

## **I. MEDICAMENTS ANTITUSSIFS**

### **Rappels physiologiques :**

**Toux :** reflexe de défense de l'organisme, étant naturel il faut parfois le respecter et le laisser évoluer de lui-même car il permet à l'organisme de se défendre contre un certain nombre d'agressions. Les causes de la toux sont nombreuses, variées et de gravité variable (rhume, cancer pulmonaire...).

Ne jamais négliger une toux persistante. L'interrogatoire du patient très important : il permet de définir les caractéristiques de la toux : aigue/chronique et Avec/sans expectoration. C'est un procédé important puisqu'il aura des conséquences sur l'attitude thérapeutique.

### **Antitussif :**

Traitement symptomatique à utiliser seulement lorsque la cause de la toux a été préalablement établie.

Ils seront utilisés pour traiter les toux qualifiées de sèches (non productive) alors que pour une toux dite grasse on utilisera plutôt des expectorants bronchiques.

En conclusion :

Traitement sur la nature du symptôme :

- antitussif pour la toux sèche (non productive)
- expectorants bronchique et fluidifiants : toux grasse.

On distingue les antitussifs par leur mécanisme d'action pharmacologique.

- Il y a les centraux qui agissent par une dépression des centres médullaires.
- Et les antitussifs périphériques qui agissent en élevant le seuil de sensibilité des récepteurs qui vont être à l'origine du reflexe de toux.

Antitussifs :

- Médicaments symptomatiques destinés à calmer, à supprimer la toux.
- Utilisé sur courte période, pas de long terme.
- Utilisé après élimination des autres étiologies possibles qui mériteraient un autre traitement
- Gout agréable, sirop (surtout enfant) et facile à prendre (souvent prises répétées)

Classification :

- Antitussifs opiacés d'action centrale
- Antitussifs antihistaminiques
- Antitussifs autres.

## 1) Les antitussifs centraux :

### Les opiacés :

- Parmi les alcaloïdes de l'opium : phénantrènes, très peu utilisés en raison de leur diverse propriétés pharmacologiques analgésiques, sédatives, anti-diarrhéiques et antitussive puissante, dépendant des récepteurs capable de les fixer.

Effets indésirables : accoutumance et assuétude assez rapide ce qui explique qu'il ne soient pas recommandés lorsqu'il y a d'autres possibilités.

- La morphine et l'héroïne sont de puissants antitussifs mais qu'on utilisera certainement pas en première intention car ils sont aussi de puissants déresseurs respiratoires (provoquant des décès fréquents chez les toxos) et libérateurs de l'histamine.

Leurs indications sont donc rares dans le traitement de la toux et plutôt réservées à des pathologies graves : OAP, hémoptysies graves.

- Pholcodine (chez l'enfant) : efficacité modérée sur toux non productives.

Effets indésirables : risque de décompensation d'une insuffisance respiratoire, passe dans le lait maternel (risque de dépression respiratoire chez le nourrisson), risque de syndrome de sevrage de l'enfant à naître prise dans les derniers mois de grossesse. C'est donc une contre-indication pour les grossesses et l'allaitement.

- Codéine : efficacité modérée sur les toux non productives mais probablement supérieure à la pholcodine.

Effets indésirables : Même effets que pholcodine (passe dans le lait maternel, sevrage), probablement un effets tératogène donc également contre indiquée.

Risques augmentés de dépression respiratoire, nausée, vomissement, constipation, sédation par rapport à la pholcodine et dextrométhorphan.

- Métabolisée en morphine → dépendance rapide. Si un patient en prend trop longtemps lorsqu'il arrêtera il aura un syndrome de sevrage et une réaction de manque caractérisé.

- Souvent détourné pour calmer un effet de sevrage de manque = automédication toxicomanogène (Néocodion®). Des patients n'ayant pas de toux demandais des produits contenant de la codéine pour substituer le produit à leur came, celui-ci étant à l'époque disponible sans ordonnance. Le prof pense cependant qu'il fallait en avaler un paquet pour avoir les mêmes effets mais dans le fond ce n'est pas anodin puisque ce produit s'est transformé en une sorte de drogue légale par le simple fait qu'il se métabolise en morphine (un méthyle de différence sur le plan chimique).

Molécule utilisée : les deux plus haut + noscapine (moins utilisée).

### Mécanisme d'action :

Dérivée de morphine donc ils agissent comme celle-ci au niveau central sur la toux, sont analgésiques, toxicomanogènes (surtout codéine et codétiline, moins utilisée).

⇒ Effets indésirables : dépression respiratoire (variable), somnolence vertige (majoré OH et les dépresseurs centraux), nausées, vomissement, constipation (qui n'est pas rare, on le voit chez les toxicos).

⇒ Surdosage : intoxication morphinique avec bronchoconstriction, laryngospasme jusqu'à l'arrêt respiratoire.

⇒ Antidote : Naloxone accompagnée d'une réanimation cardio-respiratoire.

⇒ Contre-indications :

- Enfant de moins de 30 mois.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux productives.
- Toux asthmatique.

⇒ Interactions médicamenteuses :

- OH, autres médicaments dépresseurs du SN.

#### Antitussifs centraux non opiacés :

- Dextrométhorphan :

Efficacité modérée. Non analgésique. Non toxicomanogène. Peut-être dépresseur à haute dose respiratoire du fait de son mécanisme central et peut également exercer une libération intempestive histaminique ce qui est là aussi particulièrement gênant.

Effets indésirables : on retrouve à peu près les mêmes, passage dans le lait maternel, syndrome sérotoninergique c'est le seul problème supplémentaire par rapport aux autres produits.

#### 2) Antitussifs périphériques :

Agissent sur les récepteurs à l'irritation conduisant à la toux, soit par effet anesthésique soit par blocage.

- Anesthésiques : supprime la toux réflexe lors qu'un examen ou d'un geste chirurgical mais leur durée d'action est courte, mais il y a des risques d'aspiration des liquides ou des aliments durant l'anesthésie. Ils peuvent induire une sensibilisation et augmentation de la résistance des voies aériennes et des effets systémiques.

Pas du tout un traitement symptomatique de la toux car ces molécules sont difficiles ou délicates à manier.

- Antihistaminique : traitement de la toux sèche. Action au niveau des récepteurs H1 à l'histamine (il y a 4 récepteur à l'histamine mais ici c'est H1 qui nous intéresse) qui joue le rôle de

médiateur chimique, responsable des réactions allergiques et de la toux.

Propriété sédatrice (sommolence), effets anticholinergiques. Déconseillés chez les enfants de moins d'un an car risque d'apnée et de mort subite du nourrisson.

Effets indésirables : somnolence diurne, propriétés anticholinergiques (pas dramatiques mais quand même très désagréables) : sécheresse de la bouche, constipation trouble de l'accommodation et rétention urinaire.

Contre-indication : toux productive, glaucome angle fermé et rétention urinaire (seraient aggravés par les effets anticholinergiques), insuffisance respiratoire.

Préparations phytothérapeutiques :

- Clobutinol (Silomat) Très utilisé avant mais retiré du marché. Il ne reste donc plus beaucoup de molécules utilisées.

Résumé des antitussifs :

Jamais en cas de toux productive.

Souvent avec des associations de principes actifs, lire la notice attention aux interactions médicamenteuses.

Sirop : attention à l'apport de sucre chez diabétique, maintenant on en fait des sans sucres mais avant c'était presque exclusivement des sirops sucrés.

Dernière prise au coucher car la nuit est propice à la toux.

Attention : automédication +++ ne pas prolonger le traitement sans avis médical, respect des posologies, des âges.

## **II. FLUIDIFIANT ET EXPECTORANT**

Utilisés dans les toux productives, ils n'ont pas du tout le même mécanisme d'action, ce sont des substances qui vont agir en rendant les sécrétions bronchiques le plus fluide possible de manière à favoriser leur élimination et leur épuration par le système muco-ciliaire

On a donc deux possibilités sur le plan pharmacologique :

- Stimulation sécrétions fluides.
- Destruction des mucosités visqueuses

L'intérêt thérapeutique est relativement discuté car il n'est pas établi avec un niveau de preuve élevé.

Exemple d'expectorant : eau, produits d'origine végétale (menthol, autres essences...)

Exemple de fluidifiant : désoxyribonucléase, plus particulièrement recommandée dans les sécrétions abondantes du patient mucoviscidose.

### **1) Les fluidifiants**

Risque principal : liquéfaction brutale des sécrétions → inondation bronchique qui nécessite une aspiration en urgence.

Deux molécules posent ce problème en particulier : l'acétylcystéine (pourtant banale et couramment utilisée) et le mesna, surtout utilisés chez l'asthmatique provoquant des bronchospasmes.

*Maintenant un « inventaire à la Prévert » des molécules qu'il n'est pas nécessaire de détailler et qu'il nous laisse le soin de consulter chez nous. (voir diapo)*

#### Mode d'action :

Ce sont toutes des molécules mucolytiques : lysent les liaisons chimiques des mucines présentes en grandes quantités dans le mucus bronchique → diminuent viscosité, augmentent le volume → facilité expectoration.

Certaines agissent aussi en hydrolysant l'ADN (surtout pour la mucoviscidose)

#### Effets indésirables :

Pas très original, on ne retrouve cependant plus la constipation mais la diarrhée (choisissez votre camp), logique car on fluidifie. Troubles digestifs (gastralgie, nausées, vomissements, diarrhée)

Risque de liquéfaction excessive des sécrétions bronchiques (inondation de l'arbre bronchique, urgence +++)

Dornose alpha : inflammation de la gorge, pharyngite, enrouement, surtout en début de traitement : augmentation des sécrétions donc irritation, inflammation.

#### Recommandations - Surveillance :

- Utiliser avec prudence (voire pas du tout) chez l'asthmatique.
- Prudence en cas d'ulcère. (récepteurs histaminiques nombreux dans le tractus digestif, problème de spécificité insuffisante des produits)
- S'assurer que le patient est capable d'évacuer lui-même ses sécrétions. (si immobilisation ?)
- Avoir à proximité le matériel d'aspiration bronchique. (inondation = urgence)
- Proscrire les antitussifs. Pas d'association.
- Ne pas abuser des médicaments, ne pas les donner trop longtemps : arrêt dès que la toux se calme.
- Respecter les posologies.
- Intérêt discuté dans les bronchites chroniques évoluées (pas une prescription automatique).

#### Incompatibilité physicochimique :

- Mesna doit toujours être dilué dans NaCl 0,9% et dans rien d'autre.
- Mesna et acétylcystéine sont très corrosifs, attention à leur qualité si on utilise des aérosols.
- La tornase qui est un enzyme qui ne doit pas être mélangé dans une cuve aérosol.

### **III. MEDICAMENTS ANTIHISTAMINIQUES**

Dans l'organisme on parle de système histaminergique, l'histamine étant un médiateur avec un rôle assez conséquent, et l'on regroupe dans ce système beaucoup de cellules, susceptibles de libérer de l'histamine.

On peut partager l'action de l'histamine en deux niveaux :

- Neuromédiateur si sécrétion au niveau central (hypothalamus, axones se terminant dans le cortex et le tronc cérébral).

- C'est un médiateur dans les tissus périphériques. Il est produit par les mastocytes (cellules ubiquitaires) et dans les poumons, la peau, l'estomac et le sang.

#### Mécanisme au sein de la synapse :

Au niveau central :

Histidine prise en charge par une histidine décarboxylase en histamine puis soit elle sera de nouveau prise en charge par une histaminase pour donner l'acide imidazole acétique ou méthyl imidazole, soit elle formera avec l'héparine un complexe et pourra aller se fixer sur des récepteurs.

Au niveau périphérique :

Dans les tissus périphériques, la libération se fait par dégranulation mastocytaire ou par des cellules entéro-chromafines : lors de l'activation du complément. Il y a aussi possibilité de faire intervenir des IGE ou sous l'action de certaines substances et médicaments on aura également libération d'histamine.

#### 3 principaux rôles physiologiques :

Ces rôles expliquent les effets secondaires engendrés par ce genre de médicaments antihistaminiques.

- Inflammation, réaction d'allergie au niveau de la peau.
- Sécrétion d'acide gastrique dans le tractus digestif.
- Neurotransmetteur du SNC et périphérique.

#### Mécanismes d'action :

Les effets biologiques sont produit par liaison à des récepteurs spécifiques, il en existe 4 types mais celui qui va nous intéresser est H1 (les plus intéressants sont d'ailleurs H1 et H2, utilisés en médecine) :

##### a. Récepteur H1

- Distribution H1 : muscle lisse, endothélium, cerveau
- Mécanisme post récepteur : augmentation d'IP3 et DAG due à une protéine Gq
- Effet produit : Contraction des muscles lisses viscéraux, libération NO, relâchement des muscle lisse vasculaire, augmentation perméabilité vasculaire, nociception (Prurit par stimuli nerfs sensitif).
- Rôle physiologique : Inflammation
- Rôle physiopathologique : Allergie type 1 (donc les médicaments antiH1 sont conçus pour ce type de pathologie)

##### b. Récepteur H2 :

- Distribution H2 : muqueuse gastrique, muscle cardiaque, mastocyte, cerveau
- Mécanismes post récepteurs : augmentation d'AMPc, protéine Gs
- Effets : Stimulus acide gastrique (effet principal pour ne pas dire unique)
- Rôles physiologiques : sécrétion gastrique
- Rôle physiopathologie : ulcère gastro-intestinal (les médicaments antiH2 sont pratiquement exclusivement développés pour lutter contre les pathologie d'acidité gastrique).

Le prof est passé rapidement sur les récepteurs H3 et H4 (plutôt cellules sanguine pour H4) voir diapos.

Sur le plan pharmaco-dynamique ces médicaments ont un effet sur :

Le système cardio-vasculaire :

- Administration d'histamine cause une diminution TA et une augmentation FC (**H1** et H2).
- Pas effet vasodilatateur direct sur les artérioles.
- Tachycardie réflexe et stimulation directe.
- Rougeur sur le visage, céphalée, bouffée de chaleur (vasodilatation périphérique).
- Œdème (H1 de la microcirculation car ils augmentent la perméabilité capillaire).
- Transsudation
- Stimule la libération de NO qui aura une action importante périphérique.

Effets sur le cœur :

- Augmente contractilité de la FC

Effets système nerveux :

- Puissant stimulant terminaisons nerveuses sensibles.
- Douleur.
- Prurit (urticaire, pique d'insecte, c'est l'histamine qui rentre en jeu).

Muscle lisse bronchiolaire :

- Bronchoconstriction : principalement chez les asthmatiques qui ont une hypersensibilité à l'histamine. Elle gênera donc la respiration.

Appareil digestif :

- Muscle lisse : stimule le péristaltisme, à forte dose : diarrhée (H1)
- Estomac (H2)

Autres muscles lisses : non significatifs sur l'œil et le tractus urinaire.

Femme enceinte :

- risque de contraction et d'accouchement prématuré.

Sensibilisation allergénique va induire un phénomène inflammatoire qui va se traduire par une répercussion sur différents organes ou tissus et les antiH1 vont surtout être efficace sur l'urticaire,

les conjonctivites et les rhinites.

Impuissants pour les Œdèmes de Quincke et les chocs anaphylactiques où l'adrénaline sera préférée.

#### Utilisation clinique de l'histamine :

En pratique aucune : sauf EFR

Par contre, intérêt majeur des antagonistes de l'histamine :

- Physiologique : Adrénaline (agit via des récepteurs différents, donc pas de blocage des récepteur histaminique, mais aux effets opposés)
- Inhibiteur de la libération d'histamine (diminue la dégranulation immunologique IgE/A) : cromoglycate (prévention asthme)
- Antagoniste des R à l'histamine.

#### Médicaments :

- Agoniste : histaminomimétique / histaminergique : stimulation des récepteurs mais peu utilisés en pharmacologie.
- Antagonistes : histaminolytique : substances inhibant les effets de stimulation des récepteurs histaminergiques. Direct : H1, H2 (antiulcéreux), indirect empêchant la fixation.

#### Antagonistes récepteurs H1 :

Ceux sont eux qui nous intéressent dans le cadre de la pneumologie.

- Effets H1 : Réaction allergique, urticaire.
- Compétitifs, réversibles (ne restent pas fixés aux récepteurs) ce qui est intéressant car ceux qui ne partent plus sont plutôt embêtant en pharmacologie.
- Effets négligeables sur H2 (très sélectifs)

Ex : les effets dus aux récepteurs H2 ne sont pas annulé (sécrétion gastrique)

#### Antihistaminique H1 :

On va également retrouver des périphériques et des centraux avec des effets différents :

- Effets périphériques : vasoconstriction, anti-œdémateux, normal, puisqu'on s'oppose à l'augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Effets centraux : très variables selon le degré de passage BHE (problème que l'on a pas au niveau des poumons dans lesquels les médicaments diffusent facilement), effet sédatif important, antiémétique, anti-vertigineux.

#### Classification :

1<sup>ère</sup> génération : profil anticholinergique et sédatif.

2<sup>ème</sup> génération : généralement dépourvus d'effets anticholinergiques avec peu ou pas d'effets



sédatifs. Ils sont bien évidemment un progrès par rapport aux 1<sup>ère</sup> générations surtout sur les effets secondaires.

En dehors de la spécificité aux H1 ils ne sont pas hyper spécifiques envers les récepteurs à d'autres substances (ex : muscarinique)

Lorsqu'ils sont pris par voie orale ils se résorbe très vite (1 à 2h) ce qui permet d'agir rapidement donc c'est plutôt avantageux.

Durée d'action 4 à 6 h (1<sup>ère</sup> G), ce qui est relativement court et oblige à prendre le traitement plusieurs fois par jour, et 12 à 24h (2<sup>ème</sup> G)

Ils subissent par contre tous un métabolisme hépatique important ce qui peut donner lieu à des interactions médicamenteuses avec des substance substrat et/ou inhibiteur du CYP 450.

Certains effets ne sont pas dus uniquement dû au blocage des récepteurs histaminique : sédatif, antiémétique.

Ceci serait dû à la non spécificité et donc à la structure des médicaments qui ont une action sur les récepteurs muscariniques.

#### Utilisation thérapeutique :

- Réaction allergique (bloqueurs H1)
- Prévention et traitement de la rhinite et urticaire
- 2<sup>ème</sup> génération aussi efficace mais sans baisse vigilance donc utilisés en priorité.
- Mal des transports et troubles vestibulaires
- Nausée et vomissement (anecdotique)
- Inefficace dans l'asthme

#### Toxicité :

- Sédation, effet secondaire vus précédemment.

#### Interactions :

- Avec toute molécule substrat ou inhibiteur ou inducteur du CYP 450, biotransformation trop lente ou augmentation du taux plasmatique etc.

#### Indication :

- Allergie
- Rhinite saisonnière
- Urticaire
- Conjonctivite
- Manifestation mineure de l'anxiété (Par son effet sédatif)
- Insomnie occasionnelle
- Mal des transports

*Ici le prof montre un tableau avec des tas de molécules et des infos sur leur pharmacocinétique, on a pas pu le prendre donc référez vous aux diapos.*

#### Contre-indications :

Liées aux effets anticholinergiques, causés surtout par les 1<sup>ère</sup> générations :

- Glaucome
- Myasthénie

- Hypertrophie prostatique
- Grossesse, allaitement, par précaution en l'absence de données fiables

Ces médicaments ont index thérapeutique correct voire bon (*voir graphique diapo*) avec une courbe d'effet maximal à croissance rapide et une courbe d'effet secondaire qui croît lentement en fonction de la dose.

Les effets secondaires qui sont, rappelons-le, la somnolence et les effets anticholinergiques surtout.

Récepteurs H2 : on n'en parle pas. Utilisés en gastro-entérologie.

### **Quelques mots sur les traitements de HTAP :**

Le traitement de base repose sur des mesures de limitation des efforts, d'utilisation d'anticoagulant, de diurétiques et d'oxygénothérapie mais elles sont insuffisantes (et anciennes). Réduction de décès/complications peu concluantes voire inexistantes.

Aujourd'hui on a la possibilité d'associer des thérapeutiques qui sont plus spécifiques avec des molécules de découverte ou d'utilisation récentes pour cette indication.

Les avancées de ces dernières années ont permis d'abandonner des traitements inefficaces pour des meilleurs : prostanoïdes (prostacycline), agonistes récepteurs de l'endothéline => grand succès et prolongation de la durée de vie.

Ces molécules ont un effet sur la vasodilatation et ont une activité antiproliférative.

Au début on axe la recherche pharmacologique sur le fait que l'HTAP résultait de vasoconstriction spasmatique donc le traitement disponible à l'époque était à base d'inhibiteurs calciques dont le diltiazem, amlodipine, nifédipine.

Puis on continue et plus que la vasoconstriction on avait un problème de dysfonction de la paroi des vaisseaux, donc spasme et donc prolifération des cellules de la paroi interne.

On a donc fait la découverte facteurs de risque et de facteurs génétiques.

Cette découverte a ouvert une nouvelle voie de recherche et on a eu 3 axes d'action :

- Endothéline : avec des antagonistes des récepteurs aux endothélines.
- NO : avec empêchement de la disparition rapide du NO dans le sang (formé à partir d'arginine il va donner du CGMP et va être éliminé ce qui va supprimer l'effet du NO) donc on empêche le CGMP de se faire dégrader avec inhibition de la phosphodiesterase 5 (Utilisé d'abord dans le traitement de l'impuissance, le mécanisme est d'ailleurs identique). (Sildénafil)
- Prostacycline : (cascade acide arachidonique) effet vasodilatateur et antiprolifératif, donc essai en l'utilisant elle ou des dérivées agonistes.

### **Voie de l'endothéline :**

Il y a deux types de récepteurs qui ont en commun leur disposition géographique :

- Type A : situés sur les fibres musculaires lisses vasculaires qui se contractent par stimulation

de la phospholipase C, il y a vasoconstriction et un effet mitogène.

- Type B : présents au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires : leur activation donne une vasoconstriction. Présents au niveau des cellules endothéliales => libération NO et prostacycline entre autre effet => vasodilatation donc plutôt favorable. Cependant l'effet vasoconstricteur sera prédominant.

Donc on va bloquer les effets de l'endothéline sur ces récepteurs en diminuant sa formation en inhibant l'enzyme la formant ou directement sur les récepteurs.

Bosentan (chef de file de la catégorie) : inhibiteur des récepteurs de l'endothéline donc inhibition vasoconstriction et diminution hypertrophie cellulaire. Amélioration insuffisance cardiaque, HTAP ou HT

Effets indésirables :

- céphalée et toxicité hépatique.
- Attention interaction car inducteur enzymatique CYP2C9 et CYP3A4

Tadalafil :

inhibiteur des IPDE 5 doté d'une structure chimique différente.

Demi-vie : 16h et durée d'action prolongée permettant une action continue sur 24h. Vasodilatateur qui relâche et élargit les vaisseaux sanguins, réduisant ainsi la pression artérielle. Il agit entre autres sur les artères pulmonaires. Nouvelle option thérapeutique dans les traitements de l'HTAP qui bénéficie du recul et de l'expérience d'utilisation de la dysfonction érectile.

Mécanisme d'action déjà vu (voie de l'IPDE, métabolisme de l'azote)

Petite conclusion :

Ces dernières années, beaucoup de progrès (*le prof énumère un certain nombre de molécules et leurs histoires*) .

Survie espérée améliorée depuis 1995.

Futures stratégies de traitement : la survie à long terme et la qualité de vie

Maintenant la recherche a évolué de la vasoconstriction à la dysfonction de la paroi des vaisseaux (endothélium) à la prolifération cellulaire et de nouvelles molécules sortent régulièrement sur le marché avec des réductions d'effets secondaires notamment.

*La pharmaco c'est le démon !*