

Systeme respiratoire:

3. Toux

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

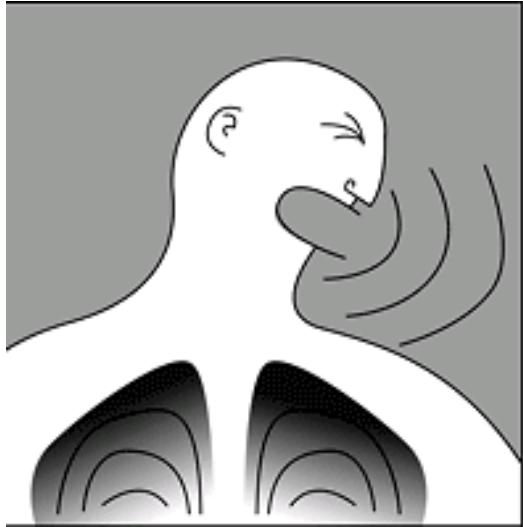
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F. Van Bambeke et P. Tulkens



Médicaments de la toux

La toux, un symptôme fréquent

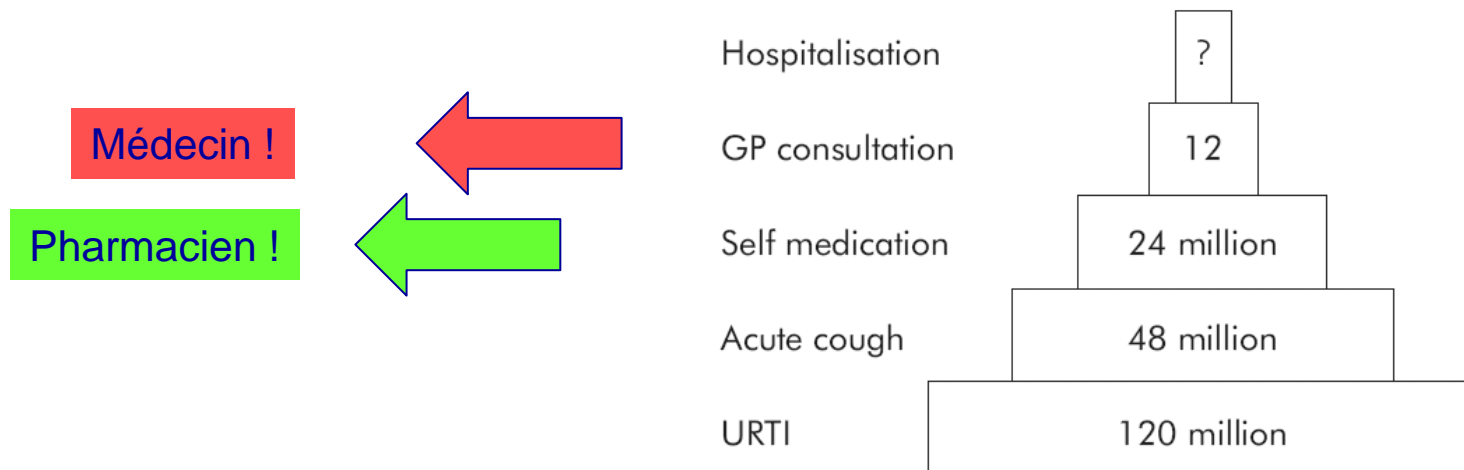
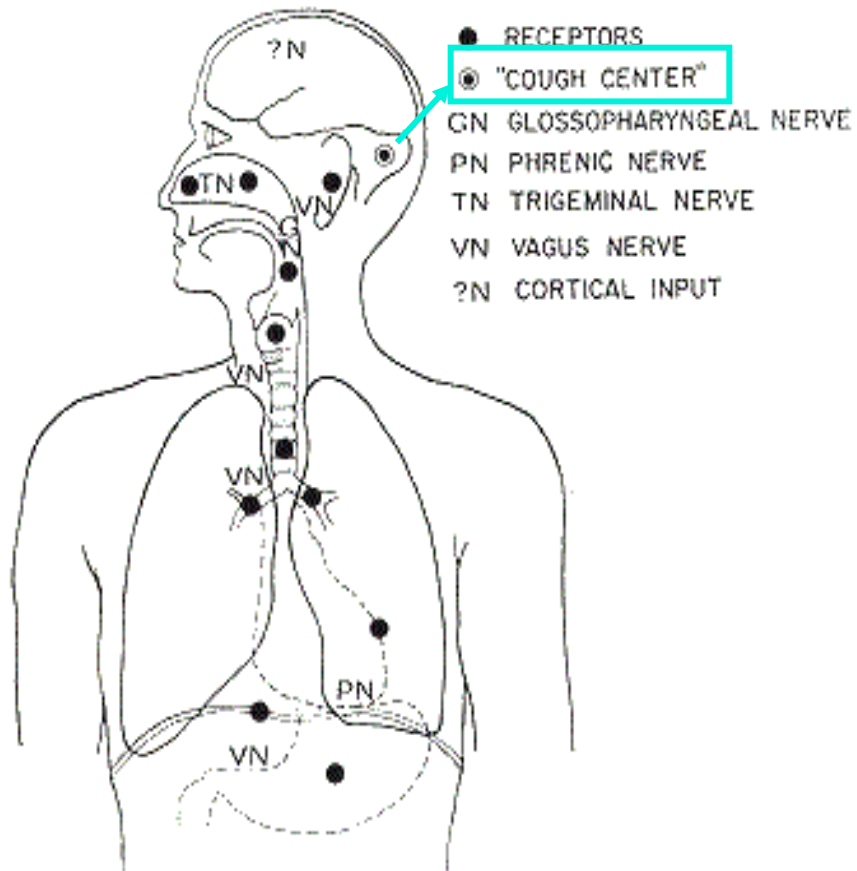


Figure 1 Pyramid of incidence of acute cough. The base represents the population with an upper respiratory tract infection (URTI), some of whom will suffer from acute cough. Level 2 represents all those suffering from acute cough. Level 3 is the proportion of those suffering from acute cough who reach the threshold of severity of cough to trigger the purchase of a cough medicine. Level 4 is the proportion of those suffering from acute cough who reach the threshold of severity of cough to trigger a GP consultation. Level 5 is the proportion of those suffering from acute cough who are admitted to hospital. It is not possible to estimate the number of this latter group (see text).

Physiopathologie : réflexe de la toux



Récepteurs * situés

- nez et pharynx
- larynx
- bronches souches et bronchioles
- poumon
- diaphragme
- estomac

Centre de la toux
(mal défini)

Voies effectrices

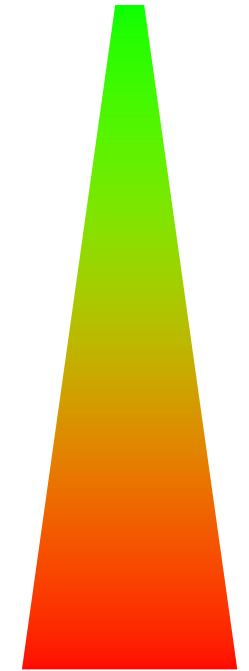
- muscles intercostaux
- diaphragme
(activité coordonnée)

* pourraient être désensibilisés par la fumée de cigarette
Dicipinigitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers.
Chest. 2003 Mar;123(3):685-8.

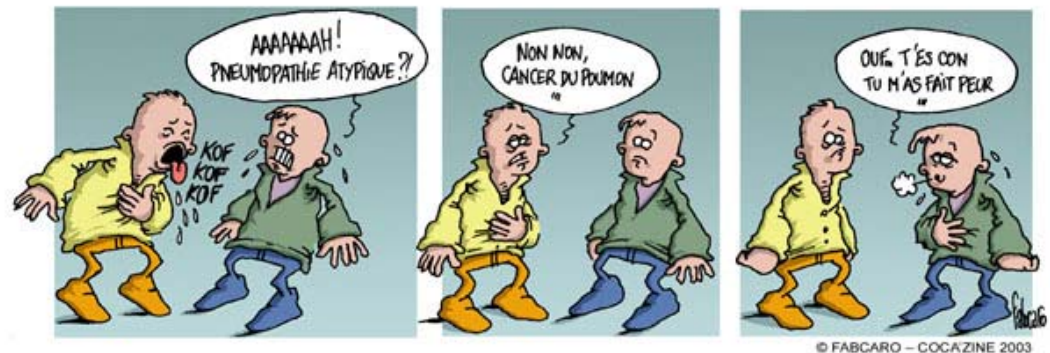
Causes de la toux d'origine respiratoire

Stimulation mécanique des récepteurs

- Écoulement rhinopharyngéal vers le larynx
- Asthme
- infection respiratoire haute aiguë (pharyngite / trachéite)
- coqueluche
- Bronchite aiguë et chronique
- infection pulmonaire subaiguë ou chronique
- obstruction pulmonaire



Échelle
de gravité



Attention !! Toux = "signal" de pathologies parfois graves ...

- **Décompensation cardiaque**
(oedème, dyspnée, fatigabilité)
- **Toux sifflante**
(asthme..., bronchite chronique obstructive)
- **Cancer**
(primitif et/ou métastases)
- **Corps étranger**
- **Embolie**
(y compris les patients sous anti-coagulants mal équilibrés)
- **Tuberculose**
(fièvre, douleur, affaiblissement)
- **Reflux gastro-oesophagien**
- **Allergie**
- **Pathologies autoimmunes, sarcoïdose, silicose,...**

Quand le pharmacien doit-il renvoyer au médecin ?

- enfant de < 6 ans
- signes d'asthme
- toux purrulente (vert, bunâtre...) ou sanglante
- toux associée à des douleurs thoraciques, à de la fièvre ou à de la dyspnée
- corps étranger
- suspicion d'un processus tumoral (changement de voix, toux fluctuante, infections à répétition...)
- **toux persistant plus d'une semaine** ←

Médicaments pouvant causer de la toux



- inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - ➔ inhibition de la dégradation de la bradykinine
- réaction asthmatiforme ~ bêta-bloquants ou AINS/aspirine
 - ➔ bronchonconstriction
 - ➔ stimulation de la libération de leucotriènes
- contraceptifs chez les patientes fumeuses de plus de 35 ans

Toux sèche versus toux grasse

- **Toux sèche :**

- Inutile et épuisante

- rechercher la cause (particules, toxines, ...)

- intérêt évident à la calmer si

- cause identifiée et/ou probablement banale

- gêne significative pour le patient



Traitement symptomatique pour un temps limité

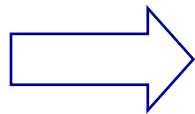
Toux sèche versus toux grasse

- **Toux productive :**

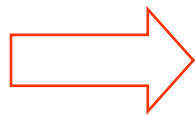
- Mécanisme de défense de l'organisme
- Drainage des voies aériennes

- **Causes possibles**

- bronchite chronique
- bronchectasies



ne pas supprimer sans discernement
➔ aggravation de la stase des sécrétions



utiliser des fluidifiants et des expectorants
➔ faciliter l'élimination des sécrétions

Médicaments de la toux sèche



→ Produits à **action centrale**

sans activité analgésique
et non-narcotiques

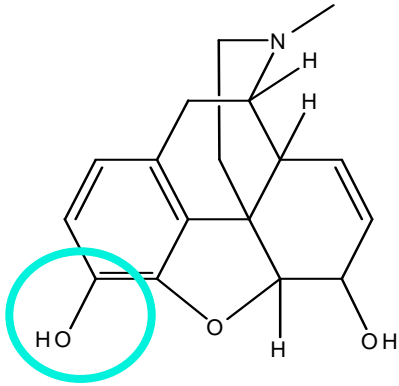
- dextrométhorphane
- noscapine
- butamirate

avec activité analgésique
et narcotiques

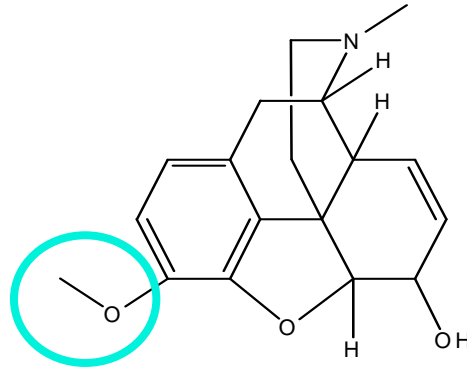
- codéine
- éthylmorphine
- dihydrocodéine
- pholcodine

Codéine et dérivés

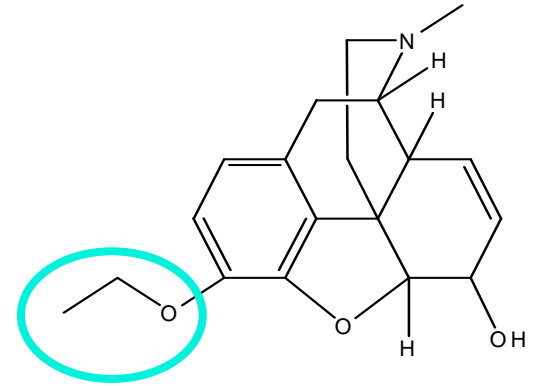
morphine



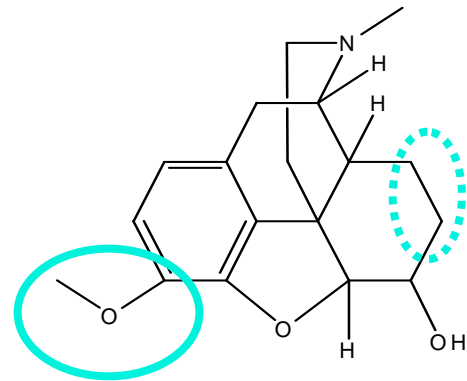
codéine



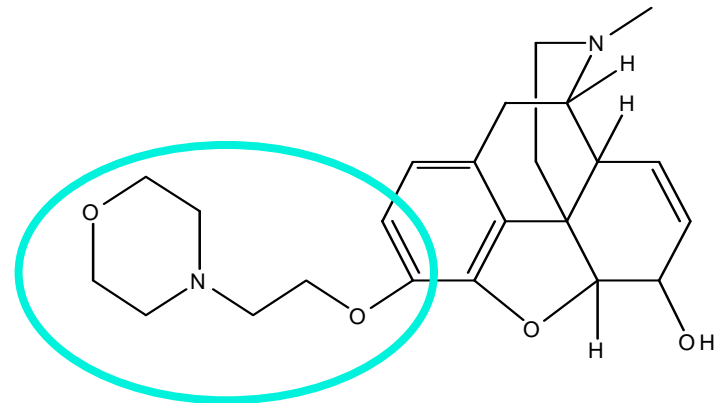
éthylmorphine



dihydrocodéine



pholcodéine



Action de la codéine

Profil pharmacologique des opiacés

	<i>mu</i>	<i>delta</i>	<i>kappa</i>
agonistes			
<i>morphine</i> <i>codéine</i>	+++	+	+
<i>méthadone</i>	+++		
<i>fentanyl</i>	+++	+	
<i>d-propoxyphène</i>	+++	+	+

Actions générales des opiacés (1)

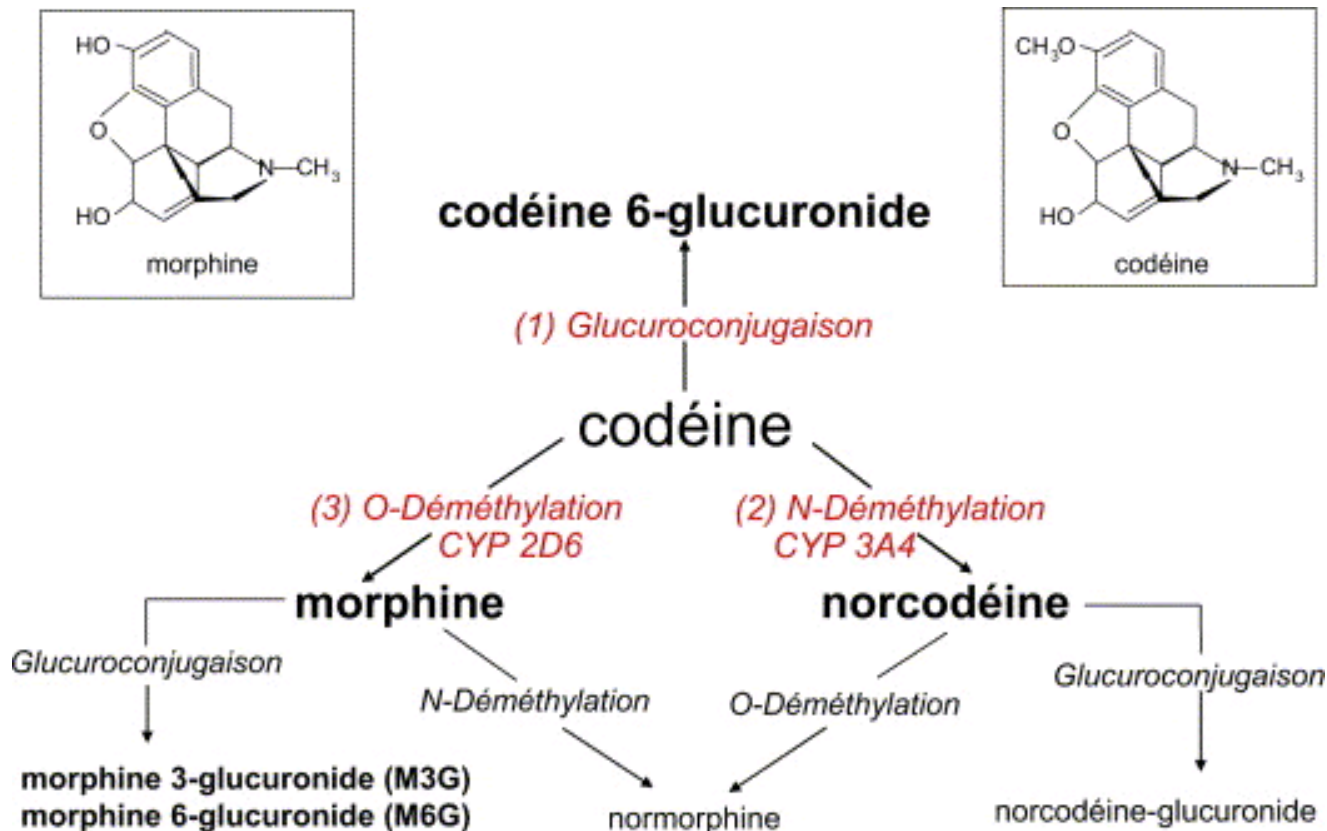
A. Système nerveux central :

1. Altération de l'humeur (dysphorie, euphorie) et de l'attention (**somnolence**)
2. **Analgsie** : effet à la fois sur les aspects sensoriels de la douleur et émotionnels (+ diminution des réactions liées à la perception douloureuse). Cette analgsie se fait sans perte de conscience.
3. **Nausées et vomissements** (stimulation directe de la Chemoreceptor trigger zone - CTZ)
4. **Dépression respiratoire** (réduction de la sensibilité au CO₂), également broncho-constriction.
5. Inhibition du réflexe de la toux (propriétés **antitussives**)
6. **Myosis** (pas de tolérance, cfr supra)

Opiacés 32

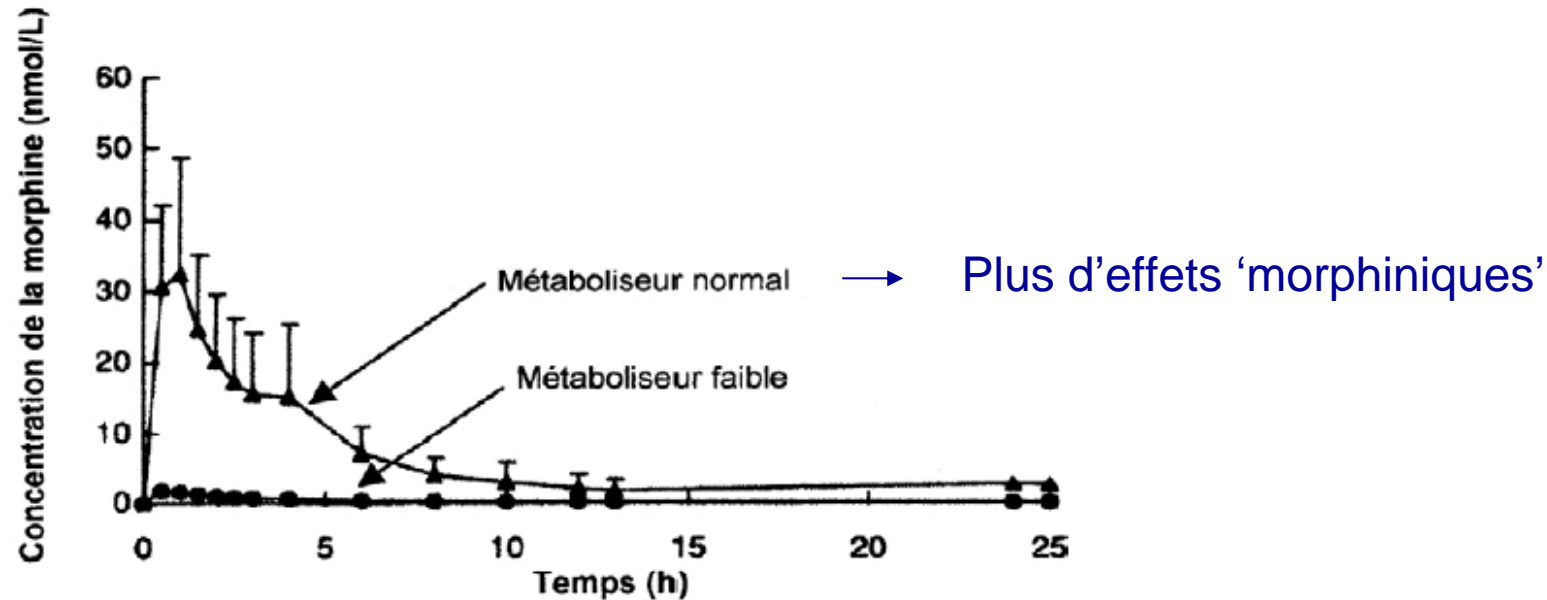


Métabolisme de la codéine



- Métaboliseurs lents vs métaboliseurs rapides !
- Interactions médicamenteuses !

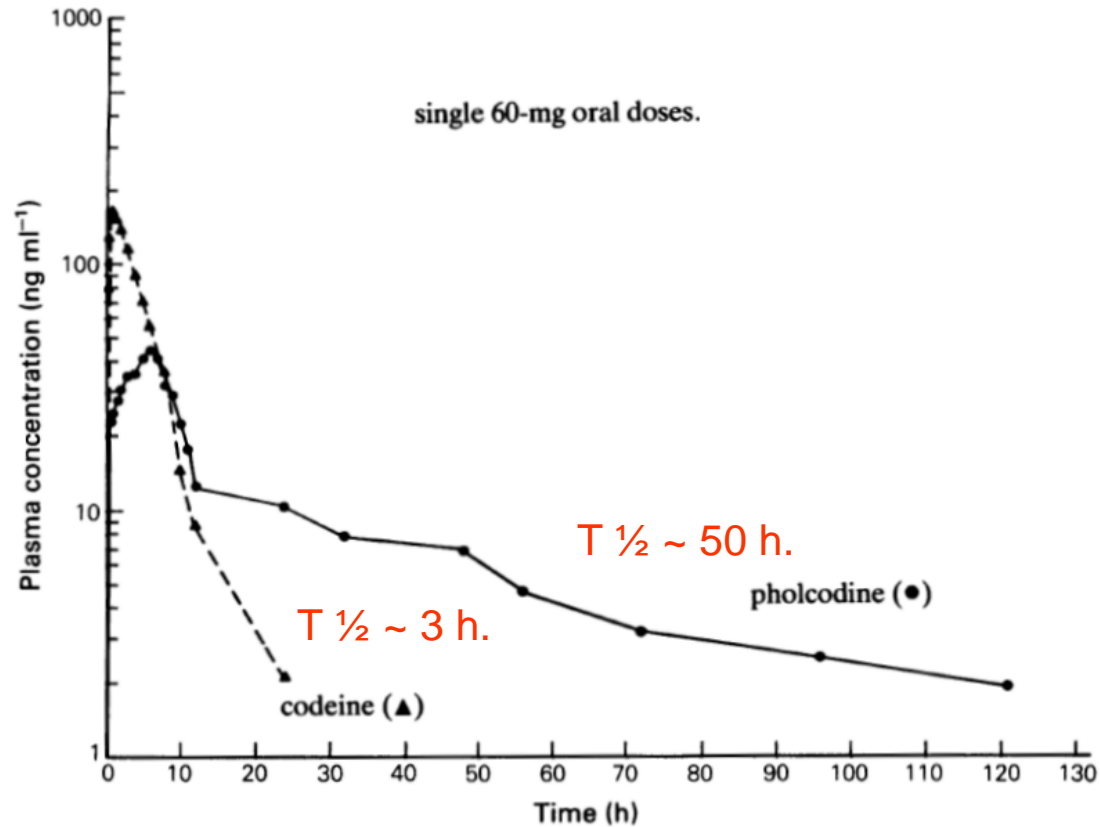
Métabolisme de la codéine



Risque de toxicité chez les métaboliseurs rapides!

- sédation
- dépression respiratoire
- constipation

Attention aux différences entre molécules ...



Codéine et interactions médicamenteuses

Augmentation des effets morphiniques	Diminution des effets morphiniques
<ul style="list-style-type: none">• dépresseurs du SNC, médicaments à effets sédatif et alcool• inducteurs du CYP2D6 (rifampicine): ↗ conversion en morphine• lopéramide (risque de constipation accru)• boissons carbonatées : accélèrent la résorption	<ul style="list-style-type: none">• inhibiteurs du CYP2D6 (SSRI, fluoxetine, haloperidol, amiodarone, methadone, métopropramide, cimetidine, ritonavir, ..): ↘ conversion en morphine• antagonistes aux opiacés• boissons riches en tanins (thé): ↘ résorption

Delivrance des antitussifs

Médicaments utilisés chez les enfants contre la toux et le rhume : révision de la balance bénéfiques-risques et nouvelles mesures

date: 19 mars 2012

Antitussifs et expectorants

- Les médicaments **contenant un des principes actifs** repris ci-dessous, seront **contre-indiqués** chez les enfants **en-dessous de 6 ans** :
 - **Antitussifs : dextrométhorphane, pentoxyvérine, lévodropropizine, noscapine, clopérasatine, pholcodine et codéine et ses dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine et thébacone) ;**
 - **Expectorants : guaifénésine.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'emballage extérieur ou, à défaut, le conditionnement primaire de chacun des médicaments concernés doivent être modifiés dans ce sens. Un dossier de modification de l'AMM de chacun d'eux doit donc être introduit et ce, au plus tard le 1er juillet 2012.

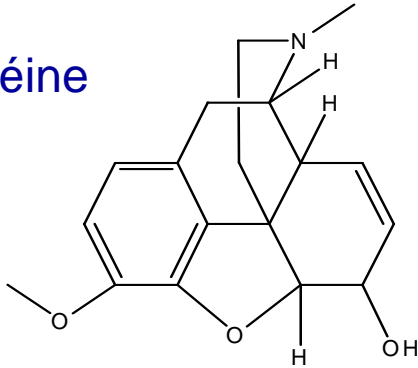
- De plus, les médicaments **contenant de la codéine ou un de ses dérivés** (dihydrocodéine, éthylmorphine et thébacone) seront soumis à **prescription médicale, y compris ceux qui sont destinés aux adultes.**

Le RCP, la notice et l'emballage extérieur ou, à défaut, le conditionnement primaire de chacun des médicaments concernés doivent être modifiés dans ce sens. Un dossier de modification de l'AMM de chacun d'eux doit être introduit au plus tard le 1er avril 2012.

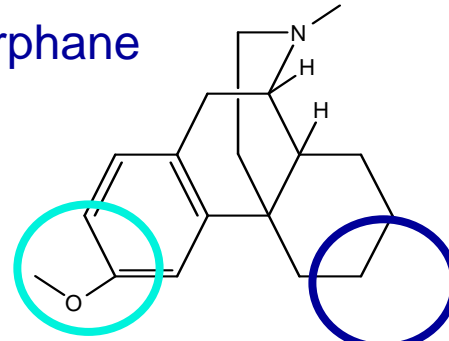
- Pour les **préparations composées**, outre les mesures précitées qui s'y appliquent, les titulaires d'AMM devront, pour le 1er janvier 2015, introduire un dossier pour proposer une **nouvelle composition** (modification vers une **préparation simple** contenant un seul principe actif) ou pour **démontrer** que les exigences de la ligne directrice de l'Agence européenne des médicaments (*Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, février 2009*) sont respectées.

Dextrométhorphane

codéine



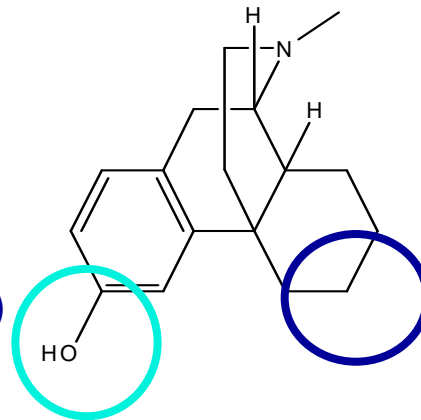
dextrométhorphane



Pas de propriétés morphiniques !

CYP2D6

dextrorphan
(métabolite actif)



Dextrométhorphane: mode d'action et précautions d'usage

Mode d'action mal défini ...

- principal

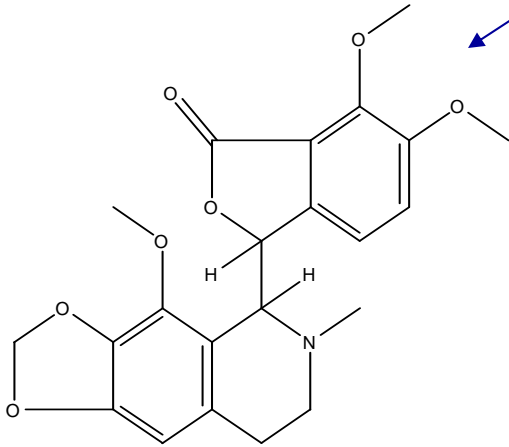
inhibition du passage du stimulus tussigène au niveau des neurones de la médulla oblongata (centre de la toux)

- secondaire

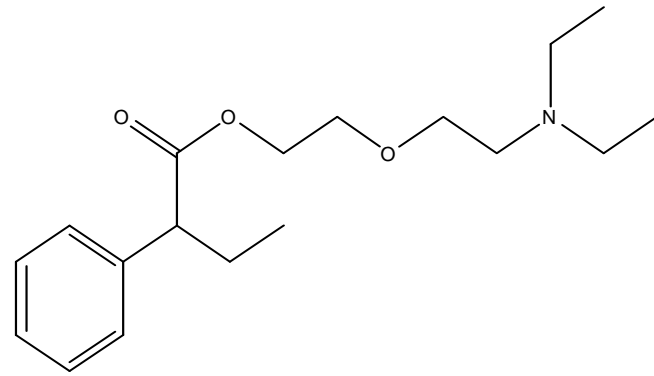
- action dose-dépendante sur le centre respiratoire (stimule aux doses thérapeutiques et déprime à fortes doses)
- action analgésique faible
- activité antagoniste sur le récepteur glutamatergique NMDA
- inhibition de la recapture de sérotonine

→ risque de syndrome sérotoninergique et CI chez les patients prenant des ISRS

Noscapine et butamirate



- Agoniste récepteur σ
- Inhibiteur non compétitif de la bradykinine



- action sur le centre de la toux
- action périphérique

Doses et usage des antitussifs à action centrale

Produit	Dose pr adult.	Dose pr enfant 6-12 ans	Tmin / Durée	Remarques
Dextro-méthorphane	10 à 20 mg ttes les 3-4 heures	5 à 10 mg jusqu' à 6x/jour ou 15 mg 3x/jour	1-2 h / 3- 6 h	Pas dans l'asthme ou la BPCO (effet dépresseur) Peut être donné pendant la grossesse et la lactation
Codéine *	15-30 mg 3 à 4x/jour	7,5 - 15 mg 3 à 4 x / jour	30 min/ 4 h	Pas dans la toux asthmatique et l'insuffisant respiratoire; Pas pendant la grossesse ni la lactation
Noscapine	15-30 mg 3 à 4x/jour	7,5-15 mg 2 à 4x/jour	2 h / 4 h	Attention dans l'asthme et la BPCO Peut être donné pendant la grossesse et la lactation
Butamirate	6 mg 3 à 5x/jour (> 15 ans !!)	4 mg 3 à 4x/jour (< 15 ans !!)	1-2 h/ 3-4 h	Pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation

* 10 % de transformation en morphine

Médicaments de la toux sèche

→ Produits à **action périphérique**



pure

- dropoprizine
(voies afférentes)

mixte (centr. & périph.)

- clopérasatine
(act. anti-hist. et anti-spasm.)
- pentoxyvérine

Combinaisons atropine/décongestionants ??

- Diminuent les sécrétions
- provoquent une vasoconstriction diminuant l'oedème

Antitussif à action périphérique

Produit	Dose pr adult.	Dose pr enfant 6-12 ans	Tmin / Durée	Remarques
Dropropizine	15 mg 6 à 8 x/jour !	7,5 mg 4 à 6x/jour	30 min./ 2-3 h	<ul style="list-style-type: none"> • pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation • effets anticholinergiques à forte dose

Antitussifs à action mixte

Cloperastine	20-30 mg 3 à 4x/jour	10-20 mg 3 à 4x/jour	30 min./ 2-3 h	<ul style="list-style-type: none"> • pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation • effets anticholinergiques et antihistaminiques (sédation !!)
Pentoxy- vérine	7,5-25 mg 3 à 4x/jour	7,5 mg à 6x/jour	1-2 h/ 3-4 h	<ul style="list-style-type: none"> • pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation • effets anticholinergiques • sédation

Associations ?

- pas avec un agent anticholinergique
 - action antisécrétoire
- association avec les β -mimétiques uniquement si congestion importante
 - risque cardiovasculaire (bronchite chronique)
- pas avec un anti-histaminique H₁
 - action sédatrice
- pas avec un expectorant
 - action contraire ... mais associations présentes dans certaines spécialités!
 - suppositoires contenant des dérivés terpéniques (eucalyptol, camphre):
risque de convulsions
 - ⇒ contre-indiqués chez
 - enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles
 - enfants de moins de 30 mois
 - ⇒ déconseillés avant l'âge de 12 ans

Médicaments de la toux productive



→ Produits à action toujours périphérique

Mucolytique directs (-SH libre)

- N-acétyl-cystéine
- Mesna

Mucolytiques indirects (-SH bloqué)

- carbocystéine

Expectorants

- Guaifénésine (phénol)
- iodures
- ess. de thérébentine

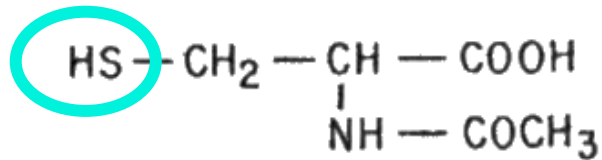
Stimulants mucociliaires

- bromhexine
(également fluidifiant)
- ambroxol

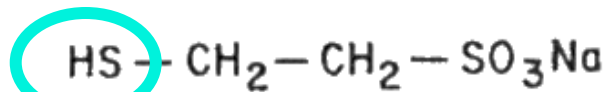
Dérivés de la cystéine

Dérivés de la cystéine

Groupe Thiol libre



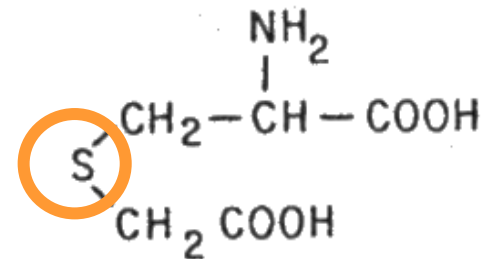
N-acétylcystéine



Mesna

Mucolytiques directs

Groupe Thiol bloqué



Carbocystéine

Mucolytiques indirects

Actions de la N-acétyl-cystéine

Ruptures des liens entre chaînes protéique

➡ diminution de la viscosité du mucus

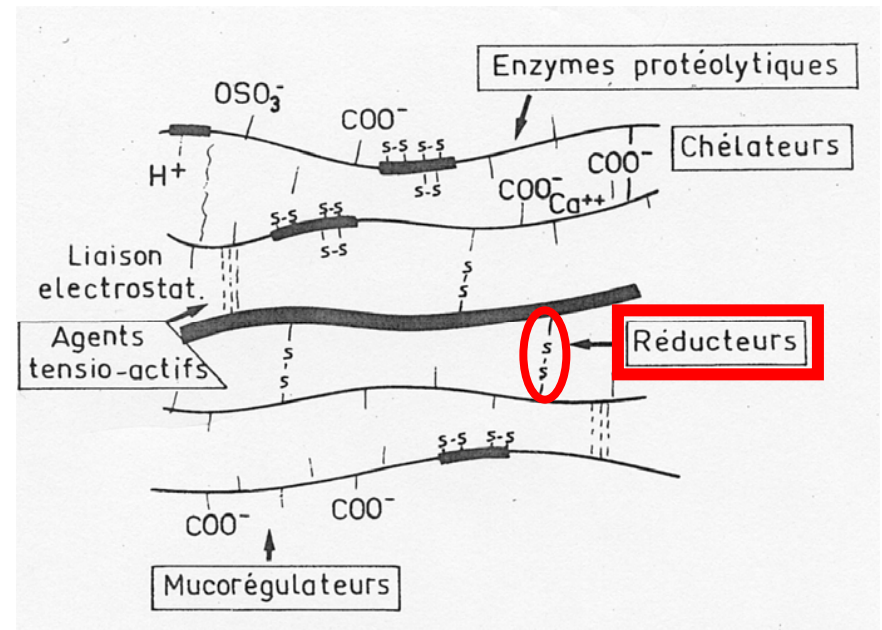
Stimulation de récepteurs stomacaux avec réflexe cholinergique

➡ stimulation des sécrétions

Amélioration du transport mucociliaire

➡ meilleure élimination des polluants
meilleure diffusion ds antibiotiques

Les dérivés de la cystéine agissent sur le mucus en réduisant les ponts di-sulfures



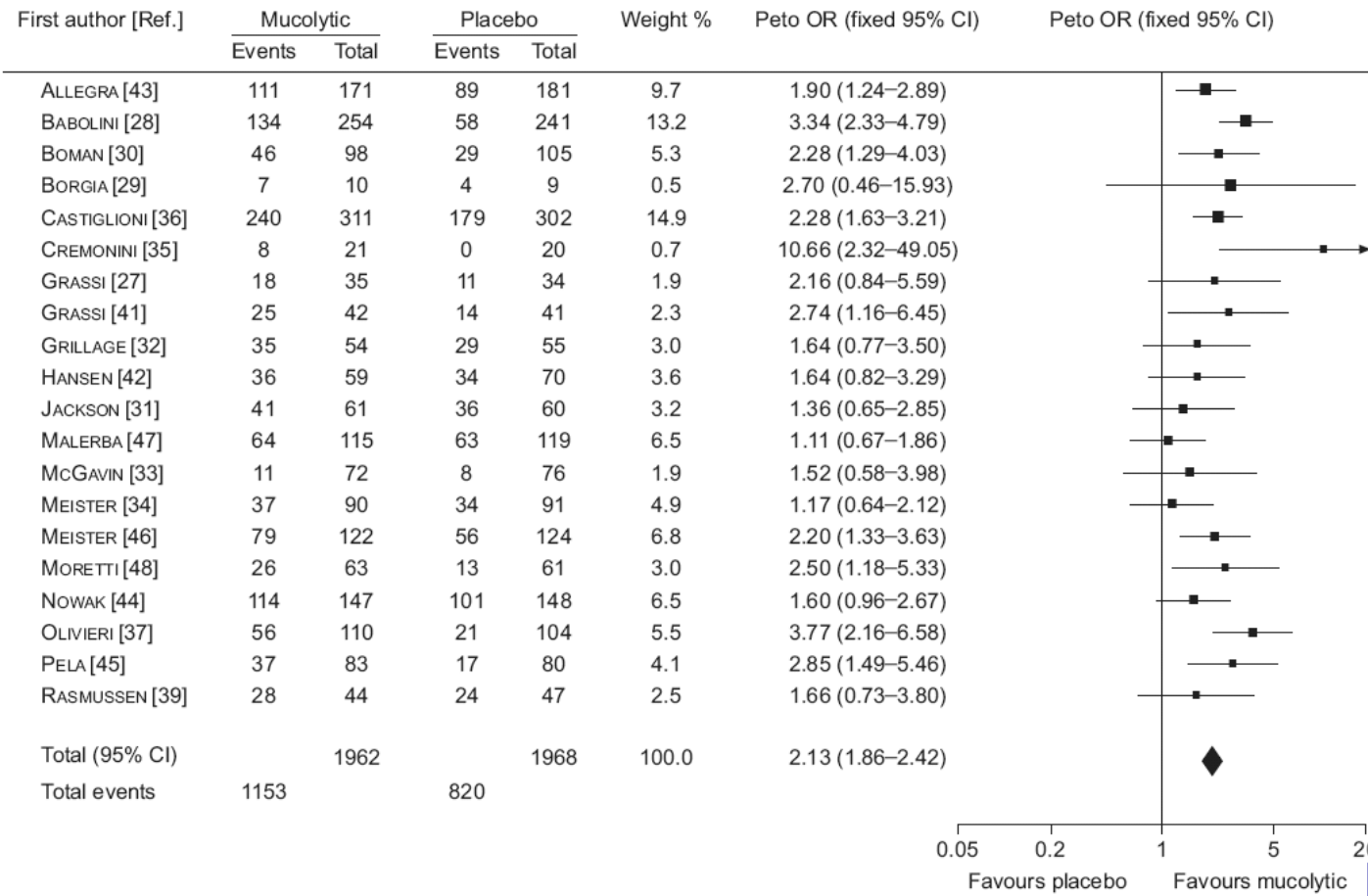
Quelles sont les évidences en faveur de la N-acétyl-cystéine ?

Chez les patients adultes

Eur Respir Rev. 2010 Jun 1;19(116):134-40.

Mucoactive therapy in COPD.

Decramer M, Janssens W.



- réduit nb exacerbations
- effet + marqué si pas de CSI

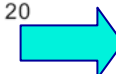


FIGURE 3. Forest plot comparison of mucolytics versus placebo for the number of patients with no exacerbations during the study period.

Quelles sont les évidences en faveur de la N-acétyl-cystéine ?

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003124.

Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease.

Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M.

En pédiatrie

Figure 3. Forest plot of comparison: 4 Cough (AC vs Placebo), outcome: 4.1 Cough after 6 to 7 days.

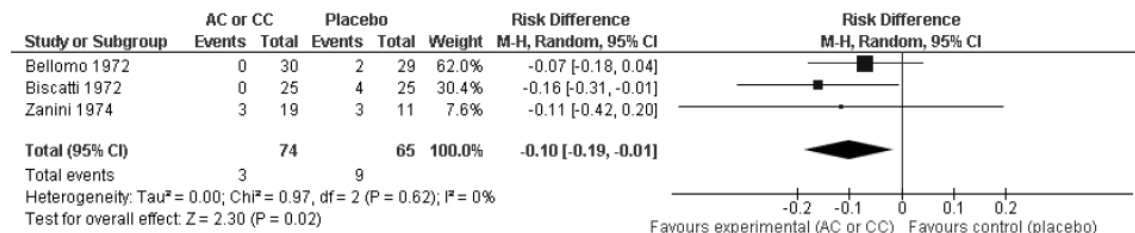
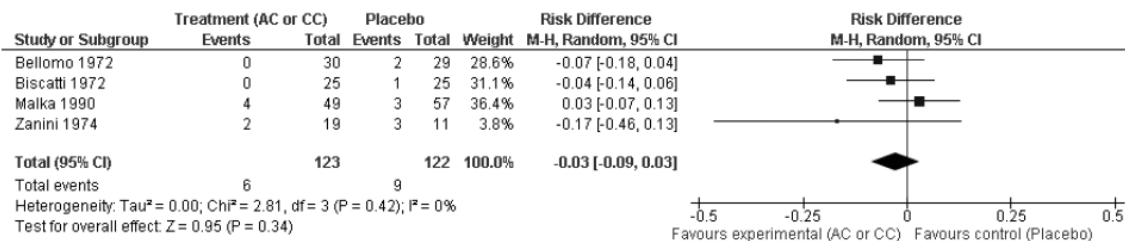


Figure 5. Forest plot of comparison: 3 Dyspnoea (AC or CC versus placebo), outcome: 3.1 Dyspnea after 6 to 7 days.

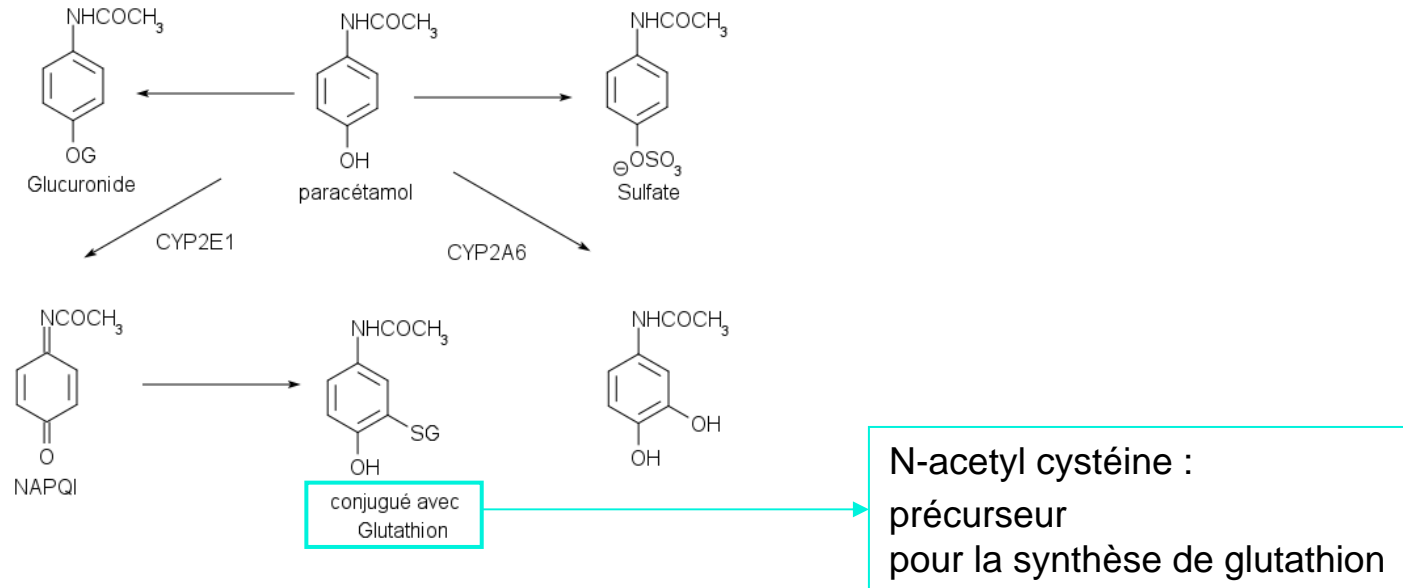


AUTHORS' CONCLUSIONS: The results of this review have to be interpreted with caution because it was based on a limited number of participants included in studies whose methodological quality is questionable. Acetylcysteine and carbocysteine seem to have a limited efficacy and appear to be safe in children older than two years. These results should take into consideration the fact that acetylcysteine and carbocysteine are prescribed for self-limiting diseases (for example, acute cough, bronchitis). Regarding children younger than two years, given concerns about safety, these drugs should only be used for ARTIs in the context of an RCT.

Augmentation de la production de mucus ?

Autres propriétés de la N-acétyl cystéine

- Antidote de l'intoxication au paracétamol
[140 mg dose de charge et 70 mg/kg toutes les 4 heures]



- **Anti-oxydant:** Utilisée en soins intensifs et en pneumologie pour diminuer les phénomènes oxydatifs
- Prévention de l'insuffisance rénale induite par des produits de contraste dans des groupes à risque

N-Acétyl-cystéine: en pratique...

Précautions d'usage

- **patients asthmatiques:** éviter l'usage en aérosol (rétrécissement des voies respiratoires)
- **patients hypertendus:** éviter les comprimés effervescents (Na⁺ !)
- **patients phénylcétonuriques:** éviter comprimés effervescents et sachets (aspartam !)
- **patients souffrant d'ulcère gastrique:** déconseiller l'usage (effet théorique sur le mucus gastrique)

Interactions médicamenteuses

- chélateur des sels de Calcium, de Fer, d'Or → séparer les prises
- réduction biodisponibilité des céphalosporines → séparer les prises

Pharmacothérapie de la toux



QUIDAM

QUI ?	Enfant / Adulte / personne âgée ? Femme enceinte – allaitante ? Asthmatique / bronchitique / autre comorbidité ?
QUOI ?	Facteurs déclanchants ? Sévérité ? Impact sur qualité de vie ?
DUREE ?	Début des symptômes ? Durée des symptômes ? Fréquence des symptômes ?
ACTION ?	Médicaments déjà pris ?
MEDICAMENTS ?	Susceptibles de causer la toux ?

Pharmacothérapie de la toux

Approche non pharmacologique

- position facilitant le drainage
- éviter l'exposition aux tabac / polluants
- humidifier les voies aériennes
- hydratation adéquate
- miel pour adoucir la gorge



Approche pharmacologique

Médicaments de confort; bcp effets secondaires ...
limiter tant que possible l'usage!

- pas d'antitussif si toux productive / asthme / insuffisance respiratoire
- toux sèche modérée: préférer un non-opioïde (dextrométhorphan)
- toux sèche sévère: codéine ou dérivé si pas de CI
- toux productive: fluidifiants des sécrétions bronchiques

**Suivi ! Renvoi chez le médecin si pas d'amélioration en quelques jours!
La toux chronique demande un traitement spécifique de la cause**