois l'existence de brûlures œsophagiennes, une majoration de la toux lors de l'ingestion de certains aliments, une raucité de la voix surtout matinale. Le reflux gastro-œsophagien peut être totalement silencieux au niveau digestif dans 50 à 75 % des cas [58]. L'existence de signes cliniques caractéristiques (pyrosis, régurgitations) dispense d'explorations complémentaires et permet un traitement médical d'emblée.

Par contre la pH-métrie œsophagienne des 24 heures est l'examen de référence en ce qui concerne le diagnostic du reflux gastro-œsophagien responsable d'une toux. Sa sensibilité est de 85 %, sa spécificité supérieure à 95 % [59]. De nombreuses variables doivent être précisées : le pourcentage

de temps passé avec un pH inférieur à 4, le nombre de reflux durant plus de 5 minutes, la durée du reflux le plus long, le nombre total de reflux, et l'appréciation de la clairance œsophagienne. La reproductibilité chez l'enfant est plus faible que chez l'adulte [60]. La pH-métrie peut également corrélérer les symptômes respiratoires avec les épisodes de reflux, le pH-mètre peut être doté d'un marqueur d'événements. Il n'y a pas de consensus actuellement sur l'intérêt de pH-mètres à doubles canaux. En présence d'une pH-métrie très pathologique et si il y a des signes cliniques d'œsophagite, une endoscopie œso-gastrique est indispensable. La naso-fibroscopie peut apporter un argument indirect en faveur du reflux gastro-œsophagien en mettant en évidence une inflammation importante de la margelle postérieure.

La scintigraphie œsophagienne est capable de mettre en évidence des contaminations de l'arbre respiratoire par des micro-inhalations ; c'est un examen peu sensible actuellement moins utilisé ; la manométrie œsophagienne est réservée aux formes les plus sévères et permet de mettre en évidence des troubles de la motricité de l'œsophage et la mesure du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ; l'échographie œsophagienne n'est réalisée que dans certains centres et ne paraît pas avoir une grande sensibilité. Le transit œso-gastro-duodéal est responsable de nombreux faux positifs et faux négatifs mais garde sans doute sa place dans l'exploration des reflux gastro-œsophagiens des nourrissons les plus jeunes notamment à la recherche d'une malposition cardio-tubérositaire, mais également dans la mise en évidence d'un arc vasculaire ou d'un kyste bronchogénique. Le traitement de la toux liée au reflux revient au traitement du reflux [61]. Le traitement positionnel proposé jusque-là, enfant couché sur le ventre est abandonné du fait de l'augmentation du risque de mort subite inexplicquée du nourrisson, l'attitude actuelle est donc de coucher l'enfant en décubitus dorsal et proclive modéré et d'épaissir son alimentation, bien que certains travaux aient montré [62] que l'épaississement de l'alimentation pouvait être responsable d'une augmentation de la toux peut-être en raison d'une augmentation de la durée de la vidange gastrique.

Sur le plan médicamenteux il n'existe que peu d'études concernant les traitements anti-reflux et la toux chronique de l'enfant. Dupont et coll. [63] ont traité 18 patients par domperidone avec un taux de succès de 100 % et pas d'effets secondaires rapportés ; Dordal et coll. [64] ont comparé chez 55 patients cisapride et domperidone avec un taux de réponse de 64,5 % sans différence significative entre les deux molécules. En raison de la constatation d'un risque potentiel de troubles du rythme cardiaque pouvant être mortels ; la prescription de cisapride doit être réservée aux reflux gastro-œsophagiens les plus sévères ; la première prescription étant réservée à un gastro-entérologue hospitalier. L'expérience des antihistaminiques H2 (ranitidine) ou des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) chez l'enfant est plus réduite ; la pratique clinique conduit malgré tout à la prescription fréquente de ces médicaments.

En cas d'échec du traitement médical le traitement chirurgical peut être efficace, surtout si une relation de cause à effet a été établie entre le reflux gastro-œsophagien et les symptômes respiratoires. Cette intervention peut être réalisée soit de manière conventionnelle soit par coelioscopie (fundoplicature de Nissen). Elle reste exceptionnelle.

Il faut signaler l'association fréquente reflux gastro-œsophagien et asthme. La prévalence du reflux gastro-œsophagien chez l'enfant asthmatique est estimée entre 46 et 75 % [65], peut-être encore plus élevée chez le nourrisson [66].

Toux chronique et anomalie des arcs aortiques

Dans l'étude de Holinger et Sanders [13] la présence d'un arc aortique anormal représente environ 30 % des causes de toux chronique entre 0 et 18 mois. Cette toux chronique n'est présente que dans 14 % des cas où il existe des anomalies vasculaires compressives [67]. On retrouve bien plus souvent une respiration bruyante que ce soit un *wheezing*, un stridor ou une respiration stertoreuse (100 % des cas), des infections respiratoires récidivantes (47 %), des malaises graves (20 %), une dysphagie (14 %). La plupart du temps ces manifestations apparaissent peu de temps après la naissance mais dans l'étude de Mac Laughlin et coll. [67] portant sur 35 enfants nés entre 1987 et 1996 pour 6 enfants seulement le diagnostic était fait entre 0 et 3 mois, pour 6 enfants entre 4 et 6 mois, pour 10 entre 7 et 12 mois et pour 13 après l'âge de 1 an. Les formes encerclantes (double arc aortique et anomalie de Neuhauser) s'expriment le plus rapidement dès la naissance. Une malformation n'entraîne théoriquement aucun symptôme respiratoire c'est l'artère sous-clavière droite rétro-œsophagienne (Lusoria). La dysphagie est le signe d'appel principal et l'on constate une compression postérieure au niveau de l'œsophage. En excluant les artères innomées anormales, la radiographie du thorax ou l'œsophage baryté étaient évocateurs du diagnostic chez 30 des 35 patients colligés par Mac Laughlin et coll. [67]. L'IRM a permis de porter un diagnostic anatomique correct chez 29 des 35 patients. Enfin l'endoscopie a fait le diagnostic chez les 3 patients présentant des anomalies de l'artère innommée provoquant une compression trachéale.

Le traitement est généralement chirurgical : section de l'arc hypoplasique et section du ligament artériel en cas de double arc aortique ; section du canal artériel si anomalie de Neuhauser ; aortopexie si anomalie du tronc artériel brachio-céphalique entraînant une compression sévère ; réimplantation de l'artère pulmonaire gauche si artère pulmonaire gauche aberrante [68].

Toux psychogène de l'enfant

La toux psychogène fait partie des affections respiratoires à composante psychosomatique au même titre que la dyskinésie épisodique laryngée, le syndrome d'hyperventilation, la respiration suspirieuse et pour certains l'asthme [69]. Ces manifestations s'observent majoritairement chez l'adolescent, 149 des 153 cas rapportés dans 17 études par Riegel et coll. [70] ont moins de 18 ans. Dans une série d'enfants et d'ado-

lescents de 6 à 16 ans présentant une toux évoluant depuis plus de 4 semaines et une radiographie thoracique normale 32 % présentent une toux psychogène [13]. Pour certains la toux psychogène répond à la plupart des critères d'une conversion. Sur le plan clinique la toux psychogène apparaît dans 25 à 50 % des cas après une infection banale des voies aériennes supérieures. Le sexe ratio est discuté mais serait de l'ordre de 1. La toux se présente de manière répétée, très fréquente, parasitant les relations sociales et la scolarité. C'est une toux sèche, aboyante, ne gênant pas l'enfant mais gênant beaucoup son entourage (belle indifférence), cette toux n'est jamais émetisante. Le déroulement est stéréotypé : inspiration profonde suivie d'une expiration courte et explosive aboutissant au *barking* (aboïement) ou au *honking* (cacardage) décrit par les Anglo-Saxons. On observe parfois une attitude particulière la *chin and chest posture* décrite par Weinberg [71] : grimace et mouvement du menton vers l'épaule ou le sternum. Cette toux a reçu de nombreuses comparaisons imagées : oie sauvage du Canada, corne de brume, beuglement du taureau. Elle ne survient jamais durant le sommeil sauf si le sujet se réveille pour une autre raison. L'examen somatique est en règle normal. Une autre caractéristique de cette toux est la résistance à tous les traitements notamment antitussifs. La toux psychogène peut se compliquer de manière exceptionnelle de fractures de côtes.

Pour certains le diagnostic de toux psychogène est un diagnostic d'exclusion qui conduit donc après une anamnèse soigneuse et un examen clinique approfondi à réaliser les examens suivants : exploration fonctionnelle respiratoire et test de provocation bronchique non spécifique, exploration d'un éventuel reflux gastro-œsophagien, radiographie du thorax, examen ORL, radio ou tomодensitométrie des sinus, endoscopie bronchique, bilan biologique, test de la sueur. En réalité cette attitude est extrêmement discutable puisque la médicalisation extrême conduit probablement à aggraver la symptomatologie.

Sur le plan thérapeutique de nombreux traitements ont été essayés ; la lidocaïne nébulisée proposée par Sherman [72], le débitmètre de pointe servant de rétro-contrôle positif afin de montrer à un enfant que sa fonction respiratoire est tout à fait normale [73], enfin les thérapies comportementales [74] dont l'objectif est le contrôle de la toux, l'auto-surveillance de la toux, la compréhension des facteurs déclenchants et les techniques d'interruption de la toux. Les exercices respiratoires, la rééducation orthophonique [75], les techniques de relaxation. La psychothérapie individuelle ou familiale a sa place s'il existe dépression, anxiété ou conflits familiaux (père-mère, parents-adolescent, divorce, alcoolisme, toxicomanie, abus sexuels) [71]. Enfin l'hypnose [76]. De manière générale on note une disparition rapide en un à trois jours quelle que soit la technique utilisée et une rémission prolongée après thérapie comportementale [74].

Le seul diagnostic différentiel chez l'enfant plus jeune est le tic vocal qui peut s'observer dans le syndrome de Gilles de la Tourette. L'âge moyen d'apparition est de 7 ans, parfois

plus tôt [77]. Le diagnostic est orienté par l'existence de tics moteurs et la notion d'une histoire familiale de tics.

Toux post-infectieuse

Virale

Les infections virales répétées des voies aériennes supérieures sont la première cause de toux chez l'enfant d'âge préscolaire et scolaire, ces toux étant par définition répétées mais non chroniques. Cependant la fréquence de ces épisodes est tellement importante que les parents ont l'impression qu'il existe une toux chronique. En l'absence de tout traitement on sait que la prévalence de la toux due à un rhume est de 83 % dans les 48 premières heures à 26 % au quatorzième jour [78]. Les virus présents au niveau des voies aériennes supérieures ont été également mis en évidence au niveau de l'arbre trachéo-bronchique, l'atteinte virale conduisant à des altérations épithéliales majeures avec notamment mise à nu des récepteurs à l'irritation associées à une inflammation sous-muqueuse avec infiltrat lymphocytaire [79]. Ceci peut d'ailleurs induire une hyperréactivité bronchique parfois persistante. Par ailleurs, l'infection des voies aériennes entraîne une diminution du seuil de déclenchement de la toux aux irritants inhalés, en effet l'épithélium étant altéré les agents irritants pénètrent plus vite et la diminution des endo-peptidases conduit à une augmentation de la concentration des tachykines qui stimulent les RARS. Wald et coll. [80] ont montré que la durée des symptômes d'une rhino-pharyngite varie en fonction de l'âge et du mode de garde ; la durée est approximativement de 7 jours pour des enfants de 1 à 2 ans gardés à la maison jusqu'à 9 jours pour des enfants de moins d'un an en crèche. Le pourcentage d'enfants ayant des symptômes plus de 15 jours varie de 6,5 % pour les enfants de 1 à 3 ans gardés à la maison jusqu'à 13,1 % pour les enfants de 2 à 3 ans fréquentant la crèche. Les rhinovirus et les coronavirus représentent 45 % des étiologies des rhino-pharyngites ; d'autres virus tels qu'*influenza*, *para-influenza*, le VRS et les adénovirus représentent 10 à 15 %. Le nombre de ces infections est en moyenne de 6 à 8 par an parfois plus en collectivité.

La difficulté pour le médecin est de différencier ces toux récurrentes liées à des infections virales répétées des voies aériennes supérieures, d'une véritable toux chronique. Les signes d'orientation peuvent être : la quasi-absence de symptômes l'été, la récurrence systématique des symptômes au cours des premières années en automne et en hiver, la présence d'un intervalle libre bref mais existant même en automne et en hiver, l'absence de symptômes évoquant une infection sévère, la normalité de la croissance staturo-pondérale et enfin, même si cela peut paraître paradoxal, l'absence de réponse aux bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés [81]. Par ailleurs, les virus notamment rhinovirus et entérovirus sont capables de provoquer des exacerbations respiratoires chez les enfants asthmatiques ; Thumerelle et coll. [82] ont montré chez 38 % des enfants présentant une crise d'asthme une infection virale déclenchante.

Coqueluche

Absente de la série de Holinger et Sanders [13] mais représentant 3 % des cas de toux chronique de l'enfant dans l'étude multicentrique française de Bremont et coll. [14], la coqueluche est due à *Bordetella Pertussis* ou bacille de Bordet-Gengou, cocco-bacille encapsulé aérobique gram négatif. Une étude danoise parue en 1999 [83] a montré que dans une population de 201 adultes présentant une toux chronique évoluant depuis deux à douze semaines (moyenne 6,5 semaines) la coqueluche était retrouvée dans 2 % des cas (cultures) à 5 % des cas (PCR). Sur le plan clinique et bien que de nombreuses formes atténuées soient possibles on décrit une incubation silencieuse qui dure de 1 à 2 semaines suivie d'une phase d'invasion dite phase catarrhale durant environ une semaine, on observe une toux sèche banale avec une prédominance nocturne, la température est normale ou peu élevée. À la fin de cette phase d'invasion apparaît une toux spasmodique émétisante, quinteuse, aboutissant en période d'état à une toux typique : 10 à 20 secousses expiratoires avec un arrêt bref en inspiration suivie d'une reprise inspiratoire ample prolongée accompagnée d'un bruit particulier (chant du coq) se terminant par une expectoration difficile, peu abondante, visqueuse, adhérente pouvant aller jusqu'aux vomissements. Cette phase d'état est suivie d'une phase de déclin où l'on note une atténuation progressive des quintes. Il peut arriver qu'au décours d'une infection virale la toux coqueluchoïde réapparaisse ; on l'appelle tic coqueluchoïde. Les complications respiratoires sont surtout observées chez le nourrisson où les quintes sont souvent apnéisantes [84]. La pneumo-coqueluche est devenue extrêmement rare.

Selon l'OMS le diagnostic doit être évoqué devant une toux productive évoluant depuis plus de 21 jours associé à un diagnostic para-clinique positif. On note de manière fréquente une hyperlymphocytose supérieure à 10 000 qui est évocatrice. La culture du bacille de Bordet-Gengou est spécifique mais non sensible (prélèvement nasal dans les 15-21 premiers jours), les techniques d'amplification génique (PCR) sont plus sensibles que la culture. Doucet-Populaire et coll. [85] ont montré les excellentes sensibilités et spécificités de l'amplification génique pour le diagnostic de coqueluche chez l'enfant, permettant un diagnostic bactériologique en 48 heures dans 93,3 % des cas. La sérologie qui retrouve une ascension du taux des anticorps fait appel au *Western Blot* (toxine pertussique, adénylcyclase, pertactine, hémagglutine filamenteuse) et ELISA (toxine pertussique et hémagglutine filamenteuse) [86]. Le dosage de l'adénylcyclase par technique radio-enzymatique dans les sécrétions naso-pharyngées est une technique rapide, spécifique mais non disponible dans tous les centres.

En pratique le traitement repose sur une antibiothérapie par macrolides : l'érythromycine est le traitement de référence mais la clarithromycine, l'azythromycine et le triméthoprime sulfaméthoxazole sont des alternatives possibles. Un traitement de 7 jours est aussi efficace qu'un traitement de 14 jours [87].

Le traitement prophylactique des sujets contacts au sein d'une même famille est indiqué. La modification de l'épidémiologie de la coqueluche en France au profit d'une transmission touchant le grand enfant et l'adulte a conduit à une vaccination de rappel tardive qui n'était pas effectuée jusqu'à ce jour. Ce rappel tardif est effectué avec le vaccin anti-coquelucheux acellulaire à l'âge de 11-13 ans [88].

Mycoplasme

Mycoplasma pneumoniae est un germe d'acquisition communautaire responsable d'un grand nombre de pneumopathies dite atypiques de l'enfant et du sujet jeune. Elles s'observent surtout chez l'enfant entre 5 et 9 ans (exceptionnelles avant l'âge de 1 an) et surviennent par épidémie tous les 3 à 7 ans. Aucun facteur saisonnier n'est retrouvé. Il y a une répartition égale dans les deux sexes. La durée d'incubation est de trois semaines [89]. Sur le plan clinique, le début est progressif et insidieux associant malaise général, céphalées, myalgies, arthralgies, rhinite, pharyngite, fièvre dans 75 % des cas parfois élevée. La toux est quasi-constante (90 à 100 % des cas) sèche, paroxystique, parfois nocturne et productive. La dyspnée est rare, uniquement observée dans les formes sévères et l'asthme. L'examen clinique est pauvre, surtout au début ; il peut retrouver des râles sous-crépitants, parfois sont associées pharyngite, otite ou sinusite. Il existe des formes cliniques trachéo-bronchiques fébriles secondaires à une rhinite avec toux évoluant plusieurs semaines. Parfois la toux est isolée. Il peut exister des atteintes extra-pulmonaires [90] : cutanées, hémalogiques, cardiaques, syndrome de Reynaud, hépatite aiguë, pancréatite aiguë, insuffisance rénale, méningite, encéphalite. Sur le plan biologique il y a généralement une hyperleucocytose modérée, une C réactive protéine peu élevée, la présence d'agglutinines froides et d'un Coombs direct positif. La radiographie thoracique peut retrouver des opacités diffuses bilatérales mais en fait plus souvent des foyers alvéolaires uniques ou multiples. Diagnostic para-clinique : la culture est lente, fastidieuse (5 à 20 jours), les techniques d'amplification génique par PCR ne sont pas généralisées. La sérologie met en évidence des anticorps spécifiques par la réaction de fixation du complément avec un antigène mycolipidique (technique peu spécifique). Les techniques d'immunofluorescence, d'immunoenzymologie et d'agglutination particulière, sont plus sensibles. Lors d'une primo-infection les anticorps spécifiques de type IgM sont détectés à partir du septième jour après le début des symptômes, leur taux augmente en deux à trois semaines. Lors d'une réinfection les anticorps de type IgM sont souvent absents il faut alors s'intéresser au taux d'IgG dont le titre doit s'élever de manière significative (taux d'IgG supérieur au 1/64^e ou une élévation de 4 dilutions à 15 jours d'intervalle) [91]. Le traitement repose sur l'utilisation de macrolides pendant 15 jours ; toute durée inférieure conduit à un risque de rechute.

Chlamydia

Les *chlamydiae* sont des bactéries intra-cellulaires gram négatif comprenant trois espèces : *Chlamydia psittaci*,

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae*. L'espèce *Chlamydia trachomatis* peut déterminer une atteinte oculaire et pulmonaire chez le nouveau né et le nourrisson. L'espèce *Chlamydia psittaci* est responsable de l'ornithose psittacose rarissime chez l'enfant. L'espèce *Chlamydia pneumoniae* est responsable chez l'enfant et l'adolescent de pneumopathies et de pharyngites.

En ce qui concerne la pneumopathie néonatale et du nourrisson à *Chlamydia trachomatis*, la contamination se produit au moment de l'accouchement, les signes cliniques apparaissent après le 5^e jour : conjonctivite, puis rhinite, puis pneumopathie, il y a parfois des formes graves avec apnées révélatrices. Le début est marqué par l'existence d'une rhinite obstructive rapidement suivie d'une toux sèche, quinteuse, évoquant volontiers la coqueluche d'autant plus qu'elle est émetisante conduisant à une altération de l'état général, d'une polypnée, d'une cyanose, d'une tachycardie, il n'y a pas de fièvre. La radio du thorax retrouve une distension et des images interstitielles.

En ce qui concerne la pneumopathie de l'enfant à *Chlamydia pneumoniae*. Il s'agit d'un tableau de pneumopathie atypique. On note une atteinte ORL (sinusite, pharyngite) ; une angine sévère précède souvent la pneumopathie d'une à trois semaines. La pneumopathie est peu sévère : toux sèche, dysphagie, toux prolongée évoluant sur plusieurs semaines, jusqu'à deux mois. La radiographie du thorax objective le plus souvent un aspect d'infiltrat pulmonaire diffus. Le diagnostic para-clinique repose sur les techniques immunoenzymatiques ; la sensibilité par rapport à la culture ainsi que la spécificité sont bonnes par contre on note de moins bons résultats dans les prélèvements naso-pharyngés au cours des pneumopathies de l'enfant. Les antigènes peuvent être également décelés par immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, la sensibilité et la spécificité par rapport à la culture sont excellentes. La sérologie par réaction de fixation du complément (ELISA) ne permet pas le diagnostic d'espèce par contre la micro-immunofluorescence le peut. Les taux pour affirmer une infection récente sont : pour *Chlamydia trachomatis* IgG supérieures ou égales à 1/64^e, pour *Chlamydia psittaci* IgM présentes ou IgG supérieures ou égales à 1/64^e ou 128^e, pour *Chlamydia pneumoniae* IgM supérieures ou égales à 1/16^e, IgG supérieures ou égales à 1/512^e. Le traitement repose sur les cyclines (contre-indiquées chez l'enfant) ou les macrolides.

Corps étrangers intra-bronchiques

Parfois responsables de toux chronique lors du syndrome de séjour du corps étranger dans l'arbre trachéo-bronchique, ils sont également la cause la plus fréquente de pneumopathies récidivantes entre l'âge de 9 mois et 3 ans, leur âge de prédilection même s'ils peuvent être observés à tout âge. L'incidence annuelle des corps étrangers intra-bronchiques est estimée entre 2 et 4 pour 10 000 chez des enfants de moins de 4 ans. Une étude publiée en 1981 [92] faisait état de 800 cas annuels en France dont plus de 85 % concernaient des enfants (65 % entre 7 mois et 3 ans). Le diagnostic d'inhalation d'un

corps étranger est facile à porter s'il existe un syndrome de pénétration (absent dans 25 à 40 % des cas) [93, 94] : accès de suffocation avec cyanose suivi d'une toux bruyante, expulsive. Il peut exister, surtout si le corps étranger n'est pas végétal, un intervalle libre prolongé avant que ne s'exprime une toux chronique émaillée d'épisodes fébriles caractérisant le syndrome de séjour. L'examen clinique peut parfois retrouver une asymétrie auscultatoire ; il est souvent pauvre. Une simple scopie peut mettre en évidence un emphysème obstructif. La radio du thorax met en évidence dans 60 % des cas un emphysème obstructif responsable d'une hyperclarté, majorée sur le cliché pris en expiration forcée ; dans 10 % des cas une atelectasie, dans 9 % des cas un corps étranger radio-opaque, beaucoup plus rarement des bronchectasies localisées, un pneumo-médiastin, un pneumothorax [95]. Elle peut être normale dans 30 % des cas. Certains utilisent des techniques d'exploration radiologique plus sophistiquées comme la résonance magnétique nucléaire ou la tomодensitométrie.

L'endoscopie doit être systématique devant tout syndrome de pénétration et en l'absence de celui-ci devant un tableau de pneumopathie à répétition ou chronique surtout dans le même territoire, de dilatation des bronches localisée, de bronchorrhée, voire même d'asthme intractable... La nature des corps étrangers est le plus souvent d'origine végétale très nettement dominée par la cacahuète suivie des autres fruits à coque. Le site de prédilection des corps étrangers trachéo-bronchiques est la bronche principale droite et la bronche principale gauche sans préférence [96]. Les conséquences pulmonaires de l'inhalation d'un corps étranger bronchique peuvent être majeures surtout si le corps étranger est végétal et que la durée de séjour est supérieure à 30 jours [97]. L'utilisation d'une corticothérapie générale de trois semaines après l'extraction peut diminuer leur fréquence.

Trachéomalacie

La trachéomalacie est une anomalie anatomique du cartilage trachéal responsable d'un collapsus des parois et d'une obstruction des voies aériennes prédominant à l'expiration ou à la toux. La palpation des cartilages de l'oreille retrouve parfois une mollesse caractéristique d'une maladie générale du tissu cartilagineux. Le diagnostic endoscopique confirme ce collapsus trachéal expiratoire avec plus de 50 % de réduction de la lumière [68]. Une trachéomalacie peut être primitive et s'étendre sur la totalité de la trachée, inversement une trachéomalacie peut être extrinsèque par compression liée notamment une anomalie des arcs aortiques. La trachéomalacie se manifeste généralement au cours de la première année de vie, la symptomatologie est riche, bruyante, le bruit anormal est prédominant : stridor, stertor, *wheezing*, bronchites à répétition : apnées, dyspnée et toux chronique. Il peut également y avoir des manifestations digestives en cas de compression œsophagienne associée. La trachéomalacie primitive est parfois attribuable à une véritable anomalie cartilagineuse (défaut de maturation, malformation, dysplasie) mais le plus souvent il s'agit d'un trouble exclusivement fonctionnel [98].

Son traitement repose, selon la gravité, sur la kinésithérapie respiratoire et le traitement d'un reflux gastro-œsophagien jusqu'à l'aortopexie dans les formes sévères touchant la partie basse de la trachée ou la trachéotomie dans les formes hautes ou diffuses. La mise en place d'une pression positive continue peut être une alternative. Les trachéomalacies secondaires peuvent s'observer dans l'atrésie de l'œsophage où l'on retrouve une trachéomalacie associée dans 70 à 82 % des cas [99] ; et par compression trachéale : anomalies vasculaires, cardiaques, tumeurs.

Dilatation des bronches ou bronchectasies [100]

Absente de la série de Holinger et Sanders [13], un seul cas dans l'étude de Bremont et coll. [14] ; ces deux études concernaient des enfants touseurs chroniques à radio thoracique normale (ce qui est rarement le cas lors d'une dilatation des bronches).

Chez l'adulte la dilatation des bronches représente environ 4 % des toux chroniques [101]. Bien que nous ne disposions pas de données chiffrées précises il semblerait que l'incidence de cette affection diminue régulièrement chez l'enfant du fait d'une chute de fréquence des infections pulmonaires multiples et non traitées. La principale étiologie actuelle de dilatation des bronches diffuse chez l'enfant est la mucoviscidose (une naissance pour 2 000 à 3 500) ; dont le diagnostic repose sur le test de la sueur ; beaucoup plus rarement les déficits immunitaires (IgA, IgG, sous-classes d'IgG) ; ou les ciliopathies congénitales et le reflux gastro-œsophagien.

En ce qui concerne les dilatations des bronches localisées elles peuvent être dues à un corps étranger ayant séjourné longtemps, ou à une séquelle de pneumopathie.

La toux observée au cours d'une dilatation des bronches est généralement grasse, plutôt matinale, productive souvent purulente ou muco-purulente (l'expectoration spontanée manque bien sûr chez le nourrisson). Les sécrétions sont souvent épaisses et difficiles à expectorer ; mais la toux productive n'est pas spécifique et peut être retrouvée dans d'autres pathologies : écoulement nasal postérieur, asthme, reflux gastro-œsophagien [101].

Les autres symptômes observés peuvent être les hémoptysies, le *wheezing*, l'asthénie, l'inappétence, l'amaigrissement, l'hippocratisme digital, la diarrhée chronique, en fonction des étiologies. La radiographie du thorax est généralement évocatrice mais peu sensible puisqu'elle est considérée comme normale dans 5 à 10 % des cas. Les images observées peuvent être : les clartés tubulées, les opacités tubulées, les bronchocèles, les images en pseudo-rayons de miel, et les cavités multiples [102]. La tomодensitométrie est l'examen de référence surtout si sont réalisées des coupes fines de 1 mm sensibilité : 60 à 100 %, spécificité : 92 à 100 % [103]. La scintigraphie pulmonaire est également contributive lorsqu'elle montre un déficit perfusionnel dans le territoire pulmonaire concerné. L'endoscopie bronchique n'est pas indispensable au diagnostic, elle est indiquée en cas d'hémoptysie ou de prélèvement

bactériologique protégé et permet parfois d'obtenir le diagnostic étiologique : corps étranger, granulome.

Bronchite chronique de l'enfant

Ce diagnostic fréquemment porté autrefois dans les toux chroniques de l'enfant [104] semble avoir disparu de la littérature médicale, remplacé par celui d'asthme [105]. Il est cependant possible que des infections virales précoces [106] soient capables de provoquer des lésions inflammatoires des voies aériennes avec œdème et inflammation lymphocytaire de la sous-muqueuse [79] aggravées par le tabagisme passif, la pollution atmosphérique, un contexte socio-économique difficile avec difficultés d'accès aux soins, permettant de parler de bronchite chronique de l'enfant et non pas d'asthme.

Une étude canadienne publiée en 1997 [107] explorant 81 enfants présentant une toux productive avec ou sans sifflements évoluant depuis plus de 3 mois a permis, après exploration exhaustive (radio du thorax, intradermo-réaction, exploration fonctionnelle respiratoire, numération formule sanguine, dosage des immunoglobulines, plus ou moins scanner thoracique, endoscopie bronchique) de classer ces enfants en trois groupes. Premier groupe : diagnostic conventionnel (asthme), deuxième groupe : antécédents médicaux majeurs : chirurgie cardiaque complexe, chimiothérapie et radiothérapie antérieures, fistule trachéo-œsophagienne opérée, troisième groupe : bronchite chronique.

La population d'enfants présentant une bronchite chronique est très différente d'une population de 60 enfants asthmatiques contrôlés tant au niveau des conditions socio-économiques que du terrain atopique, et de l'âge d'apparition des symptômes (*tableau III*). Ces éléments pourraient prédisposer l'enfant au développement d'une bronchite chronique à l'âge adulte [108].

Toux chronique de l'enfant et environnement

Tabagisme passif

Le tabagisme passif n'apparaît pas isolément parmi les étiologies de toux chronique de l'enfant. Il est le plus souvent considéré comme un cofacteur de toux aussi bien dans l'asthme que dans les autres maladies respiratoires de l'enfant mais il peut également en lui-même être responsable de toux chronique. Di Franza et coll. [109] dans une étude publiée dans *Pediatrics* avaient montré que chaque année le tabac était responsable de 529 000 visites chez le médecin pour asthme, de 1,3 à 2 millions de visites pour toux et chez les enfants de moins de 5 ans de 260 000 à 436 000 épisodes de bronchite et de 115 000 à 190 000 épisodes de pneumonie. Les méta-analyses réalisées par Strachan et Cook [110, 111] ont précisé les relations entre tabagisme parental et pathologies respiratoires de l'enfant :

Pathologie des voies aériennes inférieures de l'enfant de 0 à 5 ans : le rôle du tabagisme parental est dose dépendant. Le tabagisme parental représente un risque relatif à 1,57 (le tabagisme maternel étant le plus déterminant) [110].

Prévalence des symptômes respiratoires et de l'asthme chez les enfants d'âge scolaire : le risque relatif est de 1,21 pour l'asthme, 1,24 pour les sifflements, 1,40 pour la toux, 1,31 pour la dyspnée. La prévalence de tous les symptômes augmente avec le nombre de personnes fumant au domicile. Le tabagisme maternel est celui qui a le plus d'effet mais le tabagisme paternel est également significatif [111].

Certaines études font jouer un rôle plus important au tabagisme pré-natal que post-natal. L'étude de Tucson et coll. [112] ont montré que dans une cohorte de 1 000 enfants nés entre 1980 et 1984 et suivis de la naissance à l'âge de 11 ans le tabagisme pré-natal mais non post-natal était associé à un asthme actuel (risque relatif 2,3) indépendamment d'une histoire familiale d'asthme, des facteurs socio-économiques et du poids de naissance. Cet effet était significatif seulement avant l'âge de 3 ans, la toux n'étant pas associée au tabagisme parental au cours des dix premières années de la vie.

Pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique a indiscutablement des effets sur l'appareil respiratoire même si ces effets n'apparaissent pas autrement que comme cofacteur de toux chronique chez l'enfant. Beaucoup d'études ont été réalisées chez le sujet asthmatique mais un certain nombre d'études épidémiologiques ont cherché à mettre en évidence une relation entre pollution atmosphérique et symptômes respiratoires en général. La difficulté de ces études est la nécessité d'avoir un nombre de cas suffisants pour montrer les effets attendus (puissance), de pouvoir disposer d'une période de surveillance suffisamment longue, de prendre en compte les autres facteurs d'environnement liés aux maladies respiratoires (la pollution peut être allergénique. cf. les épidémies d'asthme liées à la poussière de soja à Barcelone), et enfin de disposer de mesures suffisamment précises ce qui n'est pas toujours le cas.

En ce qui concerne l'exposition aux dioxyde d'azote (NO₂) les faits sont discordants puisque Magnus dans une étude norvégienne parue en 1998 [113] ne retrouve pas d'association entre l'exposition au NO₂ et le développement d'une obstruction bronchique chez les enfants suivis de 0 à 2 ans, de même l'étude de Samet et coll. [114] réalisée au nouveau Mexique ne retrouve pas de relation entre les niveaux de NO₂ à l'intérieur des domiciles et le *wheezing*. Enfin dans l'étude Suisse publiée par Braun et coll [115] où chez des enfants de moins de 4 ans on a surveillé pendant six semaines les taux de NO₂ à l'intérieur et à l'extérieur des maisons il n'a pas retrouvé d'incidence sur les symptômes respiratoires. Le même auteur retrouve, dans une étude publiée en 1997 [116] une augmentation de fréquence de la toux chronique et une multiplication par deux de la toux nocturne après surexposition au NO₂.

En ce qui concerne le dioxyde de soufre (SO₂) la même étude de Braun et coll. [116] retrouvent une augmentation de 50 % des symptômes respiratoires non spécifiques chez des enfants vivant dans des lieux où les taux de SO₂ sont les plus élevés.

En ce qui concerne l'ozone les faits sont discrets ; Braun et coll. [116] montrent une augmentation faible mais significative des symptômes respiratoires non spécifiques si exposition à un pic d'ozone supérieur à 80 ppb mais par contre pas d'effet des concentrations annuelles sur les symptômes respiratoires.

Le rôle des matières particulaires semble beaucoup plus évident. Dans l'étude des « six villes » Dockery [117] a montré que la toux chronique était multipliée par 3 lors de l'exposition entre 20 et 59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{15} , faits également retrouvés par Braun et coll. [116] : multiplication par 3 de la toux chronique et de la toux nocturne chez les enfants exposés aux niveaux les plus élevés de PM_{10} (33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) versus ceux vivant dans les zones les moins exposées (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Dockery et coll. [118] ont démontré que chaque augmentation dans l'air de la concentration de matières particulaires de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entraînait une augmentation de 3 % de la prévalence des symptômes au niveau des voies aériennes inférieures et une augmentation de 0,7 % de la prévalence des symptômes au niveau des voies aériennes supérieures. Cependant l'étude PEACE [119], étude multicentrique ayant porté sur l'hiver 1993-1994 et ayant suivi chez 2 010 enfants âgés de 6 à 12 ans les symptômes respiratoires et le *peak-flow* n'a pas montré d'effet significatif. Enfin il faut citer l'étude historique de Von Mutius et coll. [120] qui a retrouvé plus d'asthme et de rhume des foins en Allemagne de l'Ouest qu'en Allemagne de l'Est, par contre plus de bronchites en Allemagne de l'Est qu'en Allemagne de l'Ouest chez des enfants de 9 à 11 ans en Bavière à Munich et à Leipzig dans l'ex Allemagne de l'Est avec une corrélation entre les niveaux de dioxyde de soufre, de particules en suspension et les symptômes des voies aériennes supérieures. Fauroux et coll. [121] ont mis en évidence dans la région parisienne une relation significative entre pic d'ozone et consultations en urgence chez l'enfant asthmatique.

Traitement symptomatique de la toux chronique de l'enfant

Le traitement étiologique de la toux doit être privilégié : corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs dans l'asthme, prokinétiques et anti-sécrétoires dans le reflux gastro-œsophagien, traitement adapté d'une pathologie ORL chronique, traitement antibiotique d'une infection bactérienne et prise en charge globale, même si elle est difficile, d'une toux psychogène. Cependant il arrive que le bilan étiologique reste négatif ou que le traitement de la cause soit partiellement inefficace, le traitement symptomatique de la toux intervient à ce moment-là. Le traitement peut contrôler ou éliminer la toux (traitement antitussif), inversement le traitement peut rendre la toux plus efficace (traitement protussif). Considérant que le diagnostic étiologique d'une toux chronique doit être fait dans la majorité des cas le recours à ce type de traitement doit être limité (recommandation de grade II₂-II₃ : résultats d'études prospectives ou rétrospectives).

Dans l'étude de Holinger et Sanders [13] 83 % des enfants présentant une toux chronique recevant un traitement étiologique avaient vu leur toux disparaître. La très grande majorité pour ne pas dire toutes les études en double aveugle contre placebo réalisées pour apprécier l'efficacité des antitussifs l'ont été chez l'adulte dans des pathologies variées : bronchite, toux post-infectieuse, infection des voies aériennes supérieures, cancer. Cela a conduit en 1997 l'académie américaine de pédiatrie à émettre des réserves sur l'utilisation des médicaments antitussifs chez l'enfant [122] mais il faut bien dire que ces recommandations sont très difficiles à appliquer en médecine de ville.

Les médicaments anti-tussifs utilisables chez l'enfant se divisent en deux grandes familles : les opiacés et les non opiacés. Parmi les opiacés on distingue les dérivés phénanthréniques non déprimeurs respiratoires : le dextrométhorphan et la noscapine utilisables à partir de 30 mois ; les dérivés phénanthréniques déprimeurs respiratoires comprenant essentiellement la codéine, l'éthylmorphine et la pholcodine utilisables à partir de 30 mois. Parmi les anti-tussifs non opiacés on distingue les non opiacés non antihistaminiques : le clobutinol utilisable à partir de 2 mois, l'oxéladine utilisable à partir de 30 mois et la pentoxyvérine utilisable à partir de 6 ans. Enfin les non opiacés antihistaminiques utilisables chez le nourrisson à partir de 12 mois comme l'oxoméazine, l'alimémazine, la chlorephénamine et le piméthixène. Les traitements doivent être au maximum d'une semaine, les effets indésirables sont essentiellement la constipation pour les opiacés, la somnolence pour les antihistaminiques. Dans l'étude de Taylor et coll. [123] ; sur 49 enfants âgés de 18 mois à 12 ans présentant une toux nocturne évoluant depuis moins de deux semaines la codéine et le dextrométhorphan ont été comparés au placebo au vu d'un score clinique. Une diminution du score clinique est observée dans les trois groupes sans supériorité des deux molécules actives par rapport au placebo.

En ce qui concerne les molécules protussives, qui visent à augmenter la clairance mucociliaire, les seules rares études réalisées en double aveugle contre placebo montrent une efficacité du sérum salé hypertonique (bronchite) de l'erdostéine, de l'amiloride (mucoviscidose) de la terbutaline associée à la kinésithérapie respiratoire (bronchectasies). Ces études ont également été réalisées chez l'adulte.

Conduite à tenir

Chez l'enfant de moins de 1 an (fig. 1)

L'existence d'une toux chronique chez un petit nourrisson mérite toujours un diagnostic précis car elle n'est jamais banale. La radiographie thoracique et le test de la sueur sont systématiques. Toute anomalie radiologique (une fois éliminée une infection pulmonaire à chlamydia trachomatis) doit conduire à des explorations complémentaires (endoscopie trachéobronchique, scanner thoracique, IRM) à la recherche



Fig. 1. Exploration d'une toux chronique avant l'âge de 1 an.

d'une anomalie des arcs aortiques, d'un kyste bronchogénique de la carène, d'une tumeur, d'une tuberculose...

Le reflux gastro-œsophagien est une cause classique à radiographie normale à cet âge. L'asthme avant un an s'exprime rarement par une toux chronique, plus volontiers sous la forme d'un encombrement bronchique ou de bronchites à répétition.

Chez l'enfant de 1 à 5 ans (fig. 2 et 3)

C'est la tranche d'âge de la pathologie ORL répétée plus que chronique mais c'est aussi l'âge du corps étranger intra-bronchique, enfin l'asthme et le reflux gastro-œsophagien sont largement présents. La radiographie du thorax doit rester systématique même en l'absence de syndrome de pénétration. L'avis ORL pédiatrique doit être sollicité. L'exploration fonctionnelle respiratoire (difficile avant l'âge de 4 ans en l'absence de centre spécialisé) couplée à un test de provocation non spécifique si celui-ci est normal et/ou à un traitement d'épreuve par bêta 2 mimétique sur quelques jours doit être réalisée.

Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans (fig. 4)

L'asthme est la première cause de toux chronique après l'âge de 5 ans comme l'ont démontré les publications de Holinger et Sanders [13] et Bremont et coll. [14]. Le diagnos-

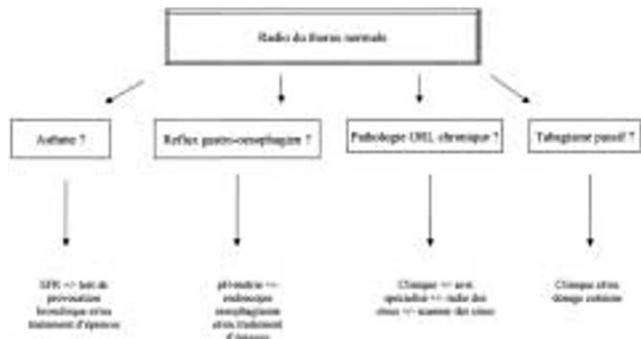


Fig. 2. Exploration d'une toux chronique chez l'enfant de 1 à 5 ans.

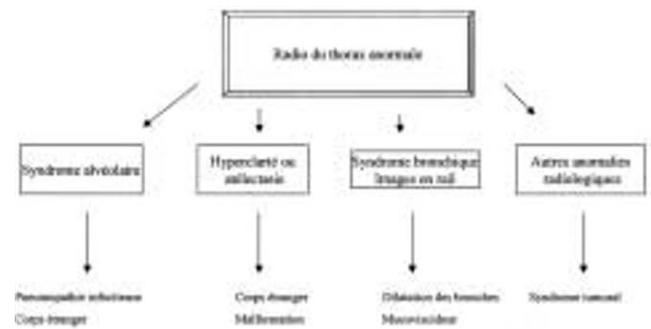


Fig. 3. Exploration d'une toux chronique chez l'enfant de 1 à 5 ans.

tic de toux asthmatique est porté sur les caractères cliniques de la toux, l'existence d'un syndrome obstructif réversible ou d'une hyperréactivité bronchique et/ou la variation du débit expiratoire de pointe au cours du nyctémère mais surtout sur l'efficacité du traitement anti-asthmatique. La toux psychogène s'observe essentiellement chez les adolescents, la coqueluche est une cause possible, les dilatations des bronches sont rares.

Dans certains centres, la réalisation couplée du test de provocation bronchique à l'analyse de l'expectoration induite permet d'affiner le diagnostic.

Conclusions

Les « vraies » toux chroniques de l'enfant comme l'ont montré les études hospitalières [13, 14] évoluent depuis plusieurs mois et non pas depuis trois semaines ; ce qui élimine la plupart des toux post-infectieuses banales. Les recommandations minimales concernant l'exploration d'une toux chronique de l'enfant ont été publiées en 1998 [124], ce sont des

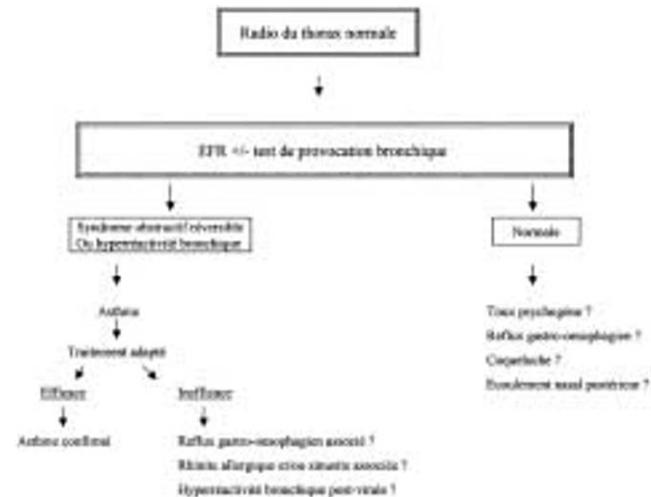


Fig. 4. Exploration d'une toux chronique chez l'enfant de plus de 5 ans.

recommandations générées par un consensus (grade III : opinions d'experts reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts) :

- la toux liée au tabagisme passif doit s'améliorer voire disparaître après son éviction ;
- tous les enfants présentant une toux chronique doivent bénéficier d'une radiographie du thorax ;
- le test de la sueur doit être systématique chez tout enfant pour lequel un diagnostic formel ne peut être posé ;
- le scanner des sinus ne doit pas être demandé en routine chez l'enfant. La relation entre écoulement nasal postérieur et sinusite n'étant pas aussi clairement établi chez l'enfant que chez l'adulte ;
- le diagnostic d'asthme est idéalement porté sur des éléments objectifs d'exploration fonctionnelle respiratoire. Chez les enfants les plus jeunes la réponse au traitement d'épreuve peut être le seul moyen de diagnostiquer une toux chronique équivalent d'asthme ;
- le reflux gastro-œsophagien doit être suspecté dans tous les cas de toux chronique de l'enfant d'étiologie inconnue, la pH-métrie des 24 heures est l'examen de référence ;
- les anomalies congénitales du système cardio-respiratoire sont rares ;
- des diagnostics étiologiques multiples de toux peuvent exister. Comme chez l'adulte les traitements doivent être réalisés de manière séquentielle et additionnelle quand la réponse au traitement est partielle ;
- les principales causes de toux chronique de l'enfant sont l'asthme, le reflux gastro-œsophagien, et l'écoulement nasal postérieur.

Remerciements

Merci à Laurence pour sa patience et sa force de frappe.

Références

- 1 Clough JB, Williams JD, Holgate ST : Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow and bronchial responsiveness in 7 and 8 year old children with cough and wheeze. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 143 : 755-60.
- 2 Powell CV, Primhak RA : Stability of respiratory symptoms in unlabelled wheezy illness and nocturnal cough. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 385-91.
- 3 Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, Sawyer SM, Robertson CF : A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998 ; 79 : 6-11.
- 4 Ninan TK, Mac Donald L, Russell G : Persistent nocturnal cough in childhood : a population based study. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 403-7.
- 5 Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, Mac Kenzie SA : Persistent nocturnal cough : randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 38-44.
- 6 Meyer AA, Aitken PV : Evaluation of persistent cough in children. *Prim Care* 1996 ; 23 : 883-92.
- 7 Parks DP, Ahrens RC, Humphries CT, Weinberger MM : Chronic cough in childhood : approach to diagnosis and treatment. *J Pediatr* 1989 ; 115 : 856-62.
- 8 Marguet C, Lukomska B, Kohen L, Mallet E : Salbutamol and beclomethasone treatment through a new spacer Babyhaler* in infants with chronic asthma. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 460 S.
- 9 Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez MD : Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1259-65.
- 10 Cypress BK : Patterns of ambulatory care in pediatrics. The National Ambulatory Medical Care Survey United States Vital and Health Statistics Department of Health Statistics. Department of Health and Human Services Publication n° (PHS) 84-1736, oct 1983.
- 11 Luyt DK, Burton PR, Simpson H : Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993 ; 306 : 1386-90.
- 12 Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD : Prevalence of asthma in Melbourne school children : changes over 26 years. *BMJ* 1991 ; 302 : 1116-8.
- 13 Holinger LD, Sanders AD : Chronic cough in infants and children : an update. *Laryngoscope* 1991 ; 101 : 596-605.
- 14 Bremont F, Micheau P, Le Roux P, Brouard J, Pin I, Fayon M : Étiologie de la toux chronique de l'enfant : analyse de 100 dossiers. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 645-9.
- 15 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.
- 16 Cloutier MM, Loughlin GM : Chronic cough in children : a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981 ; 67 : 6-12.
- 17 Hannaway PJ, Hopper GD : Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982 ; 247 : 206-8.
- 18 Marguet C, Couderc L, Bocquel N, Mallet E : Toux chronique, asthme et allergie. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 623-8.
- 19 Humphries T, Weinberger M, Vaughan L, Ekwo E : Demographic and clinical characteristics of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 75 : 197.
- 20 Koh YY, Chae SA, Min KU : Cough variant asthma is associated with higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 696-701.
- 21 Tokuyama K, Shigeta M, Maeda S, Takei K, Hoshino M, Morikawa A : Diurnal variation of peak expiratory flow in children with cough variant asthma. *J Asthma* 1998 ; 35 : 225-9.
- 22 Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE : Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 1731-5.
- 23 Badier M, Guillot C, Dubus JC : Bronchial challenge with carbachol in 3-6 year old children : body plethysmography assessments. *Pediatr Pulmonol* 1999 ; 27 : 117-23.
- 24 Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A : Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 31 : 412-8.
- 25 Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F : Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1064-9.
- 26 Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T : Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 291-5.
- 27 Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, DelBrocco S, Robertson CF : Cough sensitivity in children with asthma, recurrent cough and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997 ; 77 : 331-4.
- 28 Banner AS, Green J, O'Connor M : Relation of respiratory water loss to coughing after exercise. *N Eng J Med* 1984 ; 311 : 883-6.

- 29 Deal EC Jr, Mc Fadden ER Jr, Ingram RH Jr, Strauss RH, Jaeger JJ : Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979 ; 46 : 476-83.
- 30 Shimizu T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A : Relationship between the acid-induced cough response and airway responsiveness and obstruction in children with asthma. *Thorax* 1996 ; 51 : 284-7.
- 31 Chang AB, Phelan PD, Robertson CF : Cough receptor sensitivity in children with acute and non acute asthma. *Thorax* 1997 ; 52 : 770-4.
- 32 Clough JB, Williams JD, Holgate ST : Profile of bronchial responsiveness in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 574-9.
- 33 Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H : Recurrent cough : natural history and significance in infancy and early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1998 ; 26 : 256-61.
- 34 Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJ, Reid JA, Heaf D, Pearson MG : Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 489-93.
- 35 Toop LJ, Howie JG, Paxton FM : Night cough and general practice research. *J R Coll Gen Pract* 1986 ; 36 : 74-7.
- 36 Korppi M, Laurikainen K, Pietikainen M, Silvasti M : Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand* 1991 ; 80 : 969-71.
- 37 Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, Huiart L : Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children : influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001 ; 56 : 944-8.
- 38 O'Byrne PM, Ryan G, Morris M, McCormack D, Jones NL, Morse JL, Hargreave FE : Asthma induced by cold air and its relation to non-specific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 125 : 281-5.
- 39 Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE : Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis : relationship to airway obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984 ; 39 : 912-8.
- 40 Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan C, Avital A : Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991 ; 46 : 488-92.
- 41 Steinbrugger B, Eber E, Modl M, Weinhandl E, Zach MS : A comparison of a single-step cold-dry air challenge and a routine histamine provocation for the assessment of bronchial responsiveness in children and adolescents. *Chest* 1995 ; 108 : 741-5.
- 42 Wilson NM, Bridge P, Silverman M : Bronchial responsiveness and symptoms in 5-6 year old children : a comparison of a direct and indirect challenge. *Thorax* 1995 ; 50 : 339-45.
- 43 Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ : An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma : validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 729-36.
- 44 Crockroft DW, Murdock KY, Berscheid BA : Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 1984 ; 53 : 26-9.
- 45 Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D : Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 : 122-6.
- 46 Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J : Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : 1249-56.
- 47 Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J : Induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992 ; 47 : 25-9.
- 48 Jones PD, Hankin R, Simpson J, Gibson PG, Henry RL : The tolerability, safety and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1146-9.
- 49 Zimmerman B, Silverman FS, Tarlo SM, Chapman KR, Kubay JM, Urch B : Induced sputum : comparison of post infectious cough with allergic asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 495-9.
- 50 Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC, Toneguzzi RC, Wark PA, Wilson AJ, Hensley MJ : Airway eosinophilia is associated with wheeze but is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 977-81.
- 51 Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Godfrey S, Bar-Yishay E, Springer C : Exhaled nitric oxide and asthma in young children. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 32 : 308-13.
- 52 Labbe A, Aublet-Cuvelier B, Jouaville L, Beaugeon G, Fiani L, Petit I, Ouchchane L, Doly M : Prospective longitudinal study of urinary eosinophil protein X in children with asthma and chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 31 : 354-62.
- 53 Shapiro GG, Rachelefsky GS : Introduction and definition of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 417-8.
- 54 Konen E, Faibel M, Kleinbaum Y, Wolf M, Lusky A, Hoffman C, Eyal A, Tadmor R : The value of the occipitomenal (Waters) view in diagnosis of sinusitis : a comparative study with computed tomography. *Clinical Radiology* 2000 ; 55 : 856-60.
- 55 Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT, Shearer LT, Karibo JM, Pence HL : Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 824-30.
- 56 Garcia DP, Corbett ML, Eberly SM, Joyce MR, Le HT, Karibo JM, Pence HL, Nguyen KL : Radiographic imaging studies in pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 523-30.
- 57 Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB : Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 160-7.
- 58 Irwin RS, French CL, Curley JF, Zawacki JK, Bennett FM : Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. *Chest* 1993 ; 104 : 1511-7.
- 59 Richter JE : Ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Med* 1997 ; 103 : 130s-134s.
- 60 Mahajan L, Wyllie R, Oliva L, Balsells F, Steffen R, Kay M : Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 260-3.
- 61 Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranet S, Cezard JP, Cucchiara S, Dupont C, Geboes K : A proposition for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children : a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 704-11.
- 62 Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE : Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 913-15.
- 63 Dupont C, Molkhov P, Petrovic N, Fraitaig B : Treatment using Motilium* of gastro-esophageal reflux associated with respiratory manifestations in children. *Ann Pediatr* 1989 ; 36 : 148-50.
- 64 Dordal MT, Baltazar MA, Roca I, Marques I, Server MT, Botoy J : Nocturnal spasmodic cough in the infant. Evolution after antireflux treatment. *Allerg Immunol* 1994 ; 26 : 53-8.

- 65 Vandenplas Y : Asthma and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24 : 89-99.
- 66 Eid NS, Sheperd RW, Thomson MA : Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994 ; 18 : 39-44.
- 67 McLaughlin RB Jr, Wetmore RE, Tavill MA, Gaynor JW, Spray TL : Vascular anomalies causing symptomatic tracheobronchial compression. *Laryngoscope* 1999 ; 109 : 312-9.
- 68 Sudre-Levillain I, Roman S, Nicollas R, Triglia JM : Trachéomalacies et dyskinésies trachéales. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 757-62.
- 69 Homnick DN, Pratt HD : Respiratory diseases with psychosomatic component in adolescents. *Adolesc Med* 2000 ; 11 : 547-65.
- 70 Riegel B, Warmoth JE, Middaugh SJ, Kee NG, Nicholson LC, Melton DM, Parikh DK, Rosenberg JC : Psychogenic cough treated with biofeedback and psychotherapy. A review and case report. *Am J Phys Med Rehabil* 1995 ; 74 : 155-8.
- 71 Weinberg EG : "Honking". Psychogenic cough tic in children. *S Afr Med J* 1980 ; 57 : 198-200.
- 72 Sherman JM : Breaking the cycle : lidocaine therapy for habit cough. *J Fla Med Assoc* 1997 ; 84 : 308-9.
- 73 Bye MR : Use of a peak flow meter for positive feedback in psychogenic cough. *Pediatrics* 2000 ; 106 : 852-3.
- 74 Lokshin B, Lindgren S, Weinberger M, Koviach J : Outcome of habit cough in children treated with a brief session of suggestion therapy. *Ann Allergy* 1991 ; 67 : 579-82.
- 75 Blager FB, Gay ML, Wood RP : Voice therapy techniques adapted to treatment of habit cough: a pilot study. *J Commun Disord* 1988 ; 21 : 393-400.
- 76 Elkins GR, Carter BD : Hypnotherapy in the treatment of childhood psychogenic coughing: a case report. *Am J Clin Hyp* 1986 ; 29 : 59-63.
- 77 Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, Kim YS, Peterson BS : Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 14-19.
- 78 Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, Stivers DH, Doern GV, Vernaglia PA, Larkin AB, Baker SP : Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 138 : 305-11.
- 79 Gaillard D, Jouet JB, Egretreau L, Plotkowski L, Zahm JM, Benali R, Pierrrot D, Puchelle E : Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 810-7.
- 80 Wald ER, Guerra N, Byers C : Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 129-33.
- 81 Dutau G : *Guide pratique des infections respiratoires récidivantes chez l'enfant*. Paris : MMI éditions Havas Multimédia 2000, 200p.
- 82 Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalb M, Delbecque L, Debray B, Dewilde A, Turck D, Leclerc F : Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003 ; 35 : 75-82.
- 83 Birkebaek NH, Kristiansen M, Seefeldt T, Degn J, Moller A, Heron I, Andersen PL, Moller JK, Ostergard L : Bordetella pertussis and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1239-42.
- 84 Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH : Hospitalization and complications in children under 2 years of age with Bordetella pertussis infection. *Infection* 2000 ; 28 : 106-10.
- 85 Doucet-Populaire F, Bourgeois N, Charara O, Bellaïche M, Richardin F, Salomon JL, Berardi-Grassias L, Ghnassia JC, Foucaud P : Utilisation en routine de l'amplification génique pour le diagnostic de coqueluche chez l'enfant. *Arch Ped* 2002 ; 9 : 1145-52.
- 86 Olivier C, Roussel-Delvallez M : Micro-organismes responsables des bronchopneumopathies de l'enfant in Repères sur les infections bronchopulmonaires 3^e édition PIC éditeurs 2001.
- 87 Kerr JR, Preston NW : Current pharmacotherapy of pertussis. *Expert Opin Pharmacother* 2001 ; 2 : 1275-82.
- 88 Calendrier vaccinal 2003 avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France *BEH* n° 06/2003.
- 89 Dominguez A, Minguell S, Torres J, Serrano A, Vidal J, Salleras L : Community outbreak of acute respiratory infection by Mycoplasma pneumoniae. *Eur J Epidemiol* 1996 ; 12 : 131-4.
- 90 Mansel JK, Rosenow EC 3rd, Smith TF, Martin JW Jr : Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Chest* 1989 ; 95 : 639-46.
- 91 Carrière C, Marchandin H : Infections respiratoires dues à *Mycoplasma pneumoniae*. *La Lettre du Pneumologue* 2000 III : 65-8.
- 92 Piquet JJ, Desauty A : Incidence et gravité des corps étrangers bronchiques. Résultats et perspectives. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 1981 ; 30 : 503-6, 508.
- 93 Donato L, Weiss L, Bing J, Schwarz E : Corps étrangers trachéo-bronchiques. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 : 56S-61S.
- 94 Dutau G, Sengelin A : Les corps étrangers respiratoires de l'enfant. Expérience personnelle de 200 observations (1970-1985). *Le Pédiatre* 1988 ; 24 : 5-11.
- 95 Brown BS, Ma H, Dunbar JS : Foreign bodies in the tracheobronchial tree in childhood. *J Can Assoc Radiol* 1963 ; 14 : 158-63.
- 96 Dutau G, Bremont F, Sengelin A : Aerodigestive tract foreign bodies (discussion) in Pediatric Thoracic Surgery ; JC Fallis, RM Filler, G Lemoine (Eds), Current Topics in General Thoracic Surgery, Elsevier, New-York 1991 (pp 197-200).
- 97 Dutau G, Sengelin A, Delsol G, Baudet B, Petel B, Petel H, Rocchiccioli P : Granulomes endobronchiques secondaires à l'inhalation de corps étrangers végétaux. *Rev Med Toulouse* 1976 ; 12 : 147-51.
- 98 Benjamin B : Tracheomalacia in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984 ; 93 : 438-42.
- 99 Triglia JM, Guys JM, Louis-Borrione C : Tracheomalacia caused by arterial compression in esophageal atresia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994 ; 103 : 516-21.
- 100 Barker AF, Bardana EJ Jr : Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 137 : 969-78.
- 101 Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ : Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Chest* 1995 ; 108 : 991-7.
- 102 Baldeyrou P, Chatel A : Bronchiectasies et dystrophies bronchiques. Editions Techniques Encycl Med Chis (Paris-France) Pneumologie 6031A¹⁰, 1991 ; 8 p.
- 103 Webb WR : High resolution computed tomography of obstructive lung disease. *Radiol Clin North Am* 1994 ; 32 : 745-57.
- 104 Taussig L, Smith SM, Blumenfeld R : Chronic bronchitis in childhood: what is it ? *Pediatrics* 1981 ; 67 : 1-5.
- 105 Speight AN, Lee DA, Hey EN : Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br Med J* 1983 ; 286 : 1253-6.
- 106 Macek V, Sorli J, Kopriva S, Marin J : Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 7-10.
- 107 Seear M, Wensley D : Chronic cough and wheeze in children : do they all have asthma ? *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 342-5.
- 108 Samet JM, Tager IB, Speizer FE : The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 508-23.

- 109 DiFranza JR, Lew RA : Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 560-8.
- 110 Strachan DP, Cook DG : Health effects of passive smoking. 1 Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997 ; 52 : 905-14.
- 111 Cook DG, Strachan DP : Health effects of passive smoking. 3 Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997 ; 52 : 1081-94.
- 112 Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, Martinez FD : Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149 : 1030-7.
- 113 Magnus P, Nafstad P, Oie L, Carlsen KC, Becher G, Kongerud J, Carlsen KH, Samuelsen SO, Botten G, Bakkevig LS : Exposure to nitrogen dioxide and the occurrence of bronchial obstruction in children below 2 years. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27 : 995-9.
- 114 Samet JM, Lambert WE, Skipper BJ, Kushing AH, Hunt WC, Young SA, McLaren LC, Schwab M, Spengler JD : Nitrogen dioxide and respiratory illnesses in infants. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 1258-65.
- 115 Braun-Fahrlander C, Ackermann-Lieblich U, Schwartz J, Gnehm HP, Rutishauser M, Wanner HU : Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 42-7.
- 116 Braun-Fahrlander C, Vuille JC, Sennhauser FH, Neu U, Kunzle T, Grize L, Gassner M, Minder C, Schindler C, Varonier HS, Wuthrich B : Respiratory health and long term exposure to air pollutants in Swiss school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1042-9.
- 117 Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JM, Spengler JD, Ferris BG Jr : Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 587-94.
- 118 Dockery DW, Pope CA 3rd : Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994 ; 15 : 107-32.
- 119 Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, Haluszka J, Kalandidi A, Pekkanen J : Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE project. Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 1354-61.
- 120 Von Mutius E, Fritsch C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H : Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *Br Med J* 1992 ; 305 : 1395-9.
- 121 Fauroux B, Sampil M, Quenel P, Le Moullec Y : Ozone: a trigger for hospital pediatric emergency room visits. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 30 : 41-6.
- 122 Committee on Drugs : Use of codeine-and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 918-20.
- 123 Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE : Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993 ; 12 : 799-802.
- 124 Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK : Managing cough as a defence mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998 ; 114 : 133S-181S.