

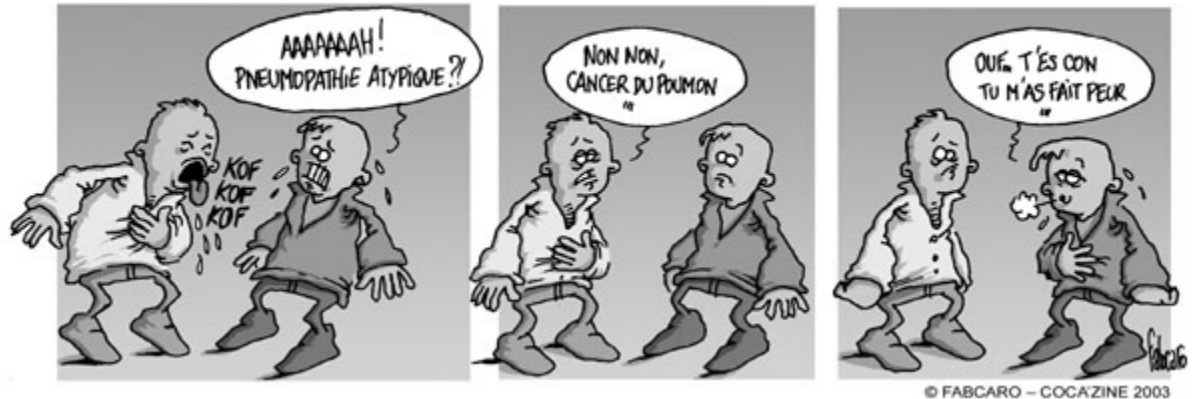


Université catholique de Louvain

Université partenaire de l'Académie universitaire 'Louvain'

FARM 2129: Pharmacologie spéciale

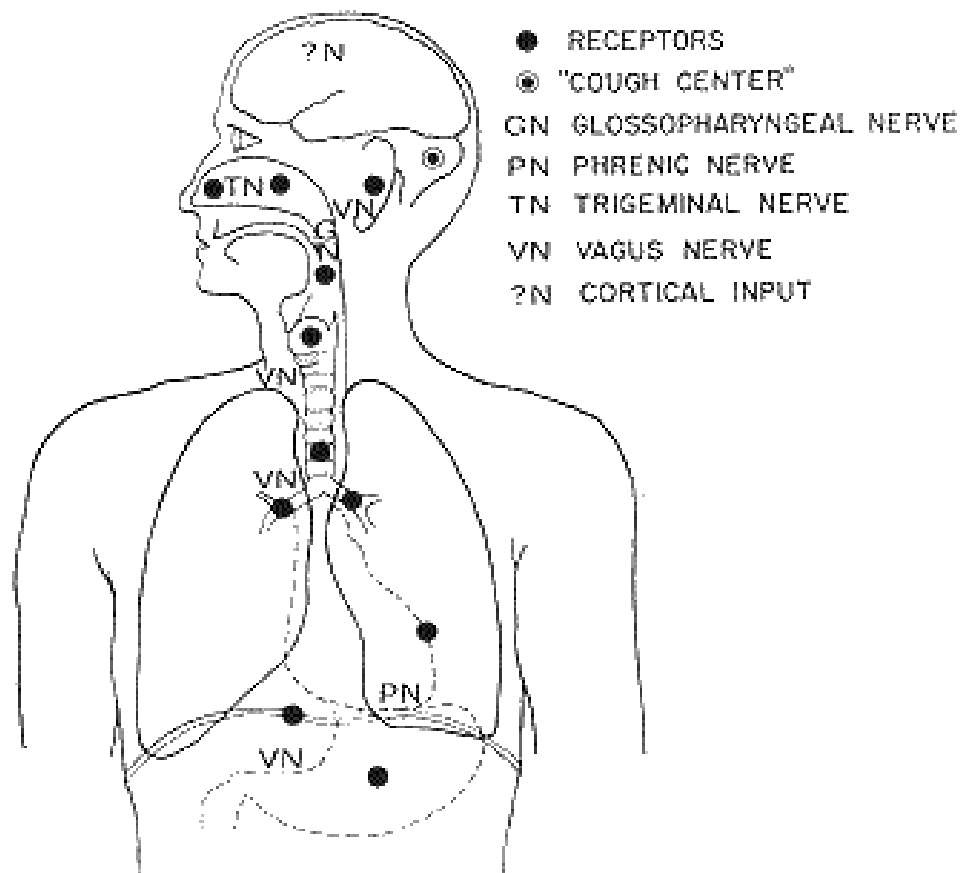
La toux



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 intercostaux
• diaphragme
(activité coordonnée)

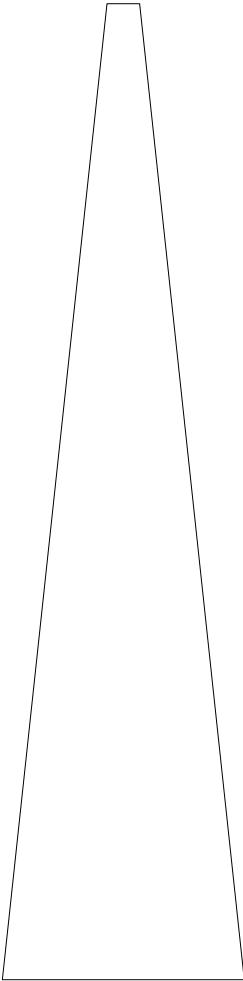
* pourraient être désensibilisés par la fumée de cigarette
Dicpinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers.
Chest. 2003 Mar;123(3):685-8.

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

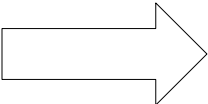


Il ya toux et toux ...

- 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..



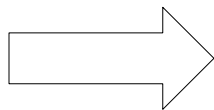
donner une médication symptomatique pour un temps limité

Il ya toux et toux ...

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



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



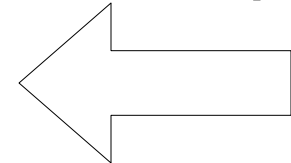
utiliser des fluidifiants et des expectorants
➔ faciliter l'élimination des sécrétions

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, brunâtre...) 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

- dextrométhorphan
- 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®, Noscafex®	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)	Rx	Nortussine Mono (Norgine) ▲	
Bronchosedal Dextromethorphan HBr (Janssen-Cilag)		[dextrométhorphane bromhydrate] sir. € 125 ml 10mg / 5ml	€ 5,91
[dextrométhorphane bromhydrate] sir. € 180 ml 7,5mg / 5ml		Romilar Antitussivum (Bayer) ▲	
Dexir (Bristol-Myers Squibb)		[dextrométhorphane bromhydrate] sir. € 125 ml 15mg / 5ml	€ 5,40
[dextrométhorphane bromhydrate] sir. Adulte € 120 ml 15mg / 5ml sir. Enfant € 125 ml 7,5mg / 5ml		Soludril Antitussivum (Pierre Fabre Sante) ▲	
Dextromethorphan Teva (Teva)		[dextrométhorphane bromhydrate] sol. (oral) sans sucre € 125 ml 15mg / 5ml	€ 5,10
[dextrométhorphane bromhydrate] sir. € 180 ml 7,5mg / 5ml		Toux-San (Nycomed) ▲	
Humex Antitussivum (Urgo)		[dextrométhorphane bromhydrate] sir. € 120 ml 5mg / 5ml sir. sans sucre € 120 ml 15mg / 5ml	
[dextrométhorphane bromhydrate] sir. Adulte € 200 ml 6,65mg / 5ml sir. Enfant € 125 ml 5mg / 5ml		Touxium Antitussivum (SMB)	
		[dextrométhorphane bromhydrate] caps. € 20 x 30mg (aussi sur demande écrite du patient)	Rx
		Tussispect (Qualiphar)	
		[dextrométhorphane bromhydrate] sir. € 180 ml 7,5mg / 5ml	
		Tusso Rhinathiol (Sanofi-Aventis) ▲	
		[dextrométhorphane bromhydrate] compr. à sucer € 24 x 10mg € 36 x 10mg € 44 x 10mg sir. Adulte € 200 ml 6,6mg / 5ml sir. Enfant € 125 ml 5mg / 5ml	€ 5,85 € 7,95 € 9,10 € 6,30 € 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®, Noscafex®	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®, Noscafex®	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.)

- clopérasatine
(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 Catabex®	15 mg 6 à 8 x/jour !	7,5 mg 4 à 6x/jour	30 min./ 2-3 h	• pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation • effets anticholinergiques à forte dose

Antitussifs à action mixte ...

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

Associations ...

- pas avec un agent anticholinergique
→ action antisécrétoire
- pas avec un antihistaminique H₁
→ action sédatrice
- association avec les β -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

Expectorants

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

Mucolytiques indirects

(-SH bloqué)

- carbocystéine
- erdostéine

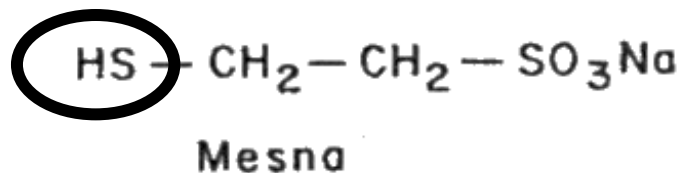
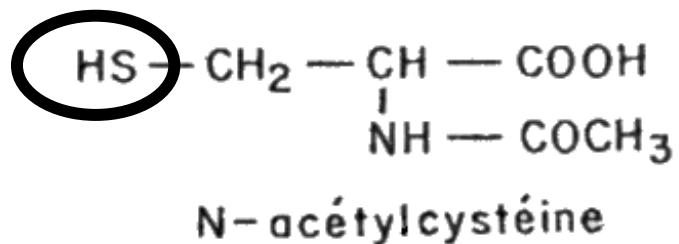
Stimulants mucociliaires

- bromhexine
(égalt. fluidifiant)
- ambroxol
- eprazinon (égalt.expector.)

Dérivés de la cystéine

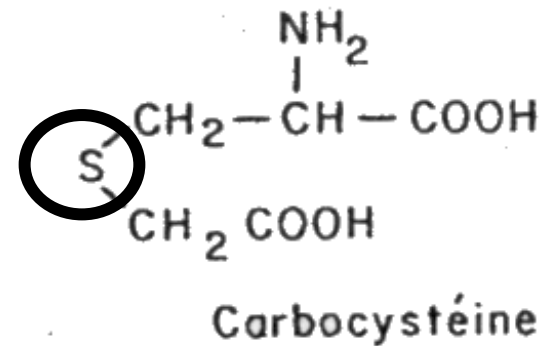
Dérivés de la cystéine

Groupe Thiol libre



Mucolytiques directs

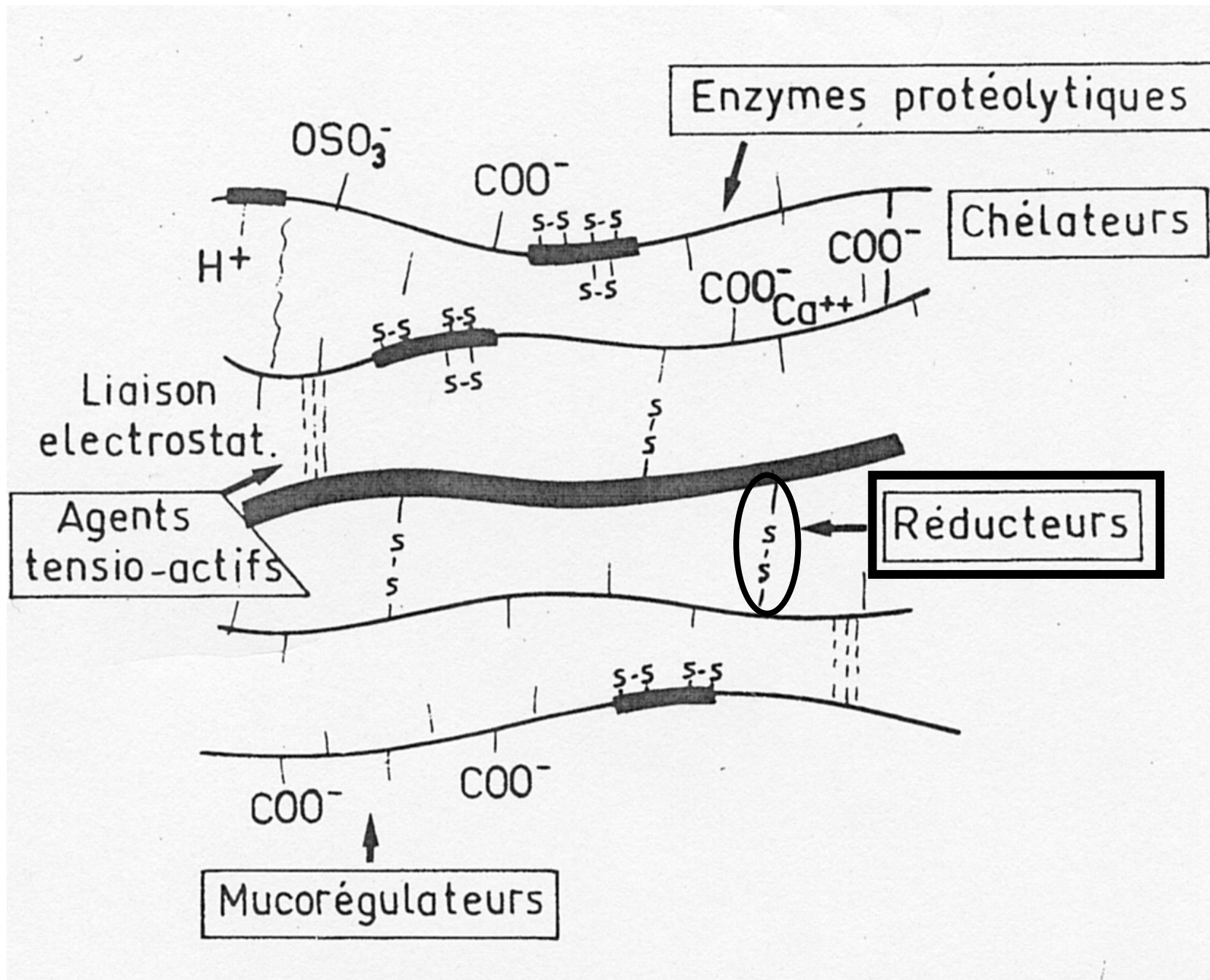
Groupe Thiol bloqué



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 des 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. signif.)

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 (Qui...)

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'acétylcystéine 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 (Médicaments)

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.

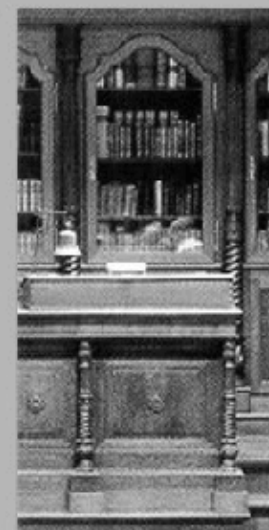
b. L'acétylcystéine diminue la biodisponibilité des céphalosporines après administration par voie orale.

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

