

Médicaments du système respiratoire :

médicaments de l'asthme

I- INTRODUCTION :

Maladie chronique inflammatoire des voies aériennes associée à une hyperréactivité bronchique se traduisant par des symptômes respiratoires et/ou un trouble ventilatoire obstructif réversible.

II- FACTEURS DE RISQUE :

- Prédilection génétique
- Environnement : allergènes / tabagisme / pollution : NO
- Médicaments : CI
 - AAS /AINS : intolérance (asthme à l'aspirine)
 - Bêta bloquants

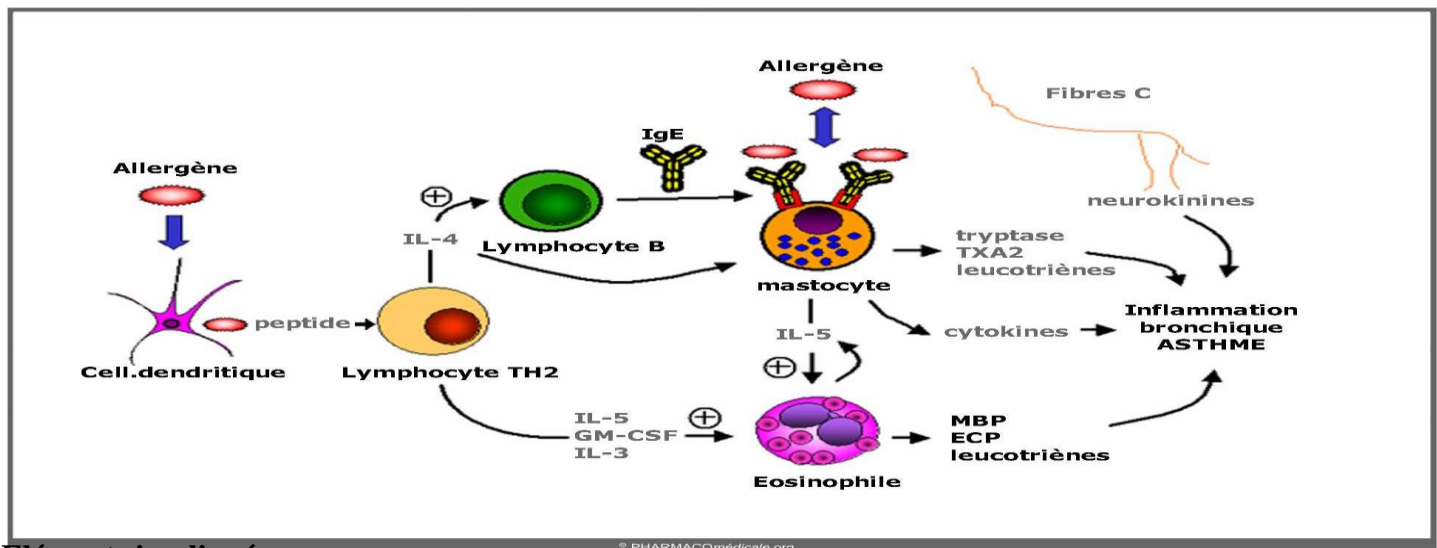
III- ASPECT PHYSIOPATHOLOGIQUE :

1-Inflammation bronchique :

- Congestion
- Hypersécrétion de mucus
- Remodelage bronchique : perte de l'épithélium et dépôt de collagène.

2-Hyperréactivité bronchique :

- Aptitude que possède les voies aériennes à se contracter de manière excessive et non spécifique suite à un stimulus.



Eléments impliqués :

A. Cellules :

- Polynucléaires éosinophiles
- Polynucléaires neutrophiles
- Lymphocytes
- Monocytes
- Mastocytes

B. Médiateurs : Histamine

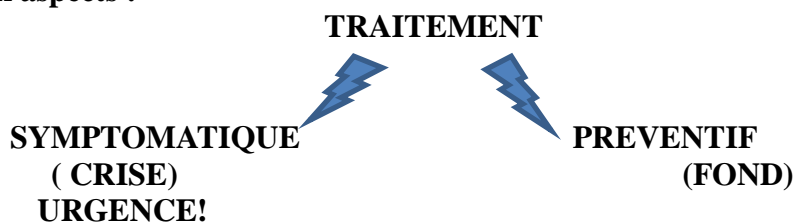
C. Dérivés des phospholipides membranaires :

leucotriènes (100x broncoconstricteurs que histamine).

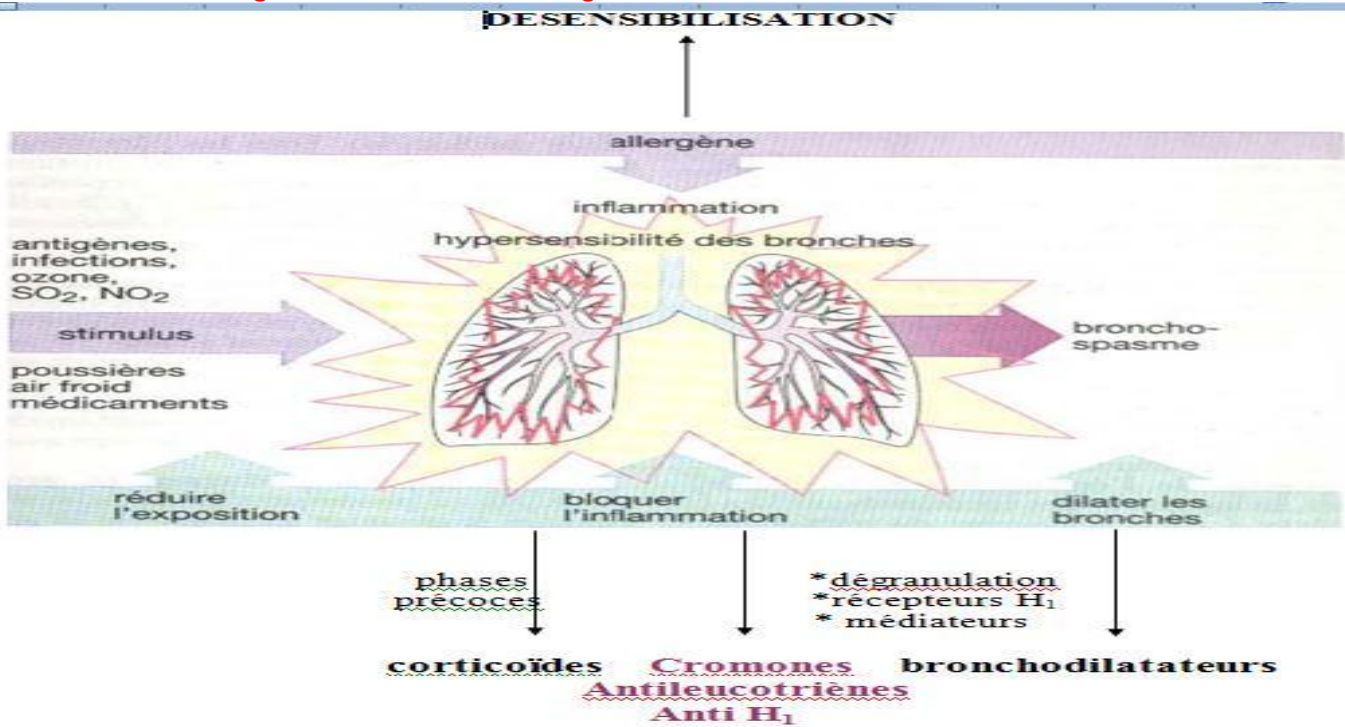
D. Cytokines

IV- OBJECTIFS DU TRAITEMENT :

Deux aspects :



V- THERAPEUTIQUE ANTI-ASTHMATIQUE :



médicaments de l'asthme

V.1-BRONCHODILATATEURS :

V.1.1- AGONISTES B₂ ADRENERGIQUES :

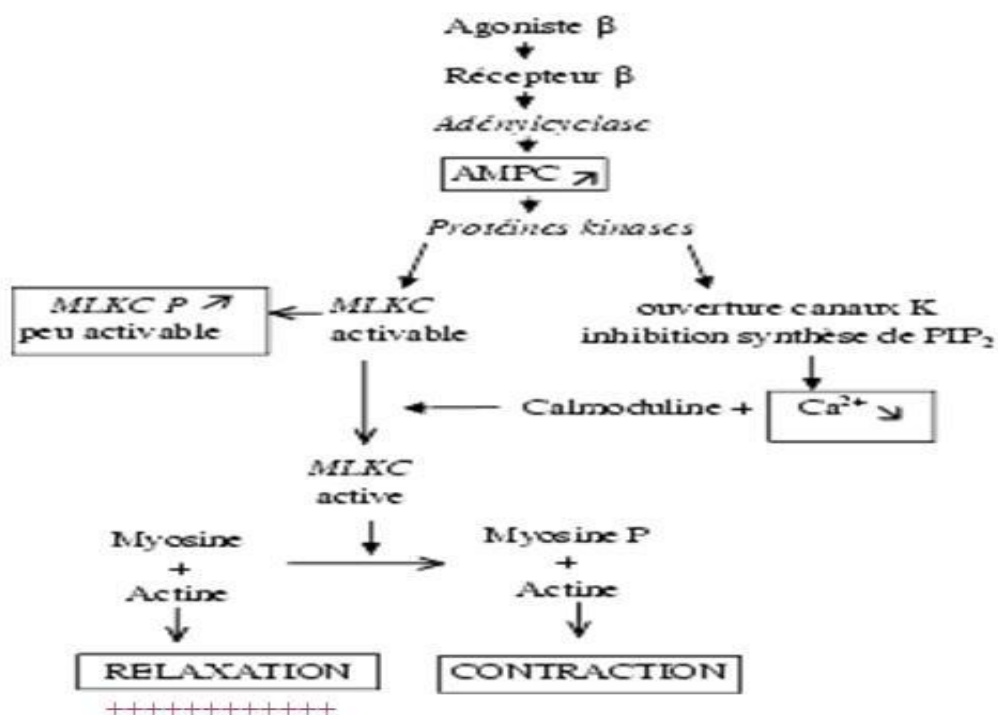
*MOLECULES :

- Salbutamol
- Terbutaline
- Salmétérol
- Formotérol
- Bambutérol

médicaments de l'asthme

MODE D'ACTION :

Fixation sur récepteurs β₂ bronchiques



AGONISTES B₂ ADRENERGIQUES inhalés

	Courte durée d'action	Longue durée d'action
Molécules	Salbutamol Terbutaline	Salmétérol Formotérol
Temps de latence	Court (0.8-1 min)	Long (1-15min)
Conséquences thérapeutiques	Traitement de la crise	Pas dans trt crise
Durée de l'effet	Courte (4-6h)	Longue (12h)
Conséquences thérapeutiques	Administrations fréquentes	Prévention symptômes nocturnes (fond)

*PHARMACOCINETIQUE :

Deux voies :

Voie systémique : (IV et peros) faible biodisponibilité per os

Voie inhalée : faible biodisponibilité avec concentrations plasmatiques négligeables.

*EFFETS INDESIRABLES :

- -Vasodilatation, tachycardie réflexe : récepteurs β_2 cardiovasculaires
- -Tremblements des extrémités : récepteurs du muscle squelettique
- -Hyperglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie : action métabolique
- -Tolérance : au long cours : down régulation au niveau des récepteurs
- -Rebond

V.1.2- BASES XANTHIQUES :

*MOLECULES :

- Théophylline base
- Aminophylline (sel)

*MODE D'ACTION :

-Inhibiteurs des phosphodiésterases (PDE) : accumulation de l'AMP_C des cellules du muscle lisse bronchique.

-Effet psychostimulant.

-Action analeptique respiratoire centrale.

-Effet diurétique, inotrope et chronotrope +

-Inhibition de la libération d'histamine.

*PHARMACOCINETIQUE :

Voies : orale, rectale, injectable.

-Résorption orale variable : forme galénique (LP), prise nourriture.

-Demi vie variable selon l'âge : (chez l'enfant <adulte) et le terrain (réduite chez le fumeur).

-Monitoring thérapeutique :

FENETRE THERAPEUTIQUE ETROITE !

Variation de la résorption et clairance + fenêtre thérapeutique étroite **DONC**



Adaptation de la posologie selon : âge/pathologies associées/médicaments concomitants.

*EFFETS INDESIRABLES :

- -Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- -Troubles cardio-vasculaires : tachycardie
- -Troubles neurologiques : nervosité, irritabilité, insomnies

*INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- Erythromycine (inhibiteur enzymatique) : augmentation des Cp théophylline.

V.1.3 -ANTICHOLINERGIQUES :

*MOLECULES :

Atropine : traitement historique de l'asthme → trop d'effets secondaires.

Dérivés :

Bromure d'ipratropium

Bromure d'oxitropium

***MODE D'ACTION :**

Effet parasympatholytique : bronchodilatation.

***PHARMACOCINETIQUE :**

Action locale, peu d'effets systémiques et résorption minime (faible fraction).

***EFFETS INDESIRABLES :**

Sécheresse buccale.

***INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

Association intéressante:

Avec salbutamol ou fénoterol : action rapide des β_2 mimétiques allée à l'action prolongée des anticholinergiques .

V.2-CORTICOÏDES :

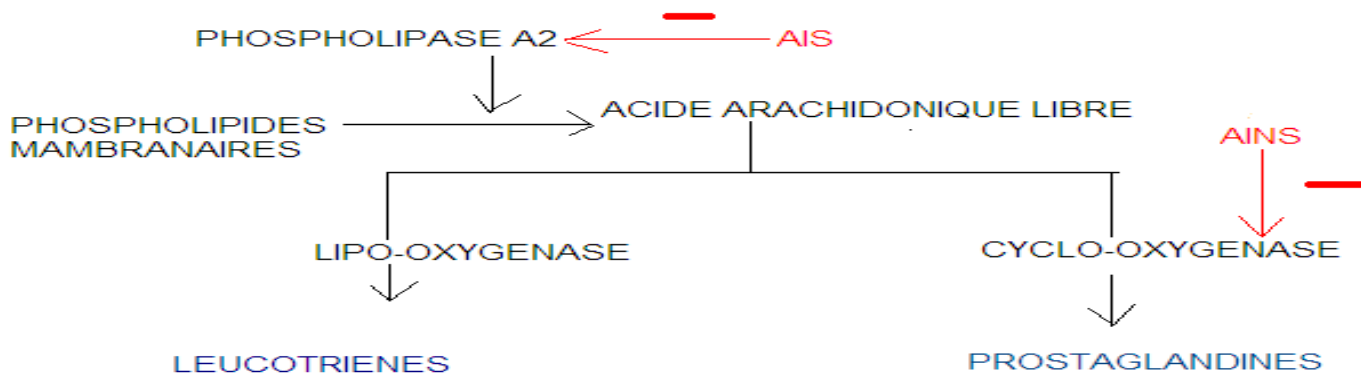
***MOLECULES :**

- Béclo méthasone
- Budésonide
- Fluticasone
- Prednisone
- Méthylprednisolone
- Prednisolone

***MODE D'ACTION :**

- Augmentation synthèse protéines anti-inflammatoire : lipocortine-1

- Inhibition de la phospholipase A₂



***EFFETS INDESIRABLES :**

○ *Voie inhalée :*

-Irritation locale transitoire : toux, raucité de la voix.

-Candidose oropharyngée.

-CAT : rinçage bouche (après ou avant inhalation) ou de la chambre d'inhalation.

○ *Voie orale :*

-Troubles endocriniens : maladie de Cushing (Ice surrénalienne)

-Désordres hydro électrolytiques : rétention hydrosodée, hypokaliémie, troubles de l'équilibre phospho-calcique (ostéoporose)

-Troubles métaboliques : diabète, obésité, hypercatabolisme protidique

-Troubles digestifs : ulcère

-Etat d'immunodépression : risque infectieux

-Troubles neuropsychiques : troubles du sommeil

-Phénomène de rebond : quand arrêt brutal.

Corticothérapie générale au long cours doit être évitée : effets indésirables importants !

***INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

○ **Association voulue :**

○ Association avec les agonistes β_2 adrénergiques (salmétérol).

○ **Association déconseillées :**

- Inducteurs enzymatiques

- Médicaments entraînant des torsades de pointe : érythromycine et sultopride.

V.3-CROMONES :

***MOLECULES :**

○ Cromoglycate de sodium .

○ Nédocromil

***MODE D'ACTION :**

- Inhibition de la dégranulation des mastocytes et basophiles.

***EFFETS INDESIRABLES :**

- Irritation pharyngée, toux.

- Bronchospasme.

V.4-ANTI-HISTAMINIQUES (ANTI H_1) :

***MOLECULE :**

Kétotifène

***MODE D'ACTION :**

Inhibe la dégranulation et antagonise les récepteurs H_1 de l'histamine : inhibition de la bronchoconstriction.

Action dans l'asthme allergique.

***EFFETS INDESIRABLES :**

Somnolence, nausées, vomissement.

V.5-ANTILEUCOTRIENES :

***MOLECULE :**

Montelukast

***MODE D'ACTION :**

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

***EFFETS INDESIRABLES :**

Céphalées, syndrome grippal

V.6- OMALIZUMAB :

- Anticorps monoclonal humanisé qui se lie sur les IgE. -

Pas de liaison de l'allergène sur les IgE

Effets indésirables:

○ Hypersensibilité.

○ Effet cancérigène??? A démontrer!

V.STRATEGIE THERAPEUTIQUE : AFSSAPS 2005

Asthme intermittent	- < 1 crise/semaine. - Pas de <u>signes cliniques</u> entre les crises.	○ β_2 mimétiques inhalés
Asthme chronique léger	- < 2 crise/semaine. - < 2 gênes nocturnes. - Pas de signes cliniques entre les crises.	○ β_2 mimétiques inhalés ○ Corticoïde inhalé dose ↓ ○ Cromone
Asthme chronique modéré	- > 2 crise/semaine. - > 2 gênes nocturnes. - Pas de signes cliniques entre les crises.	○ β_2 mimétiques inhalés à longue durée d'action ou Per Os. ○ Corticoïde inhalé dose ↑ ○ Cromone
Asthme chronique sévère	- <u>Crises très fréquentes.</u> - <u>Asthme nocturne fréquent.</u> - <u>Gêne respiratoire invalidante.</u>	○ Combinaison voire <u>corticithérapie</u> par voie générale.

VII-CONCLUSION :

ASTHME :

Composante inflammatoire importante + bronchoconstriction.

INDICATIONS:

Traitement de la crise : bronchodilatateurs

Traitement de fond : anti-inflammatoires

VOIE INHALEE :

Meilleur bénéfice/risque : Cbronchiques élevées et C_p faibles.

Pas de corrélation entre taux plasmatiques et effet thérapeutique.

VOIE INHALÉE :

Inconvénient : Mauvaise utilisation des systèmes d'inhalation.

Infections bronchiques, sécrétions bronchiques existantes.

ANTI-INFLAMMATOIRES :

Indication controversée des anti-inflammatoires par voie orale dans l'asthme.

THEOPHYLLINE :

Nécessité d'une surveillance thérapeutique

Médicaments du système respiratoire

2. Médicaments de la toux

médicaments de la toux

I. Introduction :

Phénomène réflexe, rôle bénéfique :

- Protection des voies aériennes des particules étrangères.
- Elimination sécrétions bronchiques produites (clairance muociliaire).

II. La toux :

II.1- Classification :

*Présence/absence d'expectorations :

Toux irritative (sèche)

Toux productive (grasse)

II.2-Physiopathologie de la toux:

II.2.1-Déroulement :

1-Phase d'inspiration : profonde , rapide.

2-Phase compression gazeuse : contraction muscles respiratoires, fermeture glotte , bronchoconstriction

3-Phase d'expiration : contraction diaphragme → ouverture glotte → expiration

II.2-Physiopathologie de la toux:

II.2.2-Boucle reflexe de la toux :

II.2.2.1- Eléments constitutifs :

*Zones tussigènes :

Sur l'arbre aérien : toux productive
(Grosses bronches, larynx, trachée)

A distance de l'arbre aérien : toux sèche

(Pharynx, muqueuse pituitaire, diaphragme, péricarde, plèvre, conduit auditif externe, prostate, appareil

* Centre de la toux:

-Moitié inférieure du 4^{ème} ventricule (bulbe).

*voies de conduction :

Afférences :

Pneumogastrique(X)

Trijumeau

Glossopharyngien

*Récepteurs :

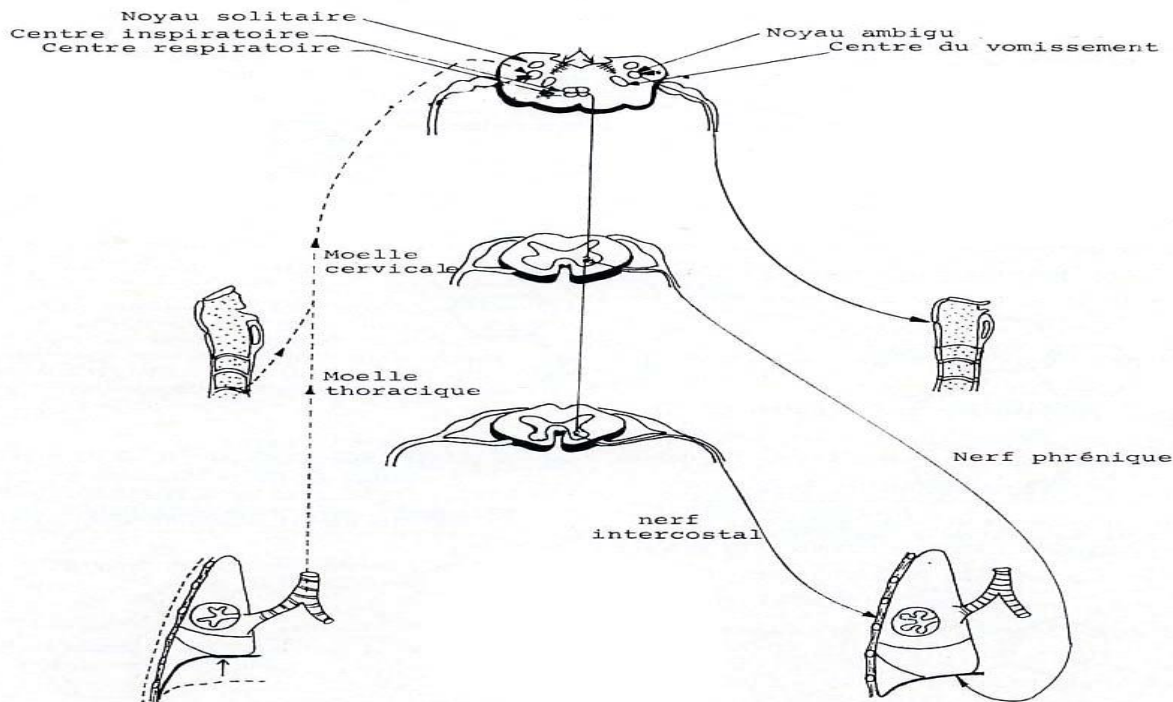
Localisation : sous et entre cellules épithéliales des voies aériennes (larynx, arbre trachéo-bronchique).

Efférences :

Phrénique

Récurrent

(nerf laryngé inférieur)



III. Objectif du traitement :

1-Contrôle et prévention:

Traitement étiologique : anesthésiques locaux, bronchodilatateurs.

Traitement symptomatique : antitussifs.

2- Amélioration efficacité : expectorants, fluidifiants.

Antitussifs : toux non productive (sèche)

Expectorants/fluidifiants : toux productive (grasse)

IV. Les antitussifs :

IV.1-Mode d'action :

- Dépression centre de la toux : opiacés
- Action sur les voies de conduction ou zones tussigènes : récepteurs
- Action sur la broncho-constriction.

IV.1.1-Antitussifs centraux :

- opiacés
- antiH1
- non opiacés , non antiH1

A- Les Opiacés :

*AT opiacés dépresseurs respiratoires :

1. Codéine (méthylmorphine):par rapport à la morphine :

- Action analgésique réduite 10 à 50 fois.
- Action antitussive : réduite de moitié.
- Action dépressive respiratoire réduite de 10 fois environ
- Beaucoup moins toxicomanogène aux doses thérapeutiques
- Peu ou pas d'action sédatif
- Effets spasmogène et émétique moins marqués.

2. Codéthylène(éthylmorphine): effet - codéine, dép – morphine.

3. Pholcodine (éther phénolique): action plus prolongée et + que

la codéine.

* AT opiacés non dépresseurs respiratoires :

1. Dextrométhorphan : action équivalente à la codéine.
2. Noscapine.

Effets indésirables:

- Accidents respiratoires (Codéine >>>> Noscapine).
- Pharmacodépendance (doses ↑ / sevrage).
- Bronchospasme : libération d'histamine.
- Troubles digestifs : constipation (sauf Folcodine et Noscapine).
- Accidents neuropsychiques : somnolence, sensations

vertigineuses

Précautions d'emploi :

- Traitement de courte durée.
- Utilisateurs de machines, conducteurs.
- Sujets âgés/ jeunes enfants.
- asthmatiques.
- diabétiques.
- Femmes enceintes ou allaitant.

B- Les antihistaminiques:

- Molécules: Alimémazine
- Prométhazine
- - Antagonistes des récepteurs H1
- - Action adrénolytiques → sédation ,hypotension orthostatique
- - Action anticholinergique → effets atropiniques

C- Les AT non opiacé, non antiH1 :

- Clobutinol : - Dvé aminé de l'alcool arylique,
- - action centrale ,
- - non dépresseur respiratoire (analeptique),
- - non utilisé chez les épileptiques (terpènes associés)

IV.1.2- Antitussifs périphériques :

- *AL : Lidocaïne
- - Augmentation du seuil de sensibilité des récepteurs.
- *Bronchodilatateurs : Sympathomimétiques Bêta-2 stimulants
- (calment la toux en neutralisant la broncho-constriction)

IV.Fluidifiants / Expectorants :

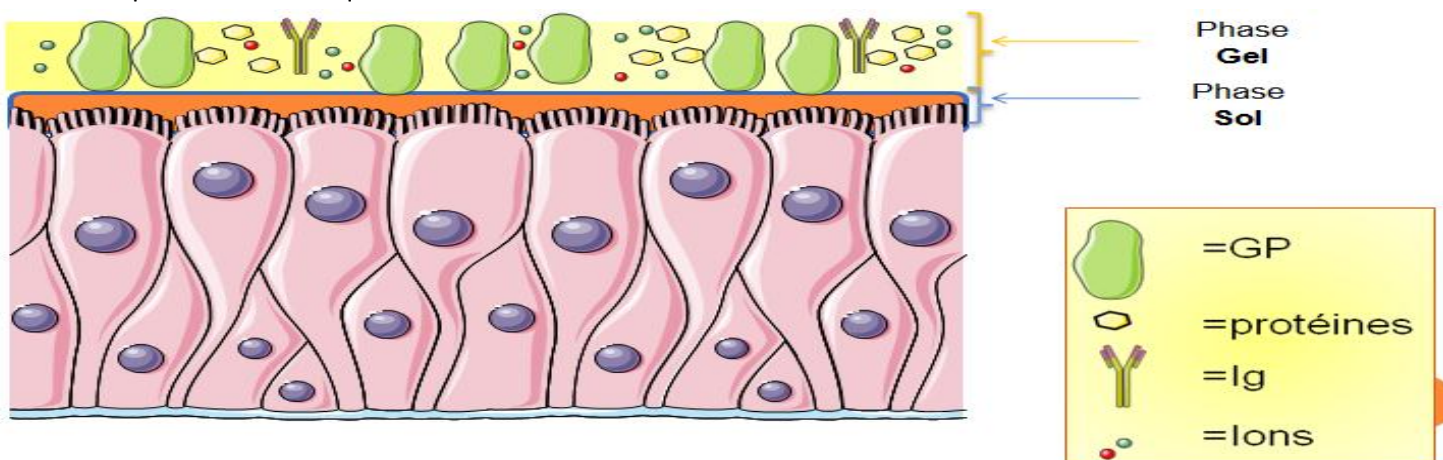
Action sur les sécrétions bronchiques:

Phase gel: Fluidifiant.

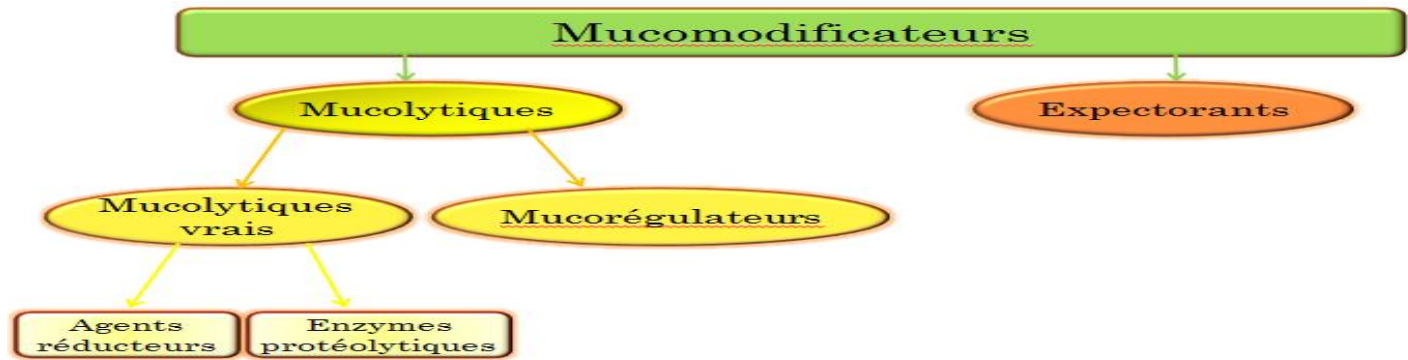
Phase sol: Expectorant.

PHYSIOLOGIE DE L'EPURATION

- Composition biochimique du mucus



Mucomodificateurs



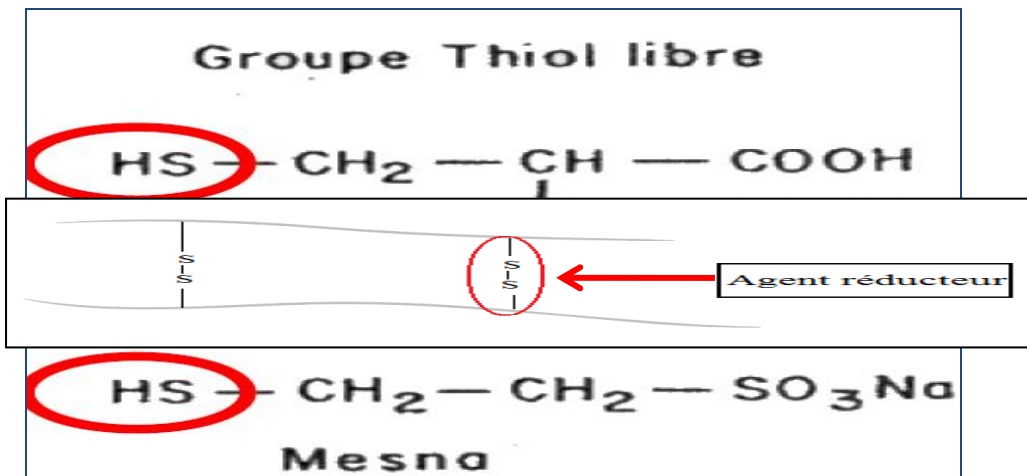
○ Mucolytiques vrais:

➤ Agents réducteurs:

- NAC = N acétyl cystéine (FLUIMUCIL®)
- MESNA (MUCOFLUID®)

Effets indésirables :

- -Bronchoconstriction : CI chez asthmatique
- -Liquéfaction brutale des sécrétions bronchiques



Mucolytiques

○ Mucolytiques vrais:

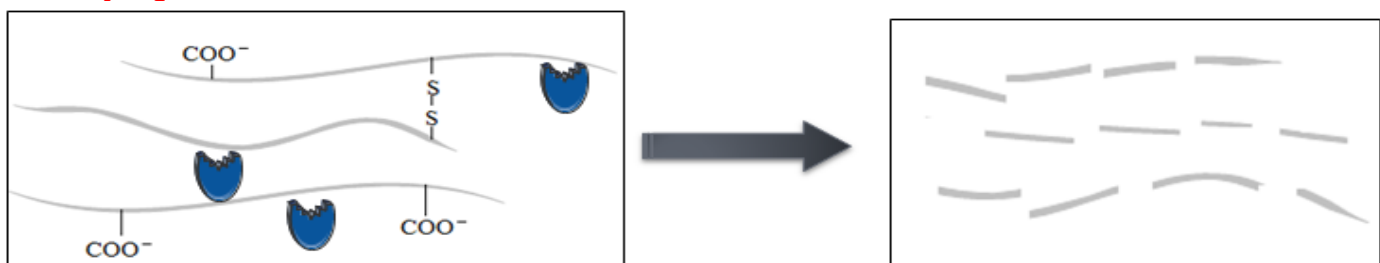
➤ Enzymes protéolytiques:

Clivage des liaisons peptidiques des GP de l'ADN

(-) choc anaphylactique: libération des polypeptides)

- α dornase.
- Chymotrypsine ALPHACHYMOTRYPSINE®
- α amylase MAXILASE®
- Ribonucléase RIBATRAN®
- Serrapeptase DAZEN®

Mucolytiques

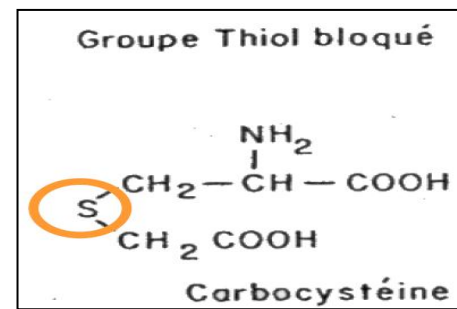


○ Mucorégulateurs :

Favorisent la synthèse de sialomucines acide
(viscosité, élasticité)

➤ D' de la cystéine à g^{ment} thiol bloqué :

- Carbocystéine : RHINATHIOL ®
- Létostéine : VISCOTIOL ®
- D' alcaloïdes
 - Bromhexine : BISOLVAN ®
 - Amroxol : SURBRONC ®



IV-2 Expectorants: Action par

• **Modification de l'état d'hydratation des sécrétions :**
agents hydratants.

• **Diminution de l'adhésivité du mucus : tensioactifs.**

**Tensioactifs* :

Bicarbonate de sodium.

**Agents hydratants* :

- Action sur les cellules sécrétrices : eucalyptol, camphre, baume de tolu.

- Action indirecte par activation du réflexe vagal : KI, dérivés terpéniques, dérivés du gaïacol.

Médicaments du système respiratoire

3. Antihistaminiques

I. Rappel physiopathologique :

Allergie de type I : débute par une réponse immunitaire inappropriée à un allergène.

2 étapes :

○ **Première exposition** : à l'allergène

- synthèse d'IgE par les lymphocytes B.

- fixation sur leurs récepteurs spécifiques sur les basophiles et les mastocytes.

○ **Deuxième exposition** :

- fixation sur deux molécules d'IgE spécifiques déjà liées aux récepteurs lors de la première exposition.

- complexe: IgE-allergène → **dégranulation** : Expulsion immédiate des médiateurs préformés : histamine, sérotonine, bradykinines, prostaglandines, PAF : réaction **allergique**.

○ L'histamine : principal médiateur impliqué dans la physiopathologie de l'allergie

II. Rappel : l'Histamine :

II.1. Synthèse :

A partir de l'histidine (L- Histidine décarboxylase).

Cellules impliquées:

- Mastocytes du tissu conjonctif
- Leucocytes basophiles
- Cellules enterochromaffines du tractus digestif
- Cellules vasculaires endothéliales

II.2. Libération: diverses situations:

Réaction d'hypersensibilité immédiate

(de type I) ;

Prise médicamenteuse : produits de contraste radiologique;

Certains alcaloïdes;

Venins.

II.3. Récepteurs et leurs effets:

H1 : bronches ,capillaires, SNC.

- Vasodilatation
- Contraction FL
- Augmentation perméabilité

- Augmentation vigilance
- Emesis

H2: estomac, cœur.

- Hypersécrétion gastrique.
- Tachycardie

H3 : SNC.

Rôle inconnu

III. Thérapeutique :

- Anti H₁ ou antihistaminiques
- Anti H₂ ou antiulcéreux

○ IV. Antihistaminiques:

○ IV.1. Mécanisme d'action:

- - Antagonistes compétitifs réversibles des H1
- - Action sur la dégranulation (certains antiH1).

IV.2. Classification:

- Anti-H₁ de première génération ou anticholinergiques
- Anti-H₁ de seconde génération non anticholinergiques

IV.2.1. Antihistaminiques de 1^{ère} génération anticholinergiques : sédatifs

Molécules:

- Prométhazine
- Alimémazine
- Dexchlorphéniramine

Mais effet indésirable: **somnolence** (traversent la BHE)

IV.2.1. Antihistaminiques de 1^{ère} génération anticholinergiques : sédatifs

Effets accessoires :

- Atropinique
- Adrenolytique alpha

Effet indésirable principal: **somnolence** (traversent la BHE)

IV.2.2. Antihistaminiques de 2^{ème} génération, non anticholinergiques : non sédatifs

- Loratadine : agit par le biais de son métabolite : la desloratadine;
- Fécéfénadine : métabolite actif de la terféfenadine : ancien anti H1 retiré du marché;

Non sédatifs (traversent mal la BHE) et non atropiniques.

○ Cas particulier:

- *Kétotifène* : anti H1 de commercialisation récente , anticholinergique, sédatif et inhibiteur de la dégranulation.

V. Effets pharmacologiques :

V.1. Liés à leur action principale : anti H1

- Ils antagonisent tous les effets médiés par l'histamine.
- Leur action est plus **préventive** que curative.
- Ils sont inefficaces lors d'une libération massive d'histamine : choc anaphylactique.

V.2. Liés à leur effets anticholinergiques (1^{ère} génération)

- Effet anti-émétique
- Effet anti-tussif

VI. Indications:

- Rhinites allergiques
- Conjonctivite allergique
- Urticaire

- Insomnies
- Mal du transport
- Toux non productive
- Asthme allergique

VII. Effets indésirables:

- Somnolence potentialisée par des dépresseurs du SNC;
- Autres manifestations neuro-psychiques : lassitude , incoordination motrice, agitation, tremblement, crises convulsives (sujets prédisposés);
- Effets atropiniques ;
- Hypotension orthostatique;
- Perte d'appétit , nausée, vomissement;
- Réactions de sensibilisation : érythème, prurit, photosensibilisation (première génération et formes locales);
- Possibilité de survenue de torsades de pointe (terfénadine, astémizole : retirés du marché).