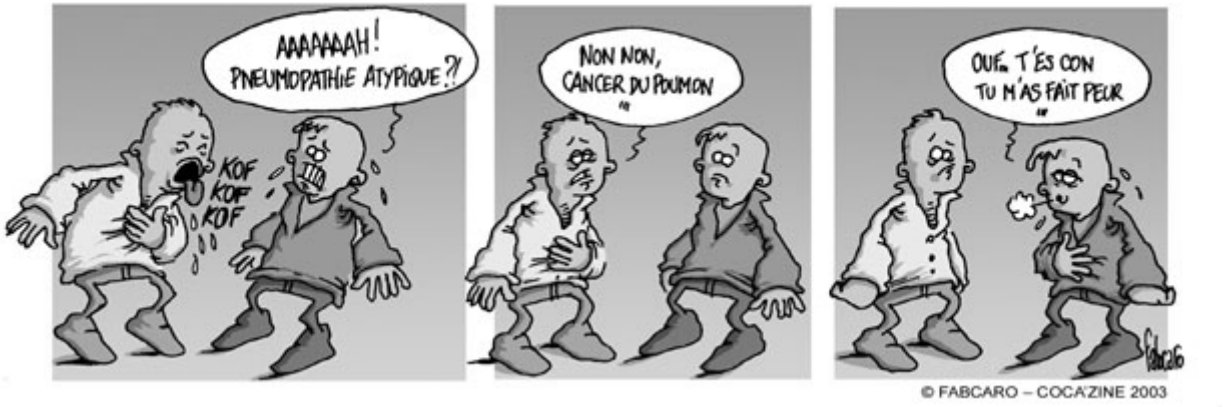
UCL Université catholique de Louvain

Université partenaire de l'Académie universitaire 'Louvain'

## FARM 2129: Pharmacologie spéciale

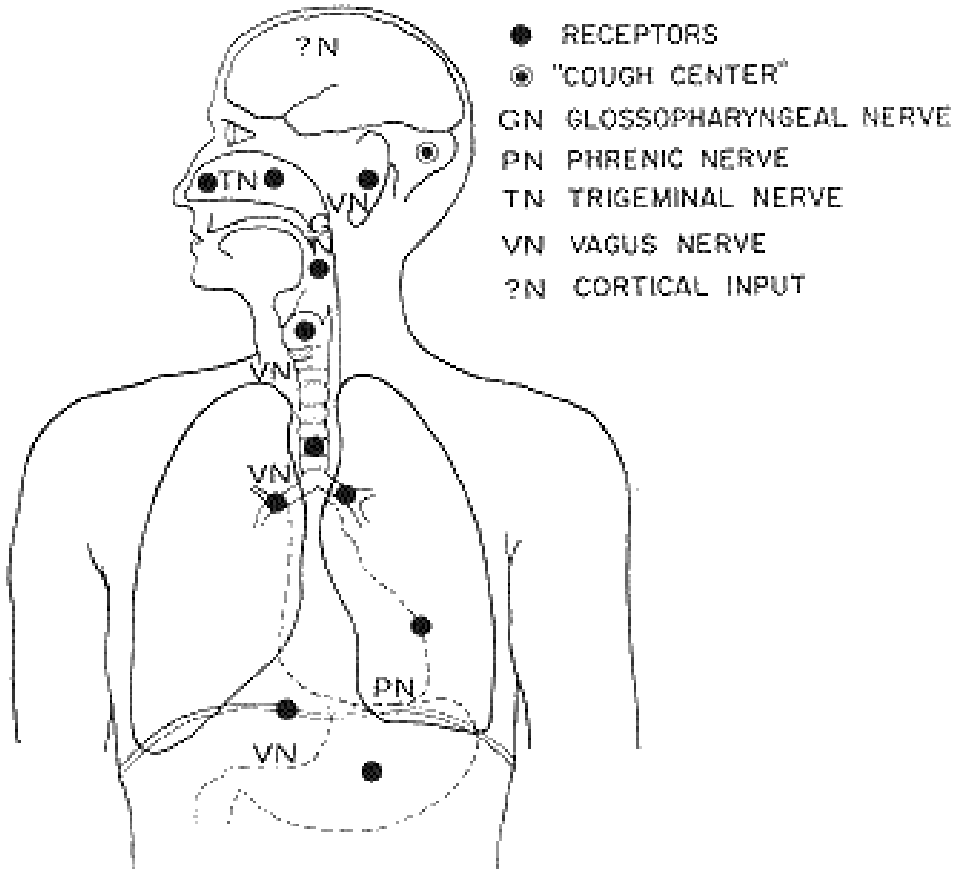
# La toux



# La toux...

- **Physiopathologie**
- **Causes**
- **Toux sèche - toux productive**
- **Comment évaluer la toux à la pharmacie ?**
- **Quels sont les médicaments ?**
- **Comment les employer ?**

# Physiopathologie : réflexe de la toux




Adapted from Irwin RS, MJ Rosen, SS Braman. Arch Intern Med. 137: 1186-1191, 1977.

Récepteurs * situés
- nez et pharynx
- larynx
- bronches souches et bronchioles
- poumon
- diaphragme
- estomac

↓

Centre de la toux
(mal défini)

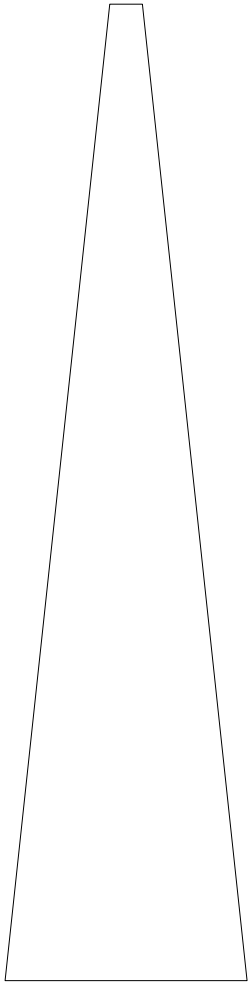
↓

Voies effectrice
- muscles inetrcostaux
- diaphragme

(activité coordonnée)

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

Échelle
de gravité



# 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

# Il ya toux et toux ...

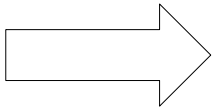
- Toux sèche ...
  - rechercher la cause (particules, toxines, ...)
  - intérêt évident à la calmer si
    - cause identifiée et/ou probablement banale
    - gêne significative pour le patient

➔ la toux entraine la toux..

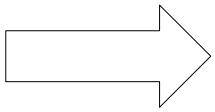
donner une médication symptomatique pour un temps limité

# Il ya toux et toux ...

- Toux productive ...
  - Toux matinale du patient bronchitique
  - Toux du patient avec bronchectasies (parfois purulente)



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



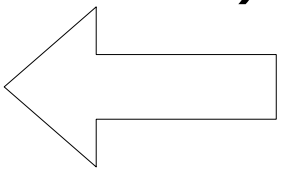
utiliser des fluidifiants et des expectorants
➔ faciliter l'élimination des sécrétions

# Toux "signal" de pathologies graves vues en pharmacie ...

- Décompensation cardiaque (oedème, dyspnée, fatigabilité)
- Toux sifflante (asthme..., bronchite chronique obstructive)
- Tuberculose (fièvre, douleur, affaiblissement)
- Cancer (primitif et/ou métastases)
- Corps étranger (aigu, mais parfois chronique...)
- Embolie (patient sous anti-coagulants mal équilibré...)
- pathologies autoimmunes, sarcoïdose, silicose,...

# Quand 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 après bêta-bloquants ou AINS/aspirine
  - ➔ bronchonconstriction
  - ➔ stimulation de la libération de leucotriènes
- contraceptifs chez les patientes fumeuses de plus de 35 ans

# Médicaments de la toux sèche ...

➔ Produits à action centrale

sans activité analgésique et non-narcotiques

- dextrométhorphane
- noscapine
- clobutinol
- butamirate

avec activité analgésique et narcotiques

- codéine
- éthylmorphine
- dihydrocodéine
- hydrocodone

# Antitussifs à action centrale ...

| Produit | Dose pr adult. | Dose pr enfant 6-12 ans | Tmin / Durée | Remarques |
|---|---|---|---|---|
| **Dextro-méthorphane** (nbr. spéc.) | 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 *** (nbr. spéc.) | 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 'insuff. resp.**; pas pendant la grossesse ni la lactation |
| **Noscapine** Nosca®, Noscaflex® | 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 |

* 10 % de transformation en morphine

# Dextromethorphanes: un grand choix…

**Dextrométhorphane**

**Posologie**

jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg

Actifed New (GSK)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 180 ml 15mg / 5ml
(aussi sur demande écrite du patient)

Bronchosedal Dextromethorphan HBr (Janssen-Cilag)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 180 ml 7,5mg / 5ml

Dexir (Bristol-Myers Squibb)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir. Adulte
€ 120 ml 15mg / 5ml
sir. Enfant
€ 125 ml 7,5mg / 5ml

Dextromethorphan Teva (Teva)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 180 ml 7,5mg / 5ml

Humex Antitussivum (Urgo)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir. Adulte
€ 200 ml 6,65mg / 5ml
sir. Enfant
€ 125 ml 5mg / 5ml

Nortussine Mono (Norgine)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 125 ml 10mg / 5ml € 5,91

Romilar Antitussivum (Bayer)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 125 ml 15mg / 5ml € 5,40

Soludril Antitussivum (Pierre Fabre Sante)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sol. (oral) sans sucre
€ 125 ml 15mg / 5ml € 5,10

Toux-San (Nycomed)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 120 ml 5mg / 5ml
sir. sans sucre
€ 120 ml 15mg / 5ml

Touxium Antitussivum (SMB)

[dextrométhorphane bromhydrate]
caps.
€ 20 x 30mg
(aussi sur demande écrite du patient)

Tussipect (Qualiphar)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir.
€ 180 ml 7,5mg / 5ml

Tusso Rhinathiol (Sanofi-Aventis)

[dextrométhorphane bromhydrate]
compr. à sucer
€ 24 x 10mg € 5,85
€ 36 x 10mg € 7,95
€ 44 x 10mg € 9,10
sir. Adulte
€ 200 ml 6,6mg / 5ml € 6,30
sir. Enfant
€ 125 ml 5mg / 5ml € 4,90

Vicks Vaposyrup Antitussif (Procter & Gamble)

[dextrométhorphane bromhydrate]
sir. Adulte
€ 180 ml 6,6mg / 5ml € 5,49

# Antitussifs à action centrale ...

| Produit | Dose pr adult. | Dose pr enfant 6-12 ans | Tmin / Durée | Remarques |
|---|---|---|---|---|
| **Dextro-méthorphane** (nbr. spéc.) | 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 *** (nbr. spéc.) | 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 'insuff. resp.**; pas pendant la grossesse ni la lactation |
| **Noscapine** Nosca®, Noscaflex® | 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 |

* 10 % de transformation en morphine

# Codeines: de multiples spécialités…

## Médicaments à base de Codéine

4. Système respiratoire
4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants
4.2.1. Antitussifs
4.2.1.1. Antitussifs narcotiques
**4.2.1.1.1. Codéine**
- -Bromophar [codéine phosphate hémihydrate]
- -Bronchodine [codéine phosphate]
- -Bronchosedal Codeine [codéine phosphate]
- -Broncho-Pectoralis Codeine [codéine]
- -Glottyl [codéine phosphate hémihydrate]
- -Toularynx [codéine phosphate hémihydrate]
- -Toux-San Codeine [codéine phosphate]

4. Système respiratoire
4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants
4.2.3. Associations
**4.2.3.1. Associations**
- -Eucalytux [codéine]
- -Inalpin [codéine]
- -Eucalyptine [codéine]

5. Douleur et inflammation
5.1. Analgésiques - Antipyrétiques
5.1.5. Associations
**5.1.5.1. Paracétamol 500 mg + codéine 30 mg**
- -Dafalgan Codeine [codéine phosphate]
- -Docparacod [codéine phosphate]
- -Panadol Codeine [codéine phosphate]
- -Perdolan Codeine [codéine phosphate]
- -Algocod [codéine phosphate]

5. Douleur et inflammation
5.1. Analgésiques - Antipyrétiques
5.1.5. Associations
**5.1.5.2. Autres associations**
- -Nevrine Codeine [codéine phosphate hémihydrate]

# Antitussifs à action centrale ...

| Produit | Dose pr adult. | Dose pr enfant 6-12 ans | Tmin / Durée | Remarques |
|---|---|---|---|---|
| **Dextro-méthorphane** (nbr. spéc.) | 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 *** (nbr. spéc.) | 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 'insuff. resp.**; pas pendant la grossesse ni la lactation |
| **Noscapine** Nosca®, Noscaflex® | 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 |

* 10 % de transformation en morphine

# Antitussifs à action centrale (suite)...

| Produit | Dose pr adult. | Dose pr enfant 6-12 ans | Tmin / Durée | Remarques |
|---|---|---|---|---|
| **Clobutinol** Silomat® | 40-80 mg 3x/jour; avant (½ h) ou 2h après le repas | 20-40 mg 3x/jour avant (½ h) ou 2 h après le repas | 30 min./ 4 h | pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation |
| **Butamirate** Sinecod® Quintex® | 6 mg 3 à 5x/jour ( > 14 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 |

# Médicaments de la toux sèche ...

➔ Produits à action périphérique

pure

- dropoprizine
  (voies afférentes)

mixte (centr. & périph.)

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

**Compositions atropine / décongestionants ??**

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

**MAIS ...**

# Antitussif à action périphérique ...

| Produit | Dose pr adult. | Dose pr enfant 6-12 ans | Tmin / Durée | Remarques |
|---|---|---|---|---|
| **Dropropizine**<br>Catabex® | 15 mg<br>6 à 8 x/jour ! | 7,5 mg<br>4 à 6x/jour | 30 min./<br>2-3 h | • pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation<br>• effets anticholinergiques à forte dose |

# Antitussifs à action mixte ...

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Cloperastine**<br>Lysotossil®<br>Novotossil® | 20-30 mg<br>3 à 4x/jour | 10-20 mg<br>3 à 4x/jour | 30 min./<br>2-3 h | • pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation<br>• effets anticholinergiques et antihistaminiques (sédation !!) |
| **Pentoxy-vérine**<br>Balsoclase®<br>Tuclase® | 7,5-25 mg<br>3 à 4x/jour | 7,5 mg à 6x/jour | 1-2 h/<br>3-4 h | • pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation<br>• effets anticholinergiques<br>• sédation |

# Associations ...

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

# Médicaments de la toux productive ...

➔ Produits à action toujours périphérique

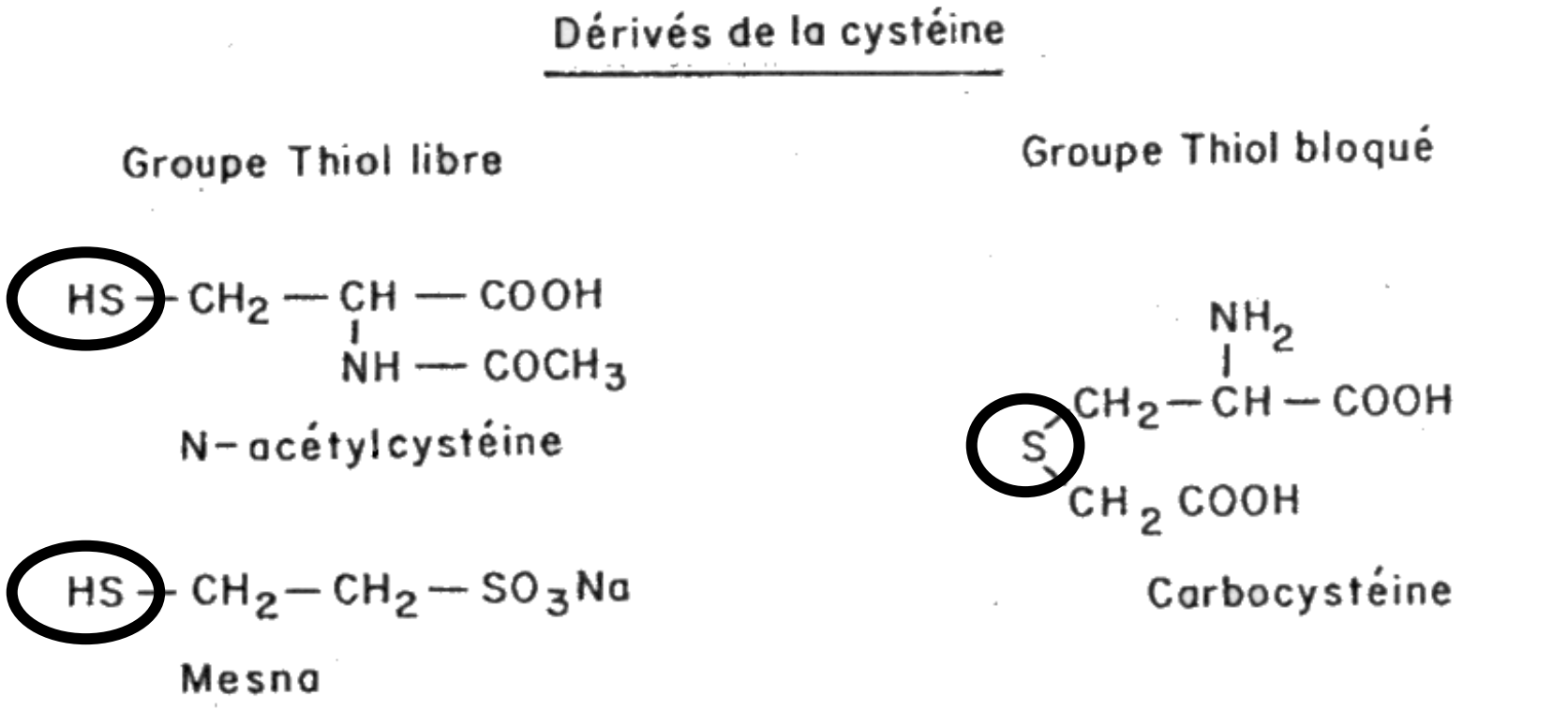
## Mucolytique directs
(-SH libre)
- N-acétyl-cystéine
- Mesna

## Mucolytiques indirects
(-SH bloqué)
- carbocystéine
- erdostéine

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

## Stimulants mucociliaires
- bromhexine
  (égalt. fluidifiiant)
- ambroxol
- eprazinon (egalt.expector.)

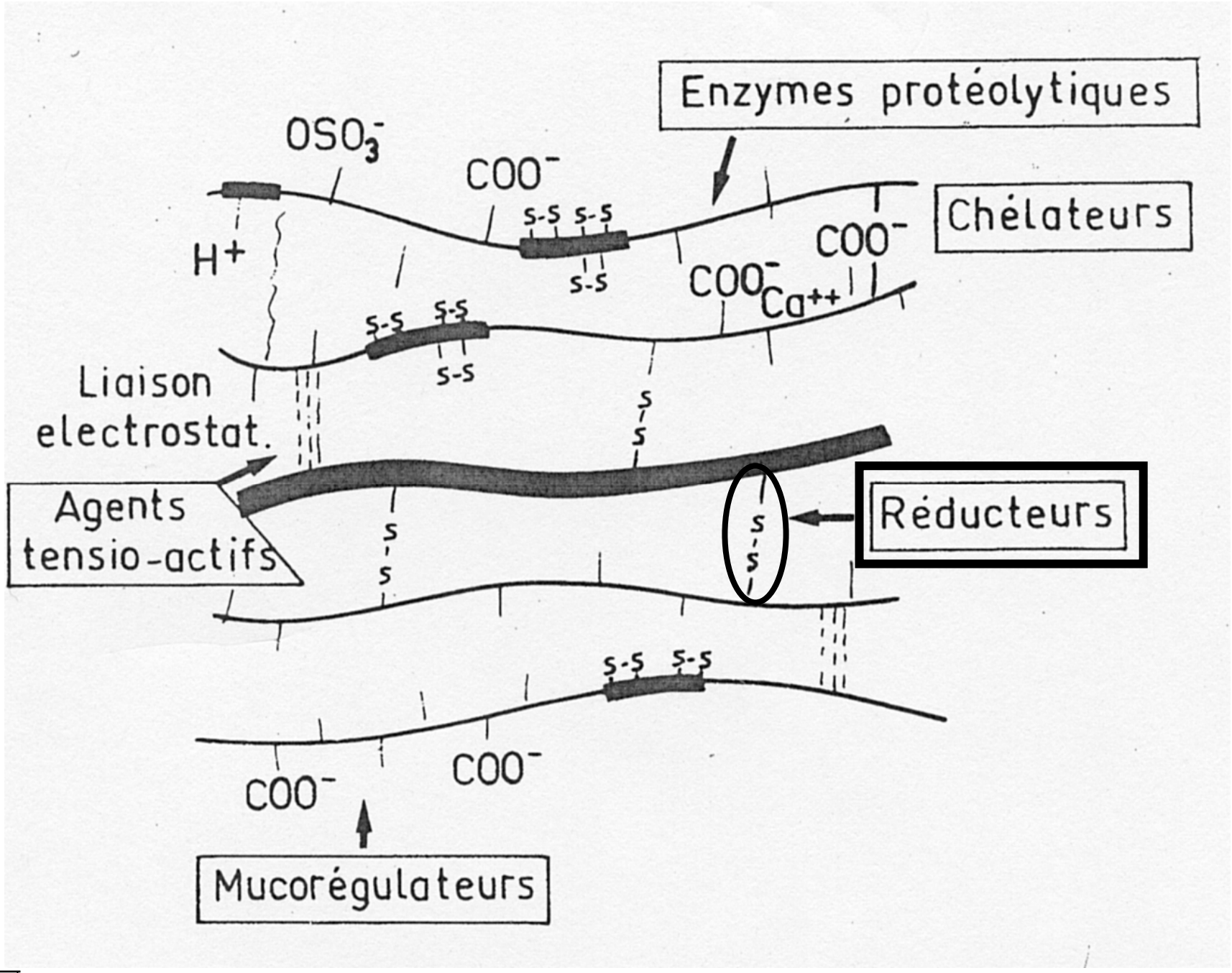
# Dérivés de la cystéine




**Mucolytiques directs**

**Mucolytiques indirects**

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



# Actions de la N-acétyl-cystéine

(mucolytique direct) ...

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

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

- 526 patients souffrant de bronchite chronique
- 6 mois de NAC vs placebo
- pas de différence sur le nombre d'exacerbations
- mais amélioration plus rapide et réduction de la période d'incapacité (stat. signf.)

Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. Br J Dis Chest. 1987 Oct;81(4):341-8.

# Autres propriétés ...

- Antidote de l'intoxication au paracétamol
  *[140 mg dose de charge et 70 mg/kg toutes les 4 heures]*
- Utilisée en soins intensifs et en pneumologie pour diminuer les phénomènes oxydatifs

# Acétyl-cystéine: précautions (**Q**ui...)

**Précautions particulières:**

1. La prudence est conseillée chez les patients asthmatiques parce que le LYSOMUCIL® peut provoquer un rétrécissement des voies respiratoires lorsqu'on l'administre en aérosol.
2. Si le patient ne peut expectorer, les voies respiratoires seront maintenues libres par un drainage postural ou par aspiration, si nécessaire.
3. Chez les patients souffrants de décompensation cardiaque et d'hypertension artérielle, il y a lieu de tenir compte de la présence des sels sodiques dans la forme comprimé effervescent. Un comprimé effervescent à 600 mg d'acétylcystéine contient environ 5,9 mEq de sodium.
4. Les sachets LYSOMUCIL® 600 ainsi que les comprimés effervescents LYSOMUCIL® 600 contiennent de l'aspartame, un édulcorant qui est interdit aux phénylcétonuriques.
5. Sur base de l'effet théorique mucolytique de l'acetylcystéine sur le mucus gastrique, l'usage de l'acétylcystéine est déconseillé aux patients souffrant d'un ulcère peptique actif non traité. Si la présence d'un ulcère peptique est connu de par l'anamnèse, l'usage de l'acétylcystéine doit se faire avec la prudence nécessaire et ce, d'autant plus que sont administrés en même temps, des médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique. La pharmacovigilance, les expériences sur les animaux et la grande expérience avec l'acétylcystéine ne démontrent toutefois pas un risque élevé d'irritation de la muqueuse gastrique par l'acétylcystéine jusqu'à une dose de 600 mg/jour.

# Acétyl-cystéine: précautions (**M**édicaments)

**Interactions:**

a. Par ses propriétés de chélateur, l'acétylcystéine peut diminuer la biodisponibilité des sels de métaux lourds comme p.e. sels d'or, de fer ou des sels de calcium. En l'absence de données exactes, il vaut mieux séparer la prise de l'acétylcystéine et celle des métaux lourds ou des sels de calcium ou les administrer par une autre voie.

b. L'acétylcystéine diminue la biodisponibilité des céphalosporines après administration par voie orale.

L'acétylcystéine par voie orale n'interfère pas, du point de vue biodisponibilité avec l'administration orale de l'amoxycilline, l'érythromycine, la doxycycline, la bacampicilline, le thiamphénicol, l'amoxycilline en association avec l'acide clavulanique.

* Pour les céphalosporines, il faut séparer leur prise de celle de l'acétylcystéine ou les administrer par une autre voie.

* L'association avec d'autres antibiotiques n'est pas documentée.

# Et en pratique ...

**le pharmacien, un conseiller - santé**