

La toux sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion : incidence et facteurs associés

Cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: incidence and associated factors.

Sonou Djidjoho Joël Arnaud¹, Wachinou Ablo Prudence², Adjagba Philippe Mahouna¹, Ahojo Milda¹, Salanon Elfried², Fiogbé Arnaud², Moussé Latif¹, Eyissè-Kpoussou Yasmine³, Hounkponou Murielle¹, Agodokpessi Gildas², Houénassi Dèdonougbo Martin¹.

1. Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga, Cotonou, Bénin
2. Centre National Hospitalier de Pneumo-Physiologie, Cotonou, Bénin
3. Polyclinique d'Atinkanmey, Cotonou, Bénin.

Résumé

Introduction : La toux induite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) limite leur utilisation.

Objectif : L'objectif était de déterminer l'incidence de la toux induite par les IEC chez des patients traités à Cotonou et de déterminer les facteurs associés.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte historico-prospective menée sur 4 mois au Centre National Hospitalier Hubert Maga et à la Polyclinique Atinkanmey. Les patients inclus étaient admis en consultation de cardiologie, mis sous IEC pendant la période d'étude ou au plus six mois avant l'inclusion. La toux a été étudiée à travers son incidence, sa description clinique et ses facteurs favorisants. L'imputabilité de cette toux aux IEC était établie lorsqu'elle cessait à l'arrêt du traitement.

Résultats : Cent cinquante-quatre patients ont été inclus, traités par captopril, énalapril, ramipril ou par énénapril. Dix-neuf cas de toux ont été recensés. L'imputabilité de la toux à l'IEC a été retenue dans 15 cas soit 2,24 cas pour 100 personnes-mois. Cette toux était sèche (87%, n=13), survenue en moyenne 25,7 ± 3 jours après initiation du traitement et n'était pas liée à l'heure de prise. En analyse bivariée, le terrain atopique était associé à sa survenue.

Conclusion : Cent nouvelles prescriptions d'IEC sur un mois induisent 2 nouveaux cas de toux à Cotonou. Cette incidence est élevée en comparaison aux données publiées sous d'autres cieux.

Mots-clés

Toux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Bénin.

Summary

Introduction: Cough induced by angiotensin-converting enzyme (ACEI) inhibitors limits their use.

Objective: The objective was to determine the incidence of cough induced by ACEI in patients treated in Cotonou and to determine the associated factors.

Methods: This is a historical-prospective cohort study conducted over 4 months at the National Teaching Hospital Hubert Maga and the Atinkanmey Polyclinic. The patients included were admitted to a cardiology clinic, put on ACEI during the study period or six months at most prior to inclusion. Cough induced by ACEI inhibitors was studied through its incidence, its clinical description and its contributing factors. Cough was attributed to ACEI if the cough ceased when the treatment was discontinued.

Results: One hundred and fifty-four patients were included, treated with captopril, enalapril, ramipril or perindopril. Nineteen cases of cough were identified. Cough was attributed to ACEI in 15 cases, i.e. 2.24 cases per 100 person-months. This cough was dry (87%, n=13), occurred on average 25.7 ± 3 days after initiation of treatment and was not related to the time of intake. In bivariate analysis, only atopy was associated with its occurrence.

Conclusion: One hundred new ACEI prescriptions over one month induced 2 new cases of cough in Cotonou. This incidence is high compared to data published elsewhere.

Keywords

Cough, angiotensin converting enzyme inhibitors, Benin.

Correspondance

Sonou Djidjoho Joël Arnaud

Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga, Cotonou, Bénin

e-mail : arnsonou@gmail.com

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) sont des médicaments très utilisés en pratique courante. Ils ont pris une place considérable dans la thérapeutique cardio-vasculaire à travers une réduction prouvée de la morbi-mortalité [1]. En 2010, aux Etats-Unis, les IEC étaient la cinquième classe médicamenteuse la plus utilisée avec 168 millions de prescriptions [2]. Ils sont indiqués dans l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, les cardiopathies ischémiques, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), la néphropathie diabétique et d'autres causes d'insuffisance rénale [3]. Toutefois, l'utilisation des IEC peut être limitée par la toux qui reste l'un de leurs effets indésirables majeurs. Cette toux peut altérer la qualité de vie et entraîner une baisse de l'observance thérapeutique. Sa prévalence varie de 5 à 35% et est marquée par des différences ethniques [4]. En effet, des séries publiées ont retrouvé une plus forte prévalence chez les sujets afro-américains et asiatiques comparativement aux caucasiens [5,6]. Les données provenant d'Afrique subsaharienne concernant l'incidence de cette toux, sa description clinique et ses facteurs favorisants sont quasi-inexistantes. Le présent travail vise à recueillir ces informations afin de faciliter la surveillance du traitement et améliorer l'observance thérapeutique.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte historico-prospective dynamique qui s'est déroulée à Cotonou (Bénin) à la Clinique Universitaire de Cardiologie du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga et à la Polyclinique Atinkanmey. La période d'étude était de quatre mois (août à Novembre 2018). Ont été inclus les patients admis en consultation de cardiologie, mis sous IEC pendant la période d'étude ou au plus six (06) mois avant l'inclusion, et qui ont donné leur consentement libre et éclairé. Les sujets qui présentaient une toux chronique avant le début du traitement IEC et ceux non revus au rendez-vous de contrôle n'ont pas été inclus dans l'étude. La variable dépendante était la survenue ou non de la toux imputable aux IEC et ses caractéristiques descriptives (délai d'apparition après instauration du traitement IEC, caractère productif ou non, prédominance diurne ou nocturne, importance de la

gêne occasionnée). Le taux d'incidence a été la mesure de fréquence utilisée pour cette toux étant donné qu'il s'agit d'une cohorte dynamique. Ce taux a été obtenu par la formule : . Le nombre de personnes-temps à risque a été calculé par la méthode exacte soit la somme des durées de prise du traitement IEC par les participants.

La 1^{ère} indication du traitement IEC, le principe actif utilisé, le moment de prise dans la journée, la durée du traitement, les antécédents pathologiques et les facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, consommation de tabac au cours des 12 mois précédant l'étude), l'indice de masse corporelle (IMC), le périmètre abdominal (PA) et les données biochimiques (créatininémie, kaliémie) ont également été renseignés.

Les informations ont été collectées par entrevue semi-structurée face à face enquêteur-enquêté et par exploitation des dossiers médicaux. Les patients ont été suivis sans interférence dans la programmation de leur date de rendez-vous. Ils ont été informés de la nécessité de consulter sans délai dès lors qu'un nouveau symptôme inexplicable apparaissait.

L'imputabilité de la toux aux IEC a été établie lorsque la toux cessait à l'arrêt du traitement IEC et qu'il n'y avait pas d'autre possible étiologie après explorations complémentaires (spirométrie). L'obésité était définie par un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m² et l'obésité abdominale pour un pourtour abdominal supérieur ou égal à 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes [7]. La clairance a été calculée en utilisant la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée par le biais de l'application Medicalcal® [8]. Les participants ayant des antécédents de manifestation allergique cutanée ou respiratoire (autre que l'asthme) ont été considérés comme ayant un terrain atopique. L'asthme a été retenu chez les patients ayant des antécédents récurrents de dyspnée avec respiration sifflante. Les variables ont été renseignées en fonction de leur niveau de complétude.

Après la collecte, les données ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel Stata 14 (© 2020 **StataCorp LLC, USA**). Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de leurs paramètres de tendance centrale accompagnés des paramètres de dispersion associés. Concernant les variables qualitatives, les fréquences ont été estimées. Pour étudier l'association entre les variables indépendantes et l'apparition de la toux, les tests de Chi² de Fisher et de Pearson ont été utilisés selon les cas. Une régression logistique binaire

avec une sélection ascendante a été réalisée en analyse multivariée afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'apparition d'une toux sous IEC. Un seuil de significativité de 5% a été retenu pour les comparaisons.

La collecte des données n'a pas impacté le processus de soins aux patients garantissant ainsi leur sécurité. Le consentement oral des patients a été obtenu avant leur inclusion dans l'étude. La confidentialité des données a été respectée. Les autorisations administratives préalables à la réalisation de cette étude ont été obtenues. Cette enquête observationnelle est conforme à la Déclaration d'Helsinki.

RÉSULTATS

La taille de l'échantillon était de 154 participants.

Caractéristiques démographiques et antécédents

L'âge moyen était de $56 \pm 11,2$ ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle des sujets de 30 à 59 ans (63%, n=97) suivie de celle des 60 ans et plus (36,4%, n=57). Les femmes représentaient 60,4% de l'échantillon.

Un antécédent d'asthme était présent chez 9,1% (n=14) des patients tandis que 24 patients (15,6%) avaient un terrain atopique.

Facteurs de risque athéromateux et données biochimiques

Les facteurs de risque athéromateux et les données biochimiques sont consignés dans le tableau 1. Dans l'échantillon, 21,4% (n=33) étaient diabétiques, 37% (n=57) obèses et 10,2% (n=10) avaient une insuffisance rénale.

Le traitement par IEC

L'indication du traitement IEC était principalement une hypertension artérielle (HTA) non compliquée (62,3%, n=96). Le périmètre abdominal était le principe actif le plus utilisé (54,5%, n=84) suivi du ramipril (28,6%, n=44) (tableau 2). Neuf patients sur dix (90,3%, n=139) prenaient leur IEC le matin. A l'inclusion dans l'étude, la durée moyenne de prise du traitement était de $79,1 \pm 6$ jours (avec des extrêmes de 6 et 210 jours). La durée totale moyenne de prise de l'IEC (incluant la durée du traitement à l'inclusion et la durée du suivi) était de 132 ± 5 jours avec des extrêmes de 03 jours et 288 jours. Le traitement

médicamenteux le plus fréquemment associé à l'IEC était un inhibiteur calcique dans 57,1% des cas (n=88).

Tableau 1 : Répartition des enquêtés selon les facteurs de risque athéromateux et les données biologiques (Cotonou, 2018)

	Effectif	Pourcentage (%)
Obésité générale		
IMC ≥ 30 Kg/m ²	57	37,0
IMC < 30 Kg/m ²	97	63,0
Obésité abdominale		
PA normal	72	46,7
PA élevé	87	53,3
Consommation de tabac		
Non	153	99,4
Oui	01	00,6
Diabète		
Oui	33	21,4
Non	121	78,6
Cl Cr (ml/minute/1,73m²)		
< 30	02	02,0
$30 \leq$ Cl Cr < 60	08	08,2
$60 \leq$ Cl Cr < 90	48	49,0
≤ 90	40	40,8
Kaliémie (K+, mEq/l)		
$< 3,5$	16	17,6
$3,5 \leq$ K+ ≤ 5	72	79,1
> 5	03	03,3

Cl Cr= clairance de la créatinine, PA= périmètre abdominal, IMC=indice de masse corporelle.

Tableau 2 : Description du traitement IEC des patients enquêtés : indications, principes actifs, moments de prise et traitements associés (Cotonou, 2018).

	Effectif	Pourcentage (%)
Indications du traitement		
HTA non compliquée	96	62,3
Prévention secondaire de l'athéromatose*	34	22,1
Insuffisance rénale	08	05,2
Cardiomyopathie dilatée	16	10,4
Principes actifs		
Captopril	03	02,0
Enalapril	23	14,9
Périmètre abdominal	84	54,5
Ramipril	44	28,6
Moments de prise		
Matin	139	90,3
Soir	11	07,1
Matin et soir	04	02,6
Traitements associés		
Diurétiques	65	42,2
Inhibiteurs calciques	88	57,1
Bêtabloquants	41	26,6
Hypolipémiants	38	24,7

Incidence de la toux imputable à un IEC

Le nombre de personnes-temps à risque déterminé par la méthode exacte était de 20344 personnes-jours soit 668,4 personnes-mois (valeur en personnes-jour rapportée à 30,4375 jours).

Au total, 19 cas de toux toutes causes confondues ont été recensés sous IEC ce qui représente un taux d'incidence de 2,84 cas pour 100 personnes-mois. Parmi eux, une possible étiologie autre que l'IEC a été retrouvée pour 04 patients. Il s'agissait d'un cas de pleurésie, de deux cas de pneumonie bactérienne et d'un cas d'asthme bronchique confirmé par la spirométrie. L'imputabilité de la toux aux IEC a été retenue chez quinze (15) patients, soit un taux d'incidence de 2,24 cas pour 100 personnes-mois.

Caractéristiques de la toux induite par IEC

La toux était moyennement gênante à gênante dans 86,6% (n=133) et survenait à n'importe quel moment de la journée (tableau 3). L'intensité moyenne de cette toux sur une échelle analogique était de 5,87±8 avec des extrêmes de 2 à 10/10. Il s'agissait principalement d'une toux sèche (86,7%, n=13). Le délai moyen d'apparition de la toux chez les patients était de 25,7±4 jours avec des extrêmes de 03 et 120 jours. Le délai moyen de disparition de la toux était de 10,9±7 jours avec des extrêmes de 01 et 21 jours.

Tableau 3 : Caractéristiques descriptives de la toux induite par les IEC (Cotonou, 2018).

	Effectif	Pourcentage (%)
Délai d'apparition (Jours)		
0-7	03	20,0
8-14	04	26,7
15-21	03	20,0
22-30	03	20,0
>30	02	13,3
Type de toux		
Productive	02	13,3
Sèche	13	86,7
Niveau de gêne occasionnée		
Non gênante	01	06,7
Peu gênante	01	06,7
Moyennement gênante	10	66,7
Gênante	3	20,0
Prédominance		
Diurne et nocturne	01	06,6
Diurne	07	46,7
Nocturne	07	46,7

Facteurs associés à la toux induite par IEC

L'analyse bivariée n'a pas mis en évidence de supériorité d'une molécule sur les autres dans la survenue de la toux. Seul le terrain atopique est significativement associé à la toux sous IEC (34,5% vs 04,6%, p<0,001). L'étude des facteurs associés à la toux sous IEC est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Analyse bivariée pour l'identification des facteurs associés à la toux induite par les IEC chez les patients suivis en cardiologie à Cotonou en 2018.

	Toux présente (%)	Total	P-value
Age (années)			0,17
28-57	05 (06,3)	79	
58-88	10(15,4)	65	
Sexe			0,08
Masculin	03 (04,9)	61	
Féminin	12 (12,9)	93	
Obésité			0,38
Oui	04 (07,0)	57	
Non	11 (11,3)	97	
Obésité abdominale			1,00
Oui	07 (09,7)	72	
Non	08 (09,8)	82	
Diabète			0,57
Oui	04 (12,0)	33	
Non	11 (09,0)	121	
Consommation de tabac			0,09
Oui	01 (100)	01	
Non	14 (09,1)	153	
Terrain atopique			<0,001
Oui	09 (37,5)	24	
Non	06 (04,6)	130	
Asthme			1,00
Oui	01 (07,0)	61	
Non	14 (10,0)	93	
Type d'IEC			0,92
Enalapril	02 (08,7)	23	
Péridopril	08 (09,5)	84	
Ramipril	05 (11,4)	44	
Heure de prise			0,79
Matin	14 (10,1)	139	
Soir	01 (09,1)	11	
Hypolipémiants			0,61
Oui	05 (13,2)	38	
Non	10 (08,6)	116	
Inhibiteurs calciques			0,27
Oui	11 (12,5)	88	
Non	04 (06,1)	66	
Diurétiques			0,46
Oui	05 (07,7)	65	
Non	10 (11,2)	89	
Bêtabloquants			0,53
Oui	05 (12,2)	41	
Non	10 (8,8)	113	

DISCUSSION

Prévalence de la toux sous IEC

La prévalence de la toux induite par les IEC varie de 5 à 35% et augmente avec la durée du suivi [4]. Dans cet article, le taux d'incidence était de 2,24 cas pour 100 personnes-mois. La littérature ne fournit pas de données présentées sous la forme d'un taux d'incidence. Cependant, ce résultat paraît élevé, comparativement aux 20% obtenus par Sato et al, lors d'une étude ayant inclus des patients Japonais suivis pendant 18 mois [9]. Une incidence cumulée de 11,5% a été obtenue sur un échantillon de sujets Américains (dont 44% de caucasiens et 27% d'africains-américains) suivis pendant 6 mois [10]. La différence raciale explique en grande partie ces disparités dans la fréquence de la toux induite par les IEC. Déjà en 1996, les travaux d'Elliott et al avaient observé 9,6% de toux chez les sujets noirs contre 2,4% chez les sujets des autres races [11]. Une autre étude réalisée au Nigéria a montré 27% de toux sous IEC chez les noirs et 16% chez les sujets caucasiens [12]. Les prévalences élevées de la toux et de l'œdème angioneurotique ont amené les sociétés savantes notamment la Société Française d'Hypertension Artérielle et la Société Internationale d'Hypertension Artérielle à recommander préférentiellement chez les sujets de race noire, l'usage des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en 1^{ère} intention dans le traitement de l'HTA [13].

Facteurs favorisant la survenue de la toux

Les facteurs favorisant cette toux ont fait l'objet de nombreuses études. Jamshed et al au Pakistan, ont identifié un indice de masse corporelle élevé, la consommation de tabac et une longue durée de prise d'IEC comme les facteurs significativement associés à la toux [14]. Wyskida et al en Pologne, ont identifié le sexe féminin, la consommation du tabac, une bronchopneumopathie chronique obstructive, l'asthme et un antécédent de tuberculose pulmonaire [15]. Dans la méta-analyse de Brugts et al, portant sur 27492 patients, ce sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 65 ans et l'utilisation concomitante de statines qui étaient associés à cet effet secondaire [16]. Sato et al ont relevé que cette toux survenait moins souvent en cas d'association IEC-bloqueur des canaux calciques ou IEC-diurétique qu'en monothérapie [5]. En comparant les résultats de ce travail aux données de la littérature, le sexe féminin et la consommation de tabac sont les facteurs les plus souvent identifiés.

Les IEC sont-ils égaux dans le déclenchement de la toux

Les propriétés structurelles des IEC, notamment la présence d'un groupement sulfhydryl (captopril, zofénopril), di-carboxyl (énalapril, ramipril, périmopril, lisinopril) ou phosphoryl (fosinopril) ont été utilisées pour les comparer quant à leur capacité à générer la toux. Sangolé et al ont montré que le fosinopril générerait plus de toux (20%) que l'énalapril, le lisinopril et le ramipril (6,6% chacun) [17]. Dans cet article, la toux n'a pas été notée chez les rares patients sous captopril (groupement sulfhydryl) alors qu'elle était présente dans 9 à 11% des cas chez les patients sous des molécules comportant un groupement carboxyl. Les études bien conduites ne sont pas assez nombreuses afin d'établir avec certitude si tous les IEC sont similaires dans leur capacité à induire la toux. Un consensus d'expert de la Société Européenne de Cardiologie publié en 2004, avait conclu en l'absence de différence entre les IEC dans le déclenchement de la toux [18]. Cependant, dans une étude randomisée à double aveugle portant sur 301 patients suivis pendant 2 ans et traités pour une HTA essentielle, la toux était apparue dans 22,9% des cas sous Cilazapril, 21,9% sous Enalapril, 13,2% sous Lmidapril et 11% sous Périmopril [19].

Description clinique de la toux induite par les IEC

La toux induite par les IEC est sèche voire peu productive, généralement persistante et fréquemment associée à une irritation de gorge [20]. La gêne occasionnée par cette toux est modérée à importante (87% des cas dans cet article avec une prédominance nocturne dans la moitié des cas). Un arrêt de l'IEC par le patient a été rapporté du fait d'une toux nocturne dans 8 et 23,8% des cas respectivement au Nigéria et aux États-Unis d'Amérique [21, 10]. Après l'initiation du traitement IEC, 87% des patients de ce travail ont signalé une toux dans les 30 premiers jours, résultat comparable aux 72,3% de Teklay en Éthiopie [22] et supérieur aux 59% rapportés par Zamorai en Turquie [18]. Ainsi, plus de la moitié des patients signalent leur toux dans le 1^{er} mois suivant la 1^{ère} prise d'IEC même si ce délai d'apparition peut atteindre plusieurs mois. La disparition de la toux après arrêt de l'IEC va d'une à 4 semaines mais elle peut tarder jusqu'à 3 mois [4].

Conduite à tenir devant une toux sous IEC

Face à une toux induite par un IEC, l'arrêt pur et simple de l'IEC a été recommandé par un consensus d'experts

publié en 2006 sur la question [4]. Cependant, il a été observé en Allemagne, chez 27% à plus de 50% de patients ayant toussé sous IEC, une disparition spontanée de cette toux sans arrêt du traitement, sans thérapie antitussive spécifique, et sans récurrence pendant 13 mois [23, 24]. Dans son étude portant sur 176 patients traités par IEC et suivis sur 18 mois, Sato et al au Japon ont observé 74% de disparition secondaire spontanée de la toux malgré la poursuite de l'IEC [5]. Ces constatations ont amené Pinto et al à proposer un algorithme de prise en charge de cette toux [25] et qui inclut des étapes intermédiaires avant un éventuel arrêt définitif du traitement. Il s'agit de la poursuite de l'IEC sur 2-3 semaines en cas de toux légère afin d'apprécier l'évolution, son arrêt momentané en cas de toux d'intensité moyenne à sévère avec remplacement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ou adjonction à l'IEC d'un bloqueur des canaux calciques. Sato et al ont également proposé une 1^{ère} réintroduction de l'IEC après disparition de la toux avant d'envisager si récurrence, un arrêt définitif [5]. Dans une revue de la littérature sur le sujet, Nishizawa a rapporté un effet bénéfique de la théophylline à la dose de 8,5 mg/kg per os une fois par jour sur cette toux [26]. En Iran, Nadimi et al ont également observé une baisse de la sévérité de la toux dans une étude randomisée comparant l'adjonction de 500 mg d'acide acétylsalicylique avec le placebo [27]. Ces résultats prometteurs n'ont pas été ensuite approfondis à travers des études de grande ampleur afin de les confirmer ou non.

Limites de l'étude

L'inexistence d'un examen complémentaire aux performances intrinsèques importantes permettant de relier la toux à la prise de l'IEC représente un biais d'information cependant retrouvé dans toutes les études explorant cette thématique. Le biais d'information peut aussi provenir du fait qu'une toux est parfois multifactorielle avec à son origine des mécanismes intriqués.

Le faible effectif de notre échantillon confère une faible puissance à notre travail.

CONCLUSION

Sur 100 patients traités par un IEC pendant un mois à Cotonou, 2 avaient présenté comme effet secondaire

une toux. Le facteur favorisant cette toux était l'atopie. L'arrêt de l'IEC et son remplacement par un ARA2 est la conduite thérapeutique la plus répandue. Les données du suivi au long cours de ces patients permettront de savoir s'il existe des possibilités thérapeutiques autres que l'arrêt de l'IEC sous nos cieux étant donné que les IEC restent incontournables dans la prévention primaire et secondaire de l'athéro-thrombose.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Ce qui est connu

La prévalence de la toux induite par les IEC varie de 5 à 35% toutes races confondues et est rapportée plus importante chez les patients noirs et asiatiques comparativement aux patients caucasiens.

Certaines études ont rapporté une supériorité de certains IEC par rapport à d'autres dans la capacité à entraîner cette toux.

Ce qu'apporte l'article

Le taux d'incidence de la toux induite par les IEC était de 2,24 cas pour 100 personnes-mois à Cotonou.

L'atopie a été le seul facteur favorisant identifié.

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité d'un IEC par rapport aux autres dans la capacité à induire cette toux.

REFERENCES

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
2. Mahmoudpour SH, Leusink M, Van der Putten L, Terreehorst I, Asselbergs FW, de Boer A, et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2013;14(3):249-60.
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-Isorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10.
4. Dicipingaitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest Supplément.* 2006; 129 (1): 1695-1735.
5. Borghi C, Veronesi M. Cough and ACE inhibitors: the truth beyond placebo. *Clin Pharmacol and therapeutics.* 2018;00(00):1-3.
6. Steichen O, Atallah A, Halimi JM, Herpin D, Inamo J, Kane A, et al. Hypertension artérielle du sujet noir. Fiche technique de la société française d'hypertension artérielle [En ligne]. 2017.
7. Thomas GN, Ho S-Y, Janus ED, Lam KSL, Hedley AJ, Lam TH. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 67(3) : 251-57.
8. Mignard P. (page consultée le 18 décembre 2017). MedicalculMicromega Software System 2018, [En ligne]. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps?hl=fr>
9. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(7):563-8.
10. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al. Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Cough. *J gen intern med* 2004;19: 684-691
11. Elliott WJ. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. *Clin Pharmacol and Ther.* 1996; 60(5):582-8.
12. Ajayi AA, Adigun AQ. Angioedema and cough in Nigerian patients receiving ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol.* 2000; 50:81-3.
13. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A and al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75:1334-1357.
14. Jamshed F, Jaffry H, Hanif H et al. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Induced Cough. *Cureus.* 2019;11(9): e5624.
15. Wyskida K, Jura-Szoltys E, Smertka M, Owczarek A, Chudek J. Factors that favor the occurrence of cough in patients treated with ramipril--a pharmacoepidemiological study. *Med Sci Monit.* 2012;18(9): PI21-PI28.
16. Brughts JJ, Arima H, Remme W, Bertrand M, Ferrari R, Fox K et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):718-23.
17. Sangole NV, Dadkar VN. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study. *Indian J Pharmacol.* 2010; 42(1):27-31.
18. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1454-70.
19. Tumanan-Mendoza BA, Dans AL, Villacin LL, Mendoza VL, Rellama-Black S, Bartolome M et al. Dechallenge and rechallenge method showed different incidences of cough among four ACE-Is. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jun;60(6):547-53.
20. Zamorai SG, Parodi R. Cough and Angioedema in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Are They Always Attributable to Medication? *Rev Argent Cardiol.* 2011;79:157-163.
21. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Therapeutics and Clin Risk Manag.* 2011; 7: 460-462.
22. Teklay G, Gebremedhin A, Ayalew E. Prevalence of cough among patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *International Journal of Pharma Sciences and Research.* 2014; 5(12): 992-98.
23. Reisin L, Schneeweiss A. Spontaneous disappearance of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors (captopril or enalapril). *Am J Cardiol.* 1992;70:398-99.
24. Reisin L, Schneeweiss A. Complete spontaneous remission of cough induced by ACE inhibitors during chronic therapy in hypertensive patients. *J Hum Hyper-tens.* 1992;6:333-35.
25. Pinto B et al. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction, *Indian Heart Journal.* 2020
26. Nishizawa A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Induced Cough Among Asians. *Proceedings of UCLA HealthCare Fall 2000,*
27. Nadimi AE, Ahmadi J, Mehrabian M. The Effect of Aspirin on Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors-Induced Cough: A Double Blind Clinical Trial. *J of Research in Med Sci* 2005; 10(2): 56-58.