

# Systeme respiratoire:

## 3. Toux

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

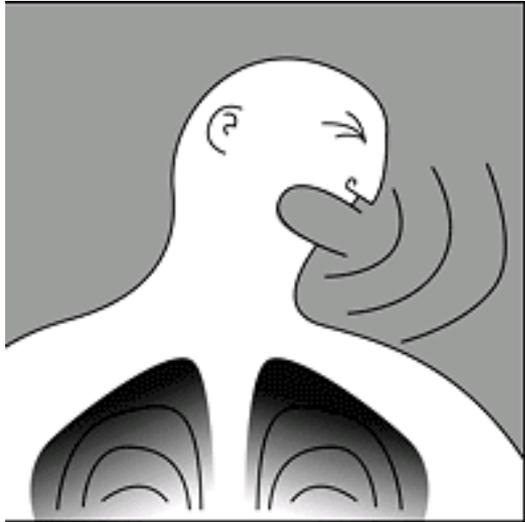
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin

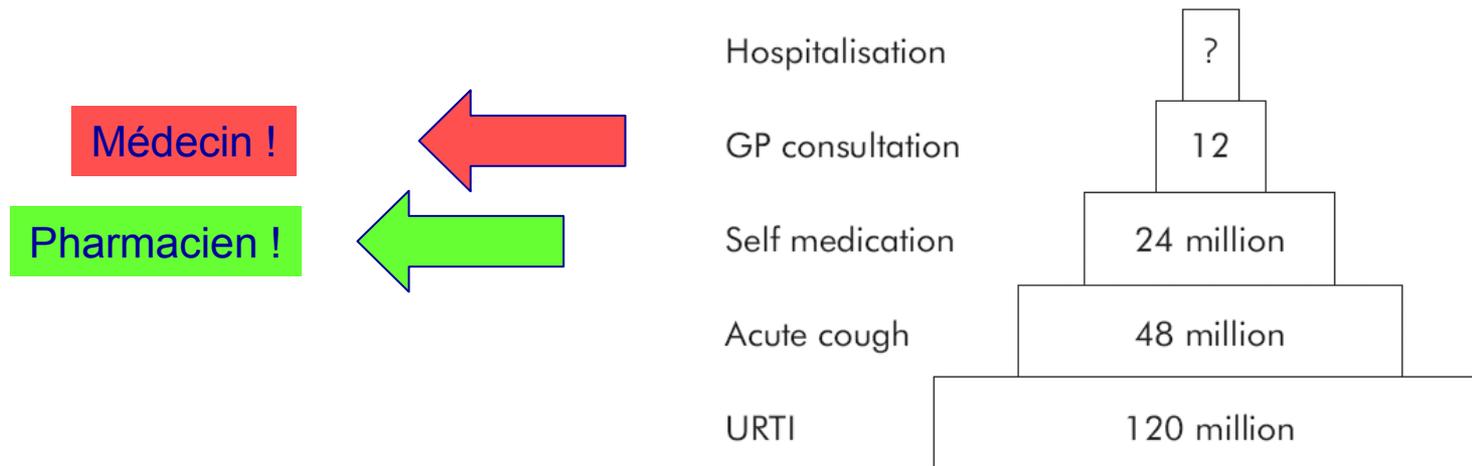


Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F. Van Bambeke et P. Tulkens



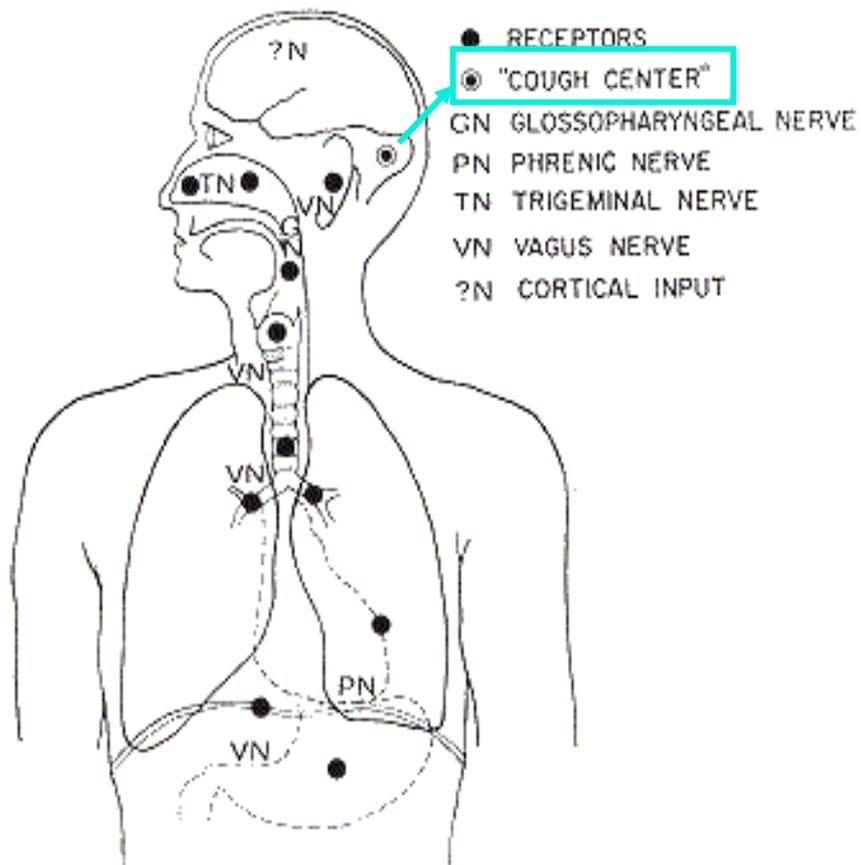
# Médicaments de la toux

# 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

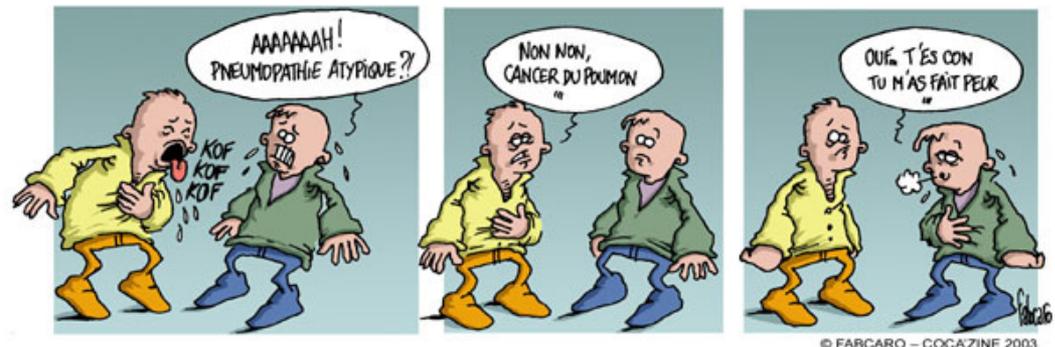
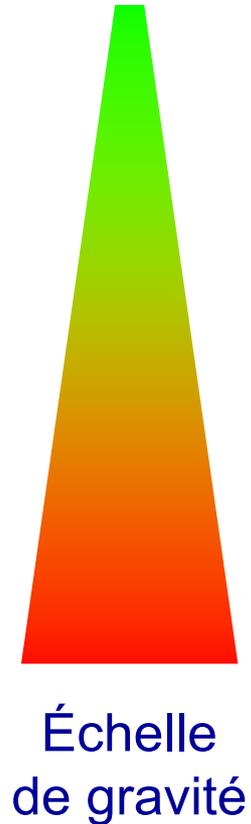
- muscles intercostaux
- diaphragme  
(activité coordonnée)

\* 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



# 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

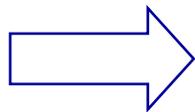
# Toux sèche versus toux grasse

- **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

- dextrométhorphan
- **noscapine**
- butamirate



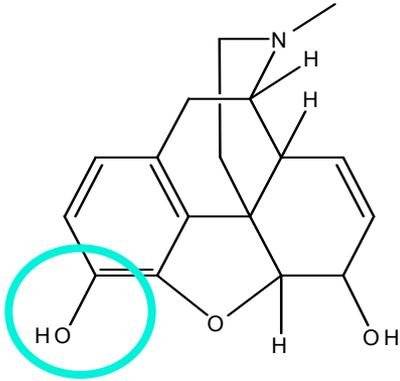
avec activité analgésique  
et narcotiques

- **codéine**
- éthylmorphine
- dihydrocodéine
- pholcodine

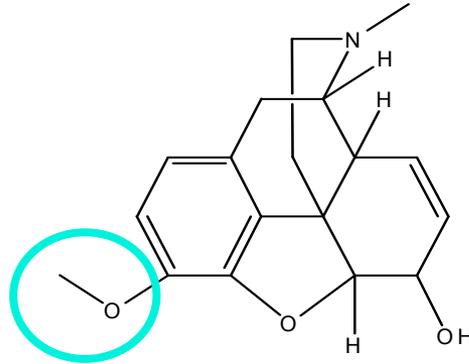


# Codéine et dérivés

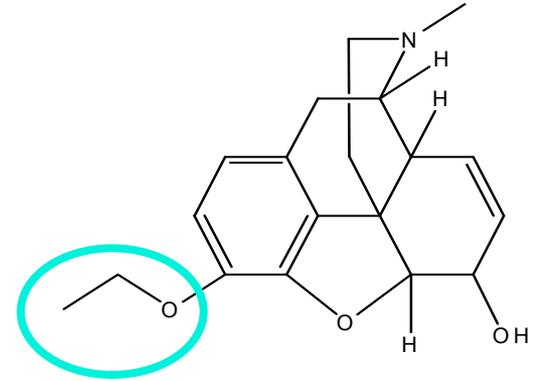
morphine



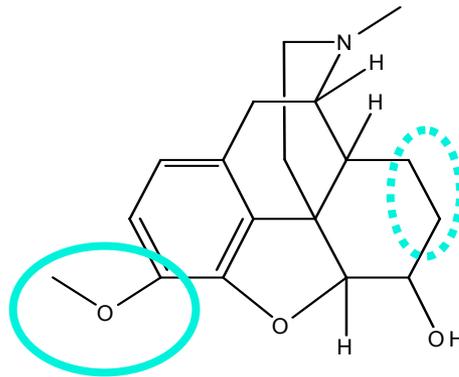
codéine



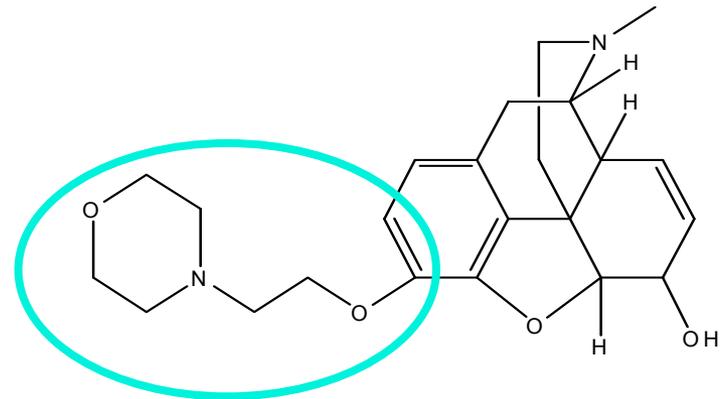
éthylmorphine



dihydrocodéine



pholcodéine



# Action de la codéine

## Profil pharmacologique des opiacés

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

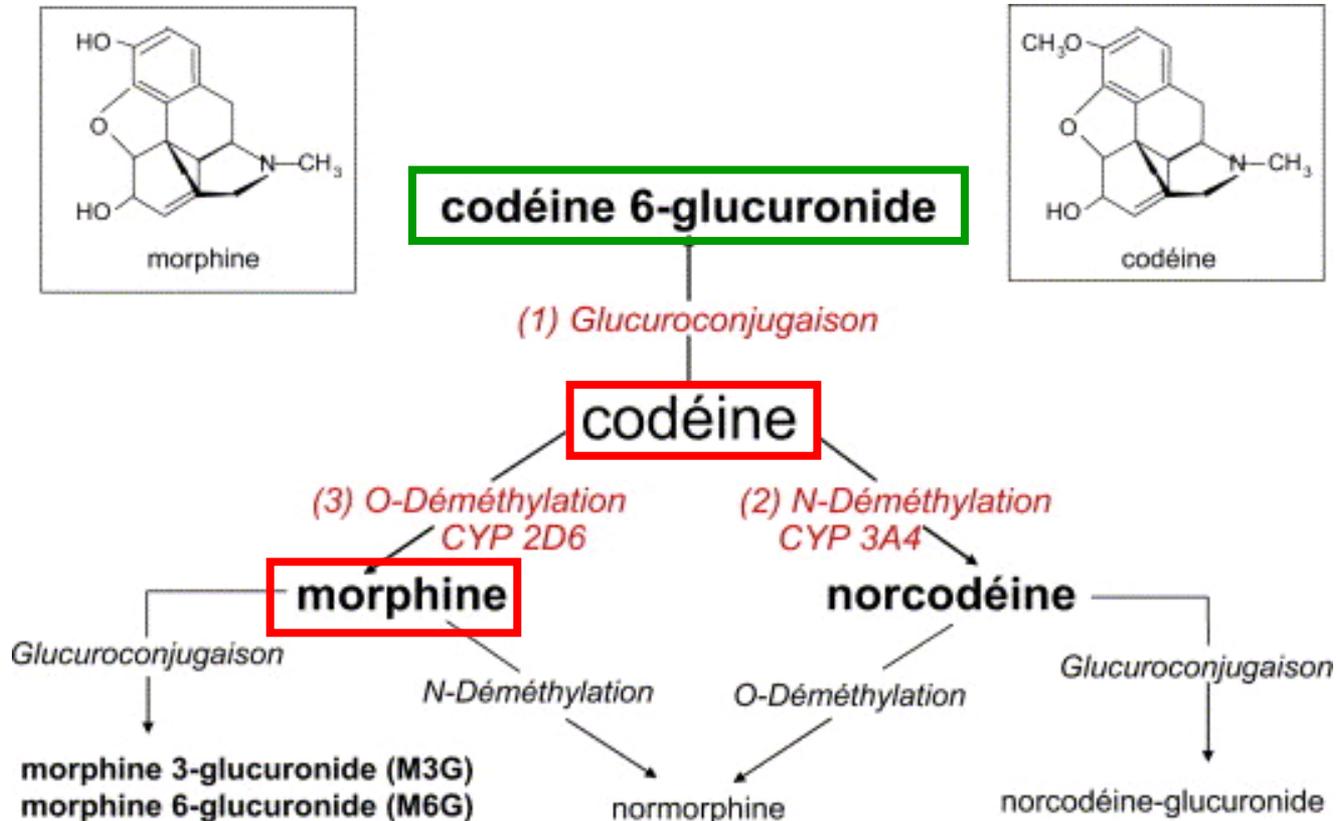
## Actions générales des opiacés (1)

### A. Système nerveux central :

1. Altération de l'humeur (dysphorie, euphorie) et de l'attention (**somnolence**)
2. **Analésie** : effet à la fois sur les aspects sensoriels de la douleur et émotionnels (+ diminution des réactions liées à la perception douloureuse). Cette analésie 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 CO<sub>2</sub>), également broncho-constriction.
5. Inhibition du réflexe de la toux (propriétés **antitussives**)
6. **Myosis** (pas de tolérance, cfr supra)

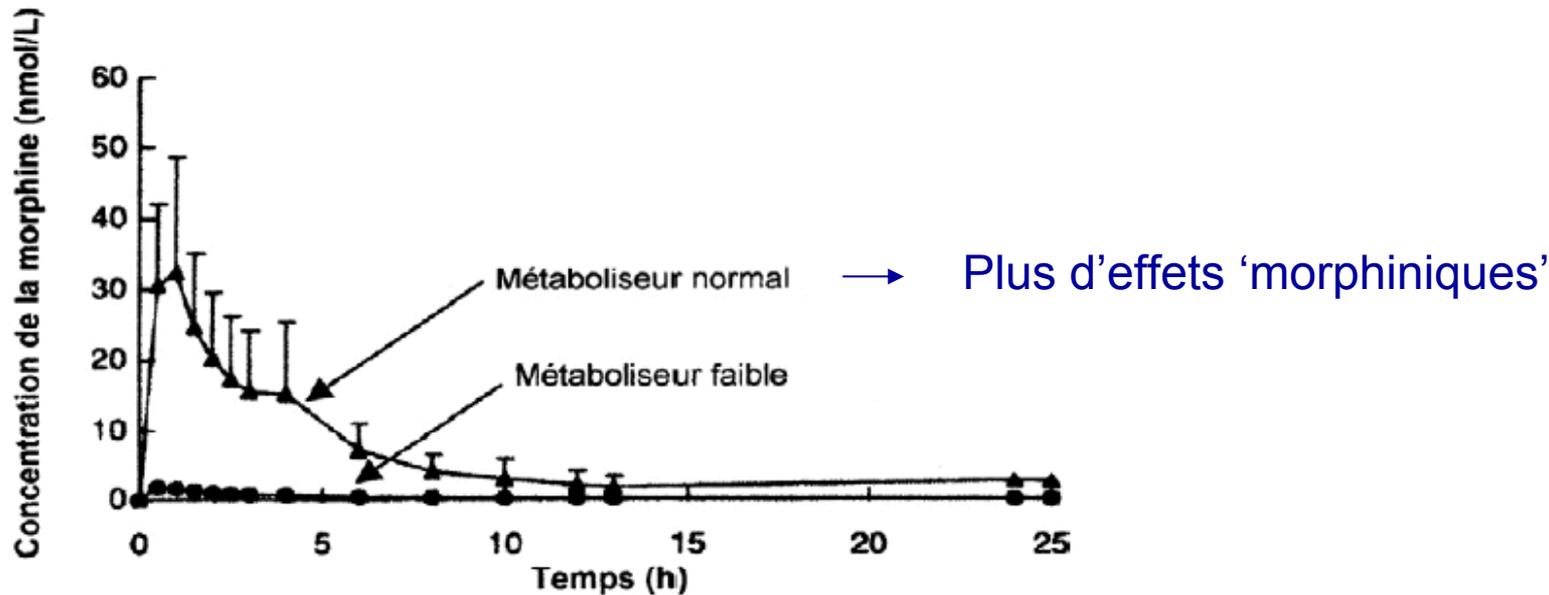
Voir le cours "Opiacés"

# Métabolisme de la codéine



- Métaboliseurs lents vs métaboliseurs rapides !
- Interactions médicamenteuses !

# Métabolisme de la codéine



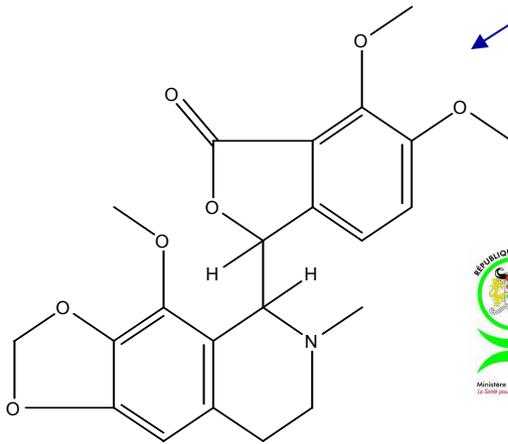
**ATTENTION:** Risque de toxicité chez les métabolisateurs rapides!

- sédation
- dépression respiratoire
- constipation

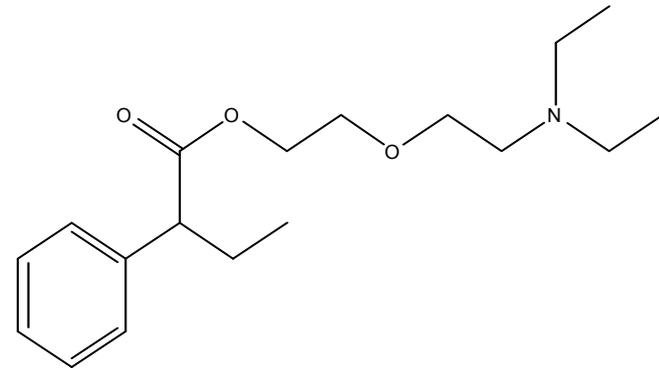
# Codéine et interactions médicamenteuses

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

# Noscapine et butamirate



- Agoniste récepteur  $\sigma$
- 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) <b>Peut être donné pendant la grossesse et la lactation</b>
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 <b>Peut être donné pendant la grossesse et la lactation</b>
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/décongestionnants ??

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

# Associations ?

- pas avec un agent anticholinergique
  - action antisécrétoire
- association avec les  $\beta$ -mimétiques uniquement si congestion importante
  - risque cardiovasculaire (bronchite chronique)
- pas avec un anti-histaminique  $H_1$ 
  - 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

### Mucolytiques directs (-SH libre)

- N-acétyl-cystéine
- Mesna

### Mucolytiques indirects (-SH bloqué)

- carbocystéine

### Expectorants

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

### Stimulants mucociliaires

- bromhexine  
(également fluidifiant)
- ambroxol

# Actions de la N-acétyl-cystéine

Ruptures des liens entre chaines protéique

➡ diminution de la viscosité du mucus

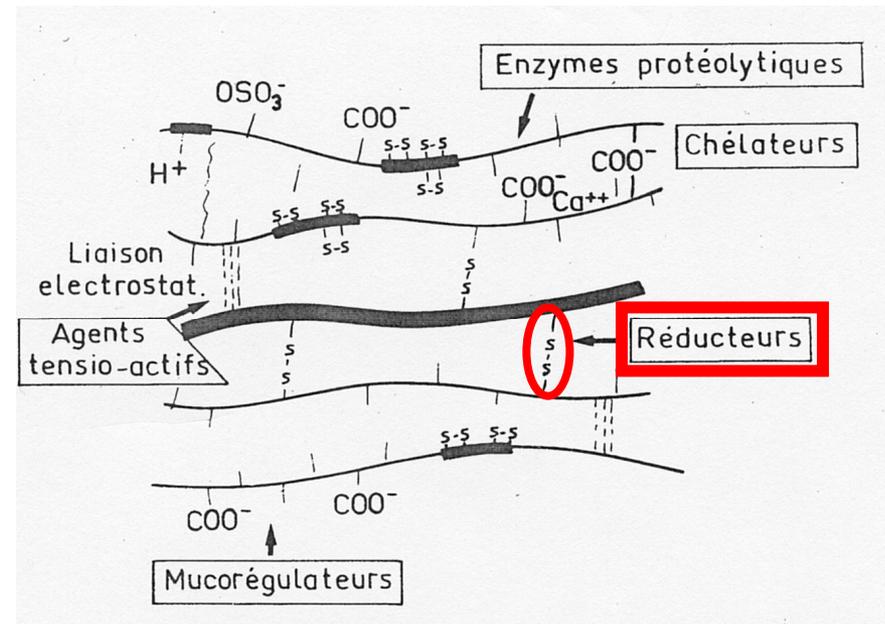
Stimulation de récepteurs stomacaux avec réflexe cholinergique

➡ 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



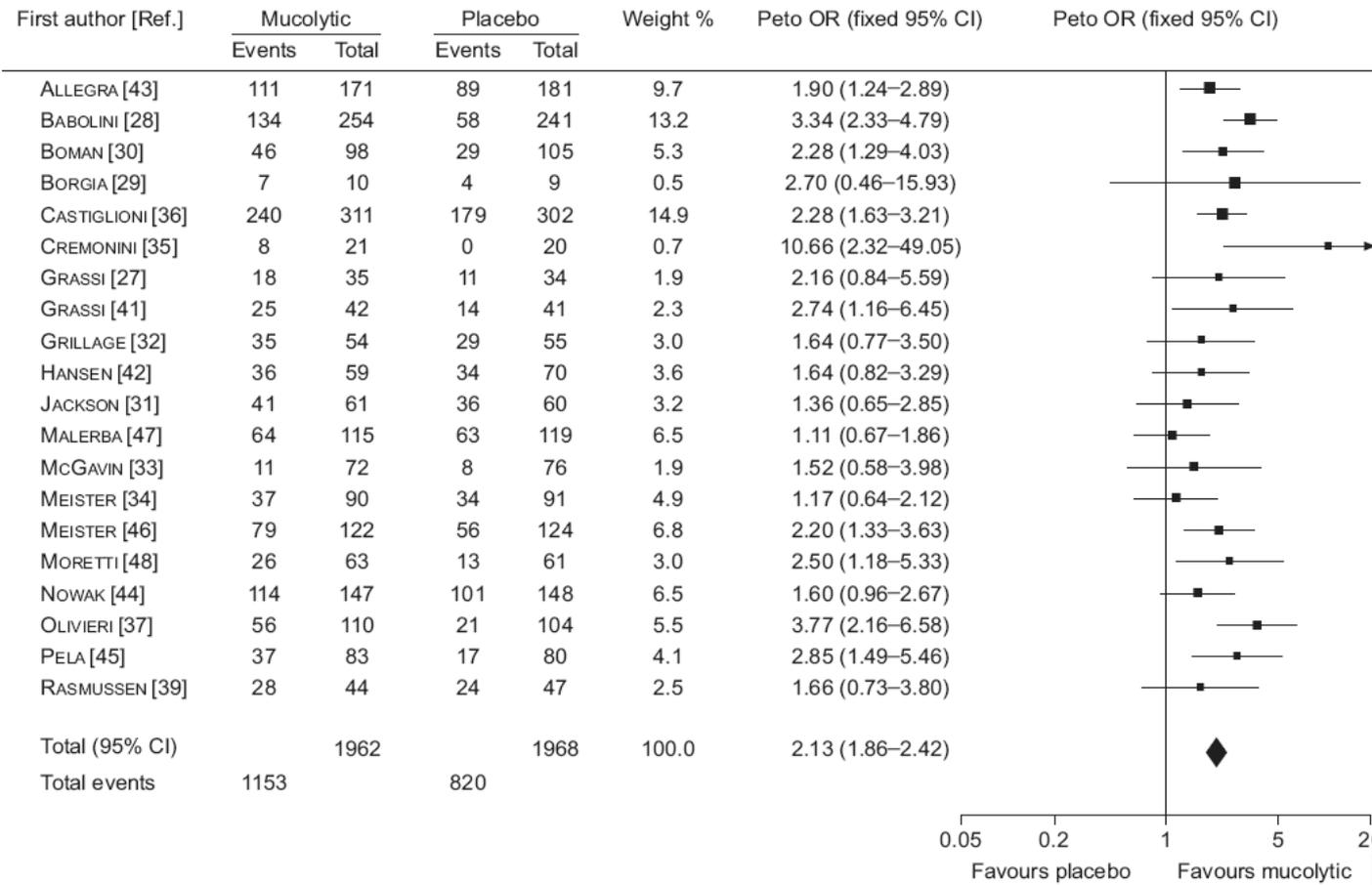
# Quelles sont les évidences en faveur de la N-acétyl-cystéine ?

Chez les patients adultes

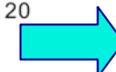
*Eur Respir Rev.* 2010 Jun 1;19(116):134-40.

**Mucoactive therapy in COPD.**

Decramer M, Janssens W.



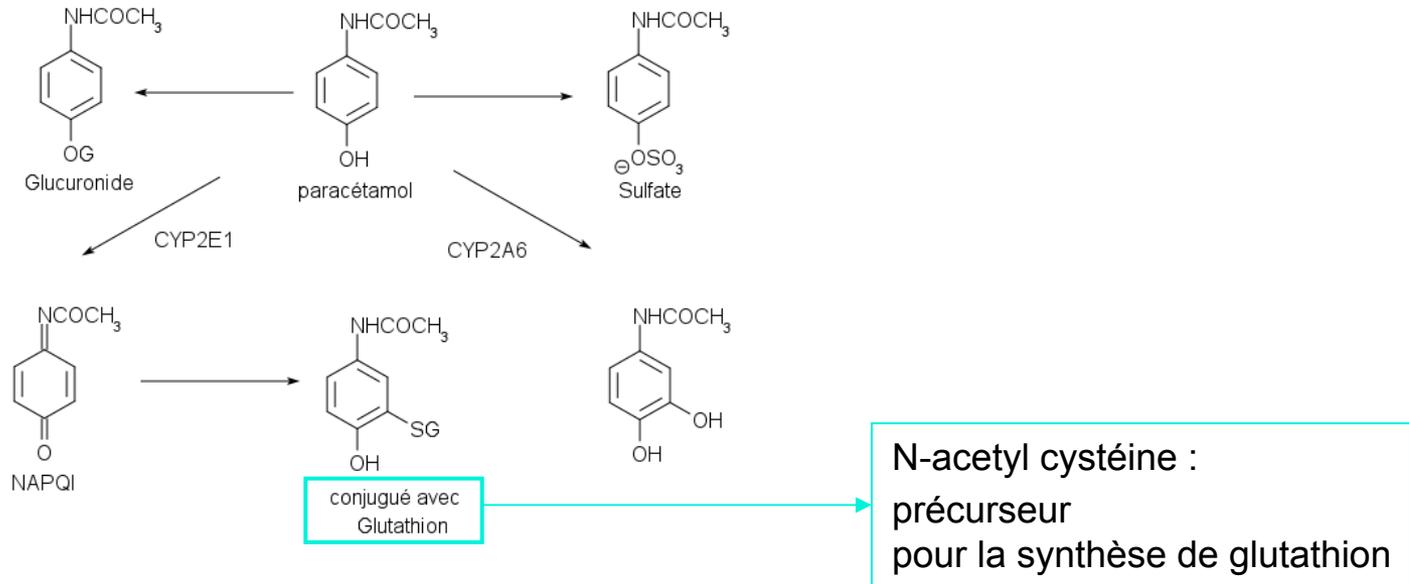
- réduit nb exacerbations
- effet + marqué si pas de CSI



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

# 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<sup>+</sup> !)
- **patients phenylcétonuriques:** 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