

Toux et expectorations: étiologies et diagnostic différentiel

T. C. Medici^a, M. Häcki^b, M.V. Spiegel^c

^a Universität Zürich
^b M. Häcki, Gubelhangstrasse 6, 8050 Zürich
^c Medizinische Klinik, Spital Uster

Correspondance:
 Dr M.V. Spiegel
 Medizinische Klinik
 Spital Uster
 CH-8610 Uster

Introduction

La toux est un réflexe physiologique complexe, un mécanisme de protection contre les toxiques inhalés, un mécanisme de voirie bronchique important, un indicateur de pollution, une cause d'irritation dans la salle de concert et enfin un symptôme cardinal de maladies pulmonaires. La toux, chez une personne par ailleurs en bonne santé, est la réponse physiologique à un stimulus inhalé, et chez un malade le symptôme le plus fréquent, et souvent le premier d'une maladie pulmonaire. Au début du siècle passé encore, la toux évoquait en premier lieu la tuberculose. Mais actuellement, ce sont les bronchopneumopathies chroniques qui viennent en tête, et de loin, conséquences de la fumée du tabac.

Les études épidémiologiques montrent qu'une personne sur deux (données personnelles) à six souffre d'une toux fréquente ou permanente [1-3]. Les hommes sont plus fréquemment tousseurs que les femmes. La toux augmente avec l'âge. La toux chronique, accompagnée d'expectorations, est le sort de la plupart des

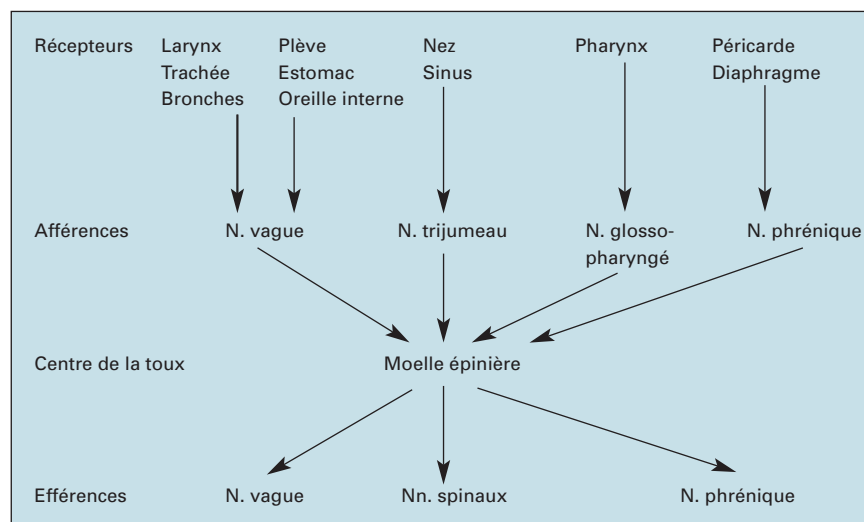
fumeurs leur vie durant. Moins de la moitié de la population (44%) considère la toux en elle-même comme un symptôme d'une maladie. Mais 82% prennent au sérieux toux et expectorations. Les hommes accordent une moins grande importance à ces deux symptômes que les femmes. 49% d'hommes seulement, contre 58% de femmes consultent leur médecin pour leur toux: 82% leur médecin traitant, 10% un interniste et 7% un pneumologue [3]. Ces données épidémiologiques impressionnantes montrent bien que la toux est l'un des symptômes les plus fréquents, et que le médecin praticien y est très souvent confronté.

Le réflexe tussigène

Chaque effort de toux suit un arc réflexe (fig. 1). L'impulsion initiale est une excitation des récepteurs tussigènes ou des voies nerveuses afférentes par des stimuli inflammatoires, mécaniques ou chimiques. Les récepteurs tussigènes comprennent les récepteurs d'irritations au niveau du larynx, de la trachée et des grosses bronches, les récepteurs à fibres C des parois alvéolaires et les récepteurs à la tension de la musculature lisse bronchique. Ce réflexe suit toujours le même chemin, l'impulsion partant du récepteur pour arriver au centre par les nerfs afférents, centre qui la transmet aux nerfs efférents pour faire se contracter la musculature expiratoire [4].

La toux comporte plusieurs étapes. Après inspiration de plus d'un litre d'air, la glotte se ferme. La pression intrathoracique monte à 60-300 mm Hg suite à la contraction de la musculature expiratoire. Puis la glotte s'ouvre brusquement, et l'air est expulsé dans la trachée à des vitesses de 100-280 m/s, ce qui donne un peak-flow de 10 l/s au niveau buccal.

Figure 1.
Anatomie du réflexe tussigène.



Les voies respiratoires sont comprimées à l'expiration, et la vitesse d'expulsion de l'air dans les bronches propulse les sécrétions bronchiques en direction de la bouche pour les expectorer.

Clinique et diagnostic différentiel

En clinique, nous distinguons la toux aiguë, d'une durée inférieure à trois semaines, de la toux chronique, et la toux sèche, ou non productive de la toux productive, accompagnée d'expectorations [5]. La toux peut en outre être diurne ou nocturne, au repos ou à l'effort, en position assise ou couchée, lors de l'absorption de liquides ou postprandiale, à l'air froid ou pollué, en quintes ou à répétition.

Parmi toutes ces caractéristiques de la toux, c'est surtout la distinction entre toux **aiguë** et toux **chronique** qui est importante pour la clinique, le diagnostic différentiel et le traitement. Il n'est pas certain que la catégorie subaiguë, à savoir une toux de 3 à 8 semaines, soit un enrichissement ni une délimitation par rapport à la toux chronique, vu que les étiologies d'une toux subaiguë sont les mêmes que celles d'une toux chronique [6]. Les épisodes de toux aiguë sont les plus fréquents à tout âge, la plupart du temps secondaires à des infections virales des voies respiratoires hautes. Cette symptomatologie autolimitée n'impose souvent pas de diagnostic, et son traitement est réservé à des situations d'exception. La toux chronique, qui ne répond généralement que de manière insuffisante à un traitement symptomatique, est une tâche difficile en matière de diagnostic différentiel.

Toux aiguë

Toux durant moins de trois semaines. Son diagnostic étiologique peut se limiter à l'anamnèse et au status clinique, éventuellement à une tentative thérapeutique, car ses causes les plus

fréquentes sont des infections virales des voies respiratoires proximales, une sinusite, une exacerbation d'une bronchite chronique ou une rhinite, allergique ou non allergique [5] (tabl. 1). Un diagnostic plus poussé n'est indiqué que si les symptômes d'accompagnement évoquent une étiologie plus grave.

Refroidissement ou «common cold». Le refroidissement, ou «common cold», endémique est la cause la plus fréquente de toux aiguë. Jusqu'à 83% des patients se plaignent de ce symptôme au début, et ils sont encore 26% à deux semaines [7]. Il s'agit d'une infection des voies respiratoires proximales par rhino-, myxo-, paramyxo-, adéno- et rétrovirus. Le diagnostic n'a pas besoin d'être plus poussé, surtout en présence d'autres symptômes tels que rhume, obstruction nasale, «postnasal drip» avec ou sans fièvre, et si l'auscultation pulmonaire est normale. Aucun autre examen n'est indiqué: la radiographie thoracique est normale chez plus de 97% des patients [8].

Rhino-sinusite. La rhino-sinusite ou sinusite aiguë peut être due autant à des virus qu'à des bactéries (*H. influenzae*, pneumocoques); mais les virus sont nettement plus fréquents. Il faut penser aux bactéries si les sinus sont sensibles à la percussion, s'il y a une rhinorrhée purulente et si les symptômes ne répondent ni aux décongestionnants ni aux antihistaminiques [5, 6].

Exacerbation d'une bronchite chronique. L'exacerbation d'une bronchite chronique, pouvant être d'origine virale, bactérienne ou chimico-toxique, est facile à diagnostiquer par l'anamnèse et le status clinique, surtout si le patient est fumeur.

D'autres étiologies d'une toux aiguë peuvent être une rhinite aiguë ou chronique, allergique ou non allergique, ou un asthme. Chez les vieillards, il faut penser à une pneumonie, une insuffisance cardiaque, une broncho-aspiration et une embolie pulmonaire. Jusqu'à 50% des patients ayant une embolie pulmonaire confirmée présentent une toux aiguë, symptôme trop souvent négligé dans le diagnostic [9].

Toux chronique chez l'enfant

En clinique, pour le diagnostic d'une toux chronique, la classification empirique selon les causes de toux fréquentes et rares en fonction de l'âge a fait ses preuves.

Chez l'enfant, la toux chronique est souvent secondaire à des infections virales traînantes, à un asthme, ou psychogène, rarement à un corps étranger ou à une mucoviscidose.

Tableau 1. Causes de la toux aiguë chez l'adulte.

Fréquentes	Rares
Refroidissements («common cold»)	Asthme
Sinusite aiguë	Insuffisance cardiaque
Exacerbation d'une BPCO*	Pneumonie
Rhinite allergique ou non allergique	Broncho-aspiration
	Embolie pulmonaire
	Coqueluche

* BPCO = Bronchopneumonie chronique obstructive

Tableau 2. Causes de la toux chronique.

	Enfant	Adulte	Vieillard
Fréquentes	infection virale	fumée	fumée
	asthme	bronchite chronique	bronchite chronique
	psychogène	postnasal drip syndrom reflux gastro-œsophagien	st. après infection virale
Rares	aspiration d'un corps étranger	cancer bronchique	cancer bronchique
	mucoviscidose	tuberculose	insuffisance cardiaque
		bronchiectasies	asthme
		pneumonie	broncho-aspiration
		pneumopathies interstitielles	tuberculose
		psychogènes	pneumonie
Iatrogènes		inhibiteurs de l'ECA	
		stéroïdes en aérosols	

Infections virales. Les infections virales récidivantes ou traînantes, sous l'effet des lésions épithéliales au niveau des voies respiratoires, mettent à nu une partie des récepteurs tussigènes localisés à la surface de la muqueuse, ce qui en augmente l'excitabilité. Le système bronchique devient hyperréactif, avec souvent une toux généralement sèche pouvant durer plusieurs semaines, typiquement accentuée par l'inhalation d'air sec, le changement de température et la fumée de cigarettes.

Asthme. Le diagnostic doit être évoqué en présence d'une toux à prédominance nocturne, à l'effort, à l'excitation ou lors d'une infection virale banale. L'**asthme classique** avec dyspnée aiguë, sifflement expiratoire, toux et expectorations, avec obstruction bronchique fonctionnelle réversible documentée, ne pose généralement aucun problème diagnostique.

Il n'est par contre pas rare que les **formes atypiques d'asthme** soient manquées chez l'enfant: dans la **toux asthmatique**, la toux sèche, irritative, chronique, gênante, généralement plus marquée la nuit, est le seul symptôme de l'asthme [11]. Il n'y a pas d'obstruction bronchique fonctionnelle. Le bronchospasme latent ne peut être mis en évidence que par test de provocation bronchique.

L'**asthme oligosymptomatique** se manifeste par une toux chronique et un bronchospasme à l'effort surtout. La fonction pulmonaire montre une obstruction bronchique réversible. Un test de provocation bronchique négatif exclut un asthme avec une très grande probabilité, mais s'il est positif, il ne témoigne que d'une hyperréactivité bronchique.

Si la suspicion est cliniquement très forte, et en l'absence de moyens techniques, il est défendable chez l'enfant de faire une tentative

de traitement par bronchodilatateurs et corticostéroïdes en inhalation, sans autres examens.

Toux psychogène. Une toux explosive, aboyante chez un enfant par ailleurs en bonne santé, qui ne survient jamais la nuit et peut être déclenchée à la demande, suggère une étiologie psychogène. Les quintes de toux peuvent être violentes au point de provoquer des fractures de côtes. L'enfant adopte souvent une position caractéristique lors de ses quintes, le menton au contact du sternum et une main tenant le cou. L'investigation révèle la plupart du temps une névrose anxieuse ou d'autres conflits émotionnels.

Aspiration d'un corps étranger. L'inhalation d'un corps étranger n'est généralement le fait que des enfants de moins de trois ans. Il s'agit souvent de particules solides, p.ex. noisettes ou jouets en plastique. La toux est violente et persistante sitôt après l'aspiration, et peut se calmer progressivement par la suite. A l'auscultation, il y a souvent un «wheezing» unilatéral avec diminution du murmure vésiculaire. Immédiatement après l'aspiration, tapoter le thorax la tête en bas, et bronchoscopie si échec d'expulsion.

Mucoviscidose. Les symptômes sont une toux avec expectorations particulièrement visqueuses, infections respiratoires récidivantes, syndrome de malabsorption sur insuffisance pancréatique et retard de croissance. Le symptôme majeur est assez souvent une toux sèche irritative chronique, avec quintes coqueluchoïdes pouvant aller jusqu'au vomissement. Radiologiquement, il y a des taches d'atélectasie éparses. La contamination du tractus respiratoire par *Staphylococcus aureus* d'abord est

pathognomonique, puis par *Pseudomonas aeruginosa* mucoïde. Malgré les complications pulmonaires classiques que sont la pneumonie, les bronchiectasies et les abcès, la fièvre est étonnamment rare. La toux chronique et les infections respiratoires à répétition mènent au diagnostic. En présence de symptômes cliniques, la confirmation du diagnostic est donnée par le test à la sueur, avec une concentration de sodium et de chlore trois à cinq fois supérieure à la normale (plus de 60 mEq/L).

Toux chronique chez l'adulte

Chez l'adulte, la fumée, avec ou sans bronchite chronique, l'asthme, la rhino-sinusite chronique avec «postnasal drip», le reflux gastro-œsophagien et le traitement par inhibiteurs de l'ECA sont les causes de toux les plus fréquentes (95%) [5, 6]. Il y a souvent association de plusieurs tableaux cliniques. Comparativement à ces étiologies, le cancer bronchique, la tuberculose et les infiltrats pulmonaires diffus sont plus rares, certes, mais leur diagnostic est beaucoup plus important (tabl. 2).

Fumée. Chez le fumeur, la toux est déclenchée par une irritation directe des récepteurs tussigènes par la fumée inhalée, et par des lésions inflammatoires chroniques de la muqueuse bronchique avec hypersécrétion et dyscrinie. L'incidence la plus élevée de toux se voit comme prévu chez les fumeurs de cigarettes, puis chez les fumeurs de pipe et de cigares. Dans une étude ayant porté sur 200 fumeurs, la toux chronique a disparu chez 77% après abstinence tabagique, après un mois chez plus de la moitié d'entre eux [12].

Tous les fumeurs ne remplissent pas les critères de la bronchite chronique, à savoir toux et expectorations pendant plus de trois mois deux années de suite. La fumée de cigarettes et la bronchite chronique sont très probablement les causes les plus fréquentes d'une toux irritative chronique. Le symptôme dominant de la bronchite chronique est la production excessive de mucus trachéo-bronchique. Fonctionnellement, l'obstruction bronchique est généralement irréversible à la bronchodilatation, ou très partiellement réversible.

Rhino-sinusite chronique. De nombreux patients présentant des pathologies nasosinuales chroniques souffrent de toux. Chez les non-fumeurs, le «postnasal drip», l'écoulement postérieur, est vraisemblablement la cause la plus courante d'une toux chronique [5, 6]. Ce syndrome se caractérise cliniquement par l'impression subjective d'un écoulement pharyngé de sécrétions, et par un raclement de gorge impératif. A l'examen, la muqueuse pharyngée

a un aspect granuleux, souvent accompagné d'un écoulement postérieur. Le «postnasal drip» se voit surtout dans la rhino-sinusite chronique, la rhinite allergique et l'obstruction du nasopharynx par des végétations hyperplasées ou des polypes muqueux.

Nul ne peut affirmer que la toux est déclenchée par une irritation des récepteurs tussigènes pharyngés ou laryngés sous l'effet de l'écoulement de ces sécrétions, ou par une irritation des récepteurs bronchiques par broncho-aspiration, ni que la cause en est une maladie de la muqueuse du tractus respiratoire proximal et distal. La radiographie des sinus peut aider au diagnostic, qui montre un épaississement muqueux ou un niveau hydro-aérique, et la ponction des sinus. La surinfection bactérienne n'est cependant pas la règle.

Comme dans l'asthme, un traitement d'essai par décongestionnants, antihistaminiques et/ou corticostéroïdes topiques peut être tenté en cas de suspicion clinique, et son succès confirmera le diagnostic dans une large mesure.

L'association «postnasal drip» et asthme exprime une réaction de la muqueuse respiratoire dans son ensemble, et elle est donc fréquente. Si la toux persiste malgré un traitement efficace de la rhino-sinusite chronique, il vaut la peine d'effectuer un examen de la fonction pulmonaire, avec un test de provocation bronchique le cas échéant [5, 6].

Reflux gastro-œsophagien. La cause d'une toux chronique peut être une maladie de reflux gastro-œsophagien jusque dans 21% des cas [13]. Et dans le reflux gastro-œsophagien, l'incidence des complications broncho-pulmonaires peut aller jusqu'à 40% [14]. Le diagnostic clinique se base sur la symptomatologie, avec pyrosis fréquent et renvois acides. La radiologie peut parfois mettre un reflux de baryum en évidence, et l'endoscopie une œsophagite dans les cas les plus graves. Le diagnostic de certitude n'est possible qu'avec une pH-métrie sur 24 h et une œsophagomanométrie.

Le reflux gastro-œsophagien ne s'accompagne pas nécessairement de symptômes œsophagiens; chez 40% des patients dont la toux est secondaire à un reflux, toux chronique, catarrhe et bronchite à répétition sont les seules manifestations [14].

Cancer bronchique. La toux chronique n'est qu'un symptôme tardif de cancer bronchique; un tiers des patients seulement toussent à un stade précoce. Mais la toux irritative se voit chez 70 à 90% des patients à un stade ultérieur, la plupart du temps avec des symptômes tels qu'hémoptysie et douleurs thoraciques.

Il faut se méfier d'un cancer bronchique si un fumeur se plaint d'une toux d'apparition ré-

cente ou d'une modification du caractère de sa toux. Avec une radiographie du thorax normale et une toux comme seul symptôme, un cancer bronchique est certes improbable, mais en présence d'autres facteurs de risque, il ne faut pas attendre avec les examens complémentaires, dont cytologie des expectorations, tomographie computerisée et bronchoscopie.

Tuberculose. La tuberculose pulmonaire est devenue rare, mais elle fait toujours partie du diagnostic différentiel d'une toux chronique. Surtout chez les immigrants de pays du Tiers-Monde, et chez des patients dont les mécanismes de défense sont affaiblis, la toux chronique peut être le fait d'une tuberculose. En règle générale, les symptômes d'accompagnement sont une perte de poids et un état subfébrile. Si la radiographie du thorax est normale, une tuberculose est hautement improbable; le diagnostic différentiel porte sur un envahissement ganglionnaire ou une tuberculose bronchique.

Bronchiectasies. Les épisodes récidivants de toux productive, et surtout avec expectorations purulentes, évoquent chez un non-fumeur des bronchiectasies. Si leur localisation est dans un lobe supérieur, la toux n'est généralement pas productive et le diagnostic est difficile si la radiographie du thorax est normale.

Infiltrats pulmonaires diffus. Le symptôme majeur de toutes les pathologies pulmonaire diffuses est la dyspnée d'effort (>90%). Dans la plupart des cas (jusqu'à 73%) il y a en outre une toux sèche irritative, rebelle. Le diagnostic de suspicion clinique est confirmé par l'auscultation typique et la radiographie thoracique pathologique (conventionnelle ou TC).

Toux chronique chez le vieillard

La toux chronique se manifeste essentiellement pendant la nuit chez le vieillard. Les causes les plus courantes sont l'insuffisance cardiaque gauche, la broncho-aspiration récidivante et la première manifestation tardive d'un asthme.

Insuffisance cardiaque gauche. Une toux sèche exclusivement nocturne, en position couchée, peut être la seule manifestation d'une insuffisance cardiaque gauche. Mais il y a la plupart du temps d'autres symptômes, dont dyspnée d'effort et orthopnée. La radiographie du thorax contribue au diagnostic, avec une cardiomégalie et des signes de stase pulmonaire. Dans les cas peu clairs, un traitement diurétique ou une diminution de la précharge par l'administration vespérale de dérivés nitrés

est défendable, et le succès de ce traitement confirmera le diagnostic.

Broncho-aspiration. Chez un patient obèse, des quintes de toux nocturnes font penser à une broncho-aspiration récidivante. Pyrosis et oppression rétrosternale peuvent faire défaut. A la radiographie, il y a souvent des infiltrats alternants dans les parties sensibles des poumons. Un décubitus antireflux, la suppression des repas tard le soir, les anti-H₂ et la perte de poids en amélioreront la symptomatologie.

Asthme. La première manifestation d'un asthme n'est pas rare chez le vieillard. La toux asthmatique nocturne sans autres symptômes [11] est difficile à préciser dans le diagnostic différentiel, car l'insuffisance cardiaque gauche latente est fréquente.

Toux iatrogènes

Inhibiteurs de l'ECA. 10–15% des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine présentent comme effet indésirable une toux sèche irritative [15]. Il ne semble y avoir aucune différence entre les différentes substances de cette classe; cet effet indésirable survient tout autant sous captopril que sous énalapril et lisinopril. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore élucidés. L'enzyme de conversion de l'angiotensine agit également sur le métabolisme de la bradykinine. Les inhibiteurs de l'ECA augmentent probablement le taux de bradykinine circulante, ce qui stimule certains récepteurs bronchiques et déclenche la toux. Les prostaglandines jouent probablement un certain rôle: la toux sous inhibiteurs de l'ECA est atténuée par la prise de sulindac, un anti-inflammatoire non stéroïdien [16]. Cette toux se manifeste la plupart du temps au cours de la première semaine de traitement, mais cela peut aller jusqu'à six mois. La toux disparaît quelques jours après l'arrêt du traitement, mais peut persister jusqu'à quatre semaines [15].

Stéroïdes topiques en aérosol. La toux et les râles sont des effets indésirables fréquents des stéroïdes inhalés par aérosols. Dans une grande étude, 20% des asthmatiques n'ont plus pu utiliser leurs stéroïdes topiques en raison d'une toux irritative violente, avec obstruction bronchique fonctionnelle documentée après le spray [17]. Ces patients présentent très probablement une excitabilité particulière de leurs récepteurs tussigènes laryngés, et une tendance accrue à tousser en phase d'obstruction bronchique notable. Il est possible que le gaz propulseur joue également un rôle. Cette toux peut être prévenue chez une partie de ces pa-

tients par inhalation préalable d'un bronchodilatateur.

Etiologies rares de la toux

Des irritations au niveau de l'arc réflexe afférent peuvent parfois provoquer une toux chronique rebelle à tout traitement. Sont connus comme facteurs étiologiques d'une toux des pathologies pleurales, diaphragmatiques et péricardiques. Des rapports anecdotiques citent le déclenchement d'une toux par irritation du tympan par des cheveux dans le conduit auditif externe, des irritations du vague par un neurinome, des ostéophytes cervicaux et des anévrysmes artériels [5].

Quintessence

- La toux aiguë dure moins de trois semaines et résulte la plupart du temps d'une bronchite virale. C'est l'un des motifs les plus fréquents de traitement antibiotique inutile.
- Le traitement symptomatique doit suivre le diagnostic clinique. Chez les $\frac{3}{4}$ des patients, la toux disparaît en l'espace de 14 jours.
- La toux chronique, durant plus de trois semaines, a des étiologies variables selon les âges.
- Les causes les plus importantes de la toux sont par ordre de fréquence:
 - Chez l'enfant, infections virales traînantes, asthme et tic psychogène.
 - Chez l'adulte, fumée de cigarettes, bronchite chronique, asthme, post-nasal drip syndrom, et reflux gastro-œsophagien.
 - Chez le vieillard, insuffisance cardiaque gauche, broncho-aspiration récidivante et asthme.

Tableau 3. Complications de la toux.

Musculature	ascension des CPK tendomyoses ruptures
Squelette	fractures de côtes
Poumons	pneumomédiastin pneumothorax
Cœur	bradycardie bloc AV
Cerveau	syncope tussigène

Une étude australienne [18] cite la **coqueluche** chez des adultes pourtant vaccinés. Mais l'immunité vaccinale ne dure que dix à douze ans. Au cours d'une épidémie de coqueluche, quelque 10% des personnes infectées ont été des adultes [19].

Le diagnostic est posé par PCR sur le frottis nasopharyngé, complété par le dosage des IgG et IgA spécifiques, et RFC pour Bordetella pertussis si le problème perdure.

Complications de la toux

Lors d'une quinte de toux violente, la pression intrathoracique peut atteindre 300 mm Hg. Les conséquences potentiellement graves sont perte de connaissance par obstacle au retour veineux, avec chute tensionnelle, et syncope tussigène véritable par transmission subite de la pression intrathoracique au LCR. Toutes les complications de la toux (tabl. 3) sont le fait de la contraction musculaire et de l'augmentation de la pression intrathoracique.

Références

- 1 Loudon RG. Smoking and cough frequency. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 1073-136.
- 2 Loudon RG, Brown LC, Hurst SK. Cough frequency in a group of males. *Arch Environ Health* 1965; 11:372-4.
- 3 Meister R, Hinnah V. Zum Symptom Husten in der Bevölkerung: Ergebnisse einer Repräsentativumfrage an 10016 Bürgern der Bundesrepublik. *Prax Klin Pneumol* 1983;37: 257-64.
- 4 Sant'Ambrogio E. Afferent pathways for the cough reflex. *Clin Respir Physiol* 198;65:1007-23.
- 5 Irwin RS, Boulet L, Cloutier M, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(Suppl): 133S-81S.
- 6 Irwin RS, Madison JK. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
- 7 Curley FJ, Irwin RS, Pratter, Stivers DH, Doern GV, Vernaglia PA, et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:305-11.
- 8 Diehr P, Wood RW, Bushyhead, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough - a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37:215-25.
- 9 Moser KM. Pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:829-52.
- 10 Skinner C. Cough. *The Practitioner* 1986;230:533-7.
- 11 Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300: 633-7.
- 12 Wynder EL, Kaufmann PL, Lesser RL. A short-term follow-up study on ex-cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:645-55.
- 13 Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev. Respir Dis* 1990;141:60-7.
- 14 Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000;95 (Suppl): S11.
- 15 Israil ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117: 117-234.
- 16 Nicholls MG, Gilchrist NL. Sulindac and cough induced by converting enzyme inhibitors. *Lancet* 1987;1: 872(letter).
- 17 Shim Ch, Williams MH. Cough and wheezing from Beclomethasone Aerosol. *Chest* 1987;91:207-9.
- 18 Robertson W, Goldberg H, Jarvie BH, Smith DD, Whybin LR. Bordetella pertussis infection: a cause of persistent cough in adults. *Med J Aust* 1987;146:522-5.
- 19 Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995;273:1044-6.