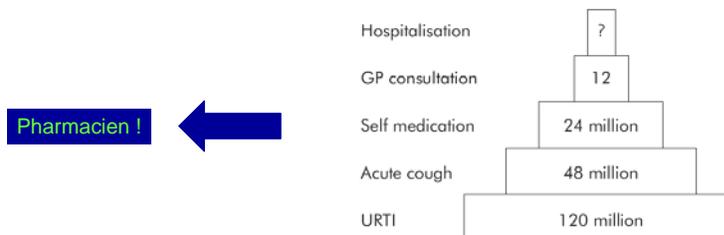


# Médicaments de la toux

Françoise Van Bambeke

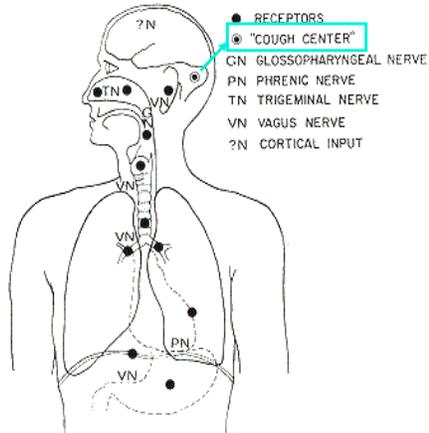
FARM2133

## 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  
Dicipinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers.  
Chest. 2003 Mar;123(3):685-8.

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

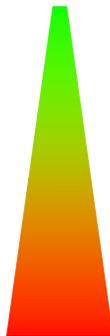
FARM2133: 2011-2012

Toux

3

## Causes de la toux d'origine respiratoire

### Stimulation mécanique des récepteurs



Échelle  
de gravité

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

FARM2133: 2011-2012

Toux

4

## Attention !! Toux = "signal" de pathologies parfois graves vues en pharmacie ...

- **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 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
  - bronchoconstriction
  - stimulation de la libération de leucotriènes
- contraceptifs chez les patientes fumeuses de plus de 35 ans

## Toux sèche versus toux grasse

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



donner une médication symptomatique pour un temps limité

## Toux sèche versus toux grasse

- **Toux productive :**
  - Mécanisme de défense de l'organisme
  - Drainage des voies aériennes
- **exemples**
  - 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

## Médicaments de la toux sèche



→ Produits à action centrale

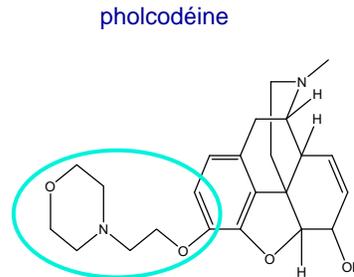
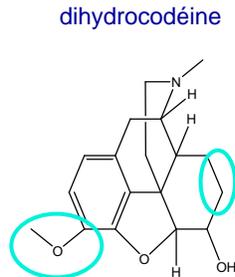
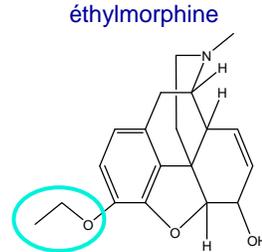
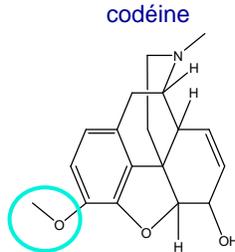
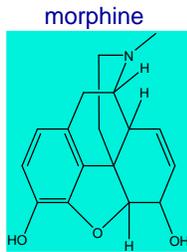
sans activité analgésique  
et non-narcotiques

- dextrométhorphane
- noscapine
- butamirate

avec activité analgésique  
et narcotiques

- codéine
- éthylmorphine
- dihydrocodéine
- pholcodine

## Codéine et dérivés



## Action de la codéine

### Profil pharmacologique des opiacés

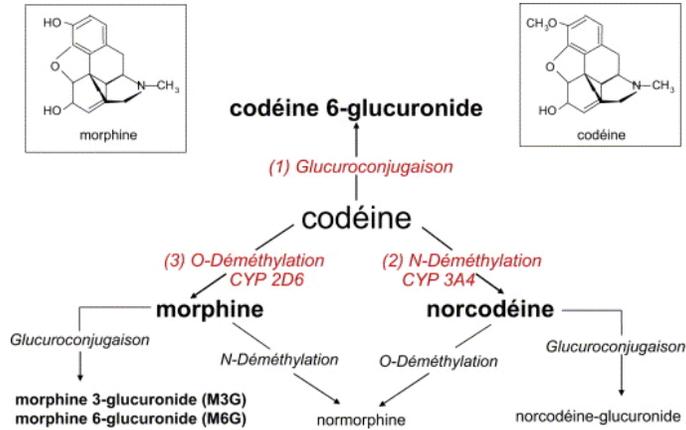
	mu	delta	kappa
<b>agonistes</b>			
morphine	+++	+	+
codéine	+++		
méthadone	+++		
fentanyl	+++	+	
d-propoxyphène	+++	+	+

### Actions générales des opiacés (1)

#### A. Système nerveux central :

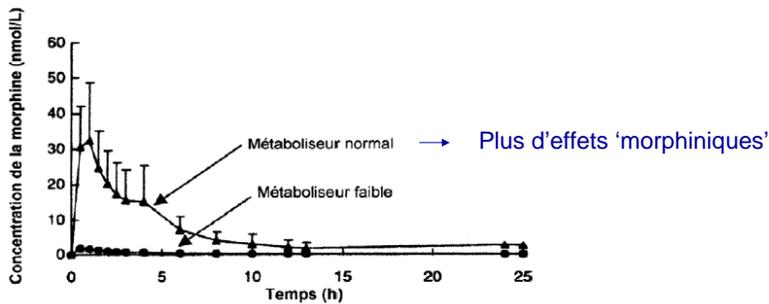
1. Altération de l'humeur (dysphorie, euphorie) et de l'attention (**somnolence**)
2. **Analgesie** : effet à la fois sur les aspects sensoriels de la douleur et émotionnels (+ diminution des réactions liées à la perception douloureuse). Cette analgesie se fait sans perte de conscience.
3. **Nausées 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)

## Métabolisme de la codéine



- Métaboliseurs lents vs métaboliseurs rapides !
- Interactions médicamenteuses !

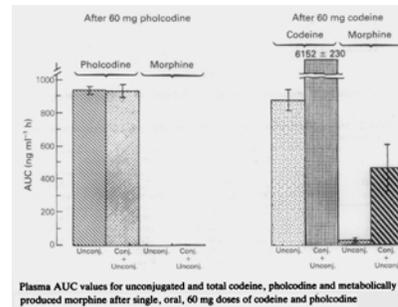
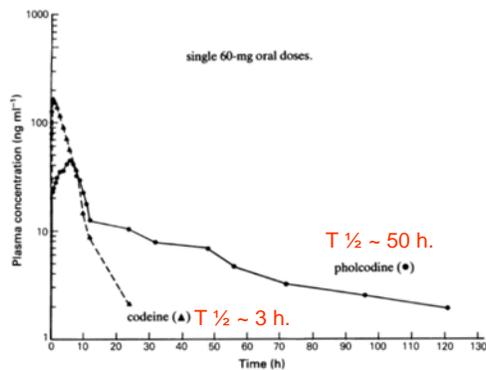
## Métabolisme de la codéine



Risque de toxicité chez les métaboliseurs rapides!

- sédation
- dépression respiratoire
- constipation

## Attention aux différences entre molécules ...



Br J Clin Pharmacol. 1986, 22(1):61-71

FARM2133: 2011-2012

Toux

15

## Codéine et interactions médicamenteuses

### Augmentation des effets morphiniques

- dépresseurs du SNC, médicaments à effets sédatif et alcool
- inducteurs du CYP2D6 (↗ conversion en morphine): rifampicine.
- lopéramide (risque de constipation accru)
- boissons carbonatées : accélèrent résorption

### Diminution des effets morphiniques

- inhibiteurs du CYP2D6 (↘ conversion en morphine): SSRI, fluoxetine, haloperidol, amiodarone, methadone, métoclopramide, cimetidine, ritonavir, ..
- antagonistes aux opiacés
- boissons riches en tanins (thé): ↘ résorption

FARM2133: 2011-2012

Toux

16

## Delivrance des antitussifs

### Médicaments utilisés chez les enfants contre la toux et le rhume : révision de la balance bénéfices-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, lévopropazine, 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.

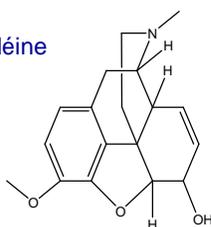
- De plus, les médicaments **contenant de la codéine ou un de ses dérivés** (dihydrocodéine, éthylmorphine et thébacone) seront soumis à **prescription médicale, y compris ceux qui sont destinés aux adultes.**

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.

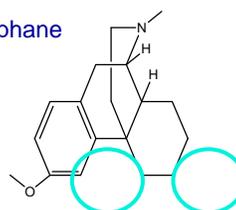
- Pour les **préparations composées**, outre les mesures précitées qui s'y appliquent, les titulaires d'AMM devront, pour le 1er janvier 2015, introduire un dossier pour proposer une **nouvelle composition** (modification vers une **préparation simple** contenant un seul principe actif) ou pour **démontrer** 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



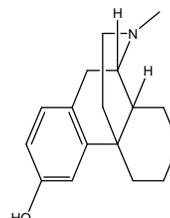
dextrométhorphane



Pas de propriétés morphiniques !

CYP2D6

dextrorphan  
(métabolite actif)



## Dextrométhorphan: mode d'action et précautions d'usage

### Mode d'action mal défini ...

- principal

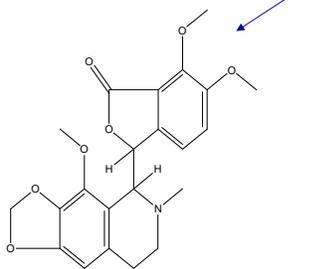
inhibition du passage du stimulus tussigène au niveau des neurones de la médulla oblongata (centre de la toux)

- secondaire

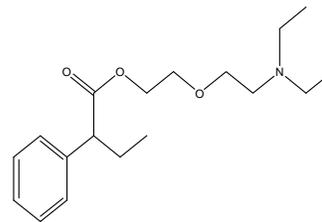
- action dose-dépendante sur le centre respiratoire (stimule aux doses thérapeutiques et déprime à fortes doses)
- action analgésique faible.
- activité antagoniste sur le récepteur glutamatergique NMDA
- inhibition de la recapture de sérotonine

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

## Noscapine et butamirate



- Agoniste récepteur  $\sigma$
- 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) 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.)

- clopéragstine (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
<b>Dropropizine</b>	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"> <li>• pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation</li> <li>• effets anticholinergiques à forte dose</li> </ul>

## Antitussifs à action mixte

<b>Cloperastine</b>	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"> <li>• pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation</li> <li>• effets anticholinergiques et antihistaminiques (sédation !!)</li> </ul>
<b>Pentoxy- vérine</b>	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"> <li>• pas pendant les 3 premiers mois de la grossesse ni pendant la lactation</li> <li>• effets anticholinergiques</li> <li>• sédation</li> </ul>

## Associations ?

- pas avec un agent anticholinergique
  - action antisécrétoire
- pas avec un antihistaminique H<sub>1</sub>
  - 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

Mucolytiques directs  
(-SH libre)

- N-acétyl-cystéine
- Mesna

Mucolytiques indirects  
(-SH bloqué)

- carbocystéine

Expectorants

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

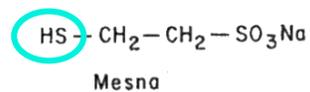
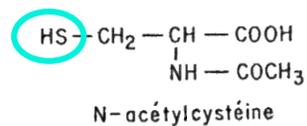
Stimulants mucociliaires

- bromhexine  
(égalt. fluidifiant)
- ambroxol

## Dérivés de la cystéine

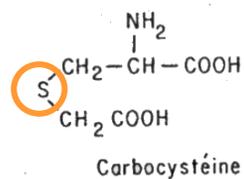
### Dérivés de la cystéine

Groupe Thiol libre



Mucolytiques directs

Groupe Thiol bloqué



Mucolytiques indirects

## Actions de la N-acétyl-cystéine

Ruptures des liens entre chaînes protéique

➡ diminution de la viscosité du mucus

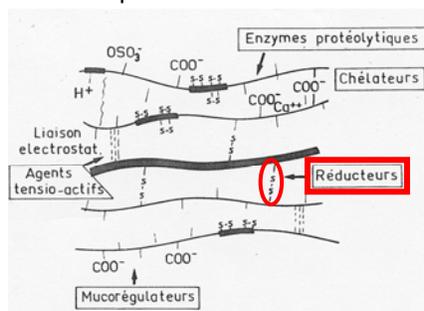
Stimulation de récepteurs stomacaux avec réflexe cholinergique

➡ 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



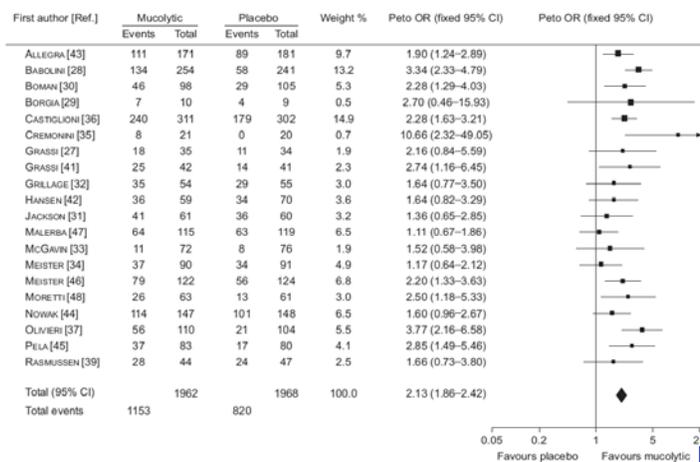
## Quelles sont les évidences en faveur de la N-acétyl-cystéine ?

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

En pédiatrie

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

Quivestlin YC, Mourdi N, Simoni J, Pons G, Châumeau JJ

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

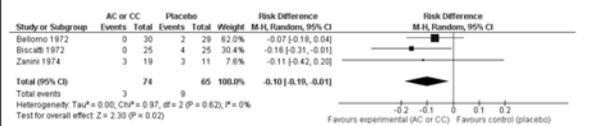


Figure 5. Forest plot of comparison: 3 Dyspnoea (AC or CC versus placebo), outcome: 3.1 Dyspnea after 6 to 7 days.

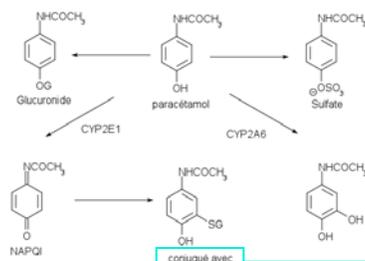


**AUTHORS' CONCLUSIONS:** The results of this review have to be interpreted with caution because it was based on a limited number of participants included in studies whose methodological quality is questionable. Acetylcysteine and carbocysteine seem to have a limited efficacy and appear to be safe in 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]



N-acétyl cystéine :  
 précurseur  
 pour la synthèse de glutathion

- 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 à l'officine

### 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.

## N-Acétyl-cystéine: en pratique à l'officine

### 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'amoxicilline, l'érythromycine, la doxycycline, la bacampicilline, le thiamphénicol, l'amoxicilline 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.

## 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