

Les principaux expectorants et antitussifs

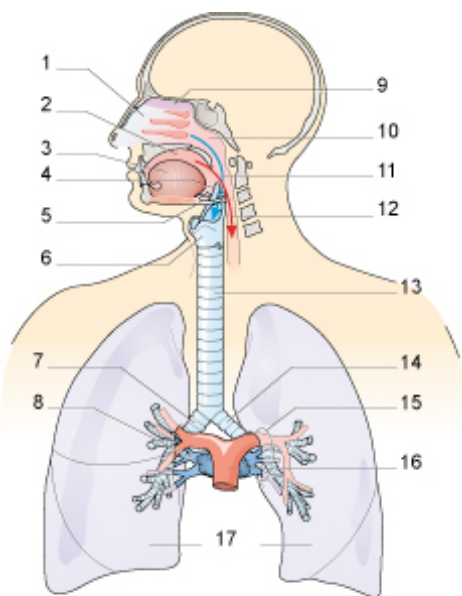
La toux est un symptôme fréquent et aspécifique de nombreuses maladies. La petite introduction en anatomie et physiologie du système respiratoire que nous vous proposons ainsi que l'aperçu des principaux produits (chimiques) de la liste D vous permettront de rafraîchir vos connaissances.

La toux est déclenchée par un acte réflexe, le réflexe tussique. Les récepteurs qui captent les stimuli de la toux, particulièrement présents dans la *trachée*, envoient le message par le *nerf vague* jusqu'au centre de la toux qui se trouve dans la *medulla oblongata* (ou bulbe rachidien).

Structure du système respiratoire

Le système respiratoire comprend la cavité nasale (*cavum nasi*), le pharynx, le larynx, la trachée, les bronches et les poumons (voir illustration 1). Les voies respiratoires et les voies digestives se croisent au niveau du pharynx. Normalement, les voies respiratoires sont ouvertes. Elles ne se ferment que lors de la déglutition: l'épiglotte s'abaisse alors pour diriger le bol alimentaire vers l'œsophage.

Illustration 1: les organes du système respiratoire¹



1. cavité nasale; 2. cavité buccale; 3. langue; 4. épiglotte; 5. os hyoïde; 6. larynx; 7. bronche souche droite; 8. veines pulmonaires; 9. muqueuses nasales sensorielles; 10. pharynx; 11. voies respiratoires; 12. œsophage; 13. trachée; 14. bronche souche gauche; 15. hile du poumon; 16. artère pulmonaire; 17. poumons

© Faller A.: Der Körper des Menschen, 15. Aufl., Thieme, 2008, Seite 384

Le larynx est formé de cartilage, de ligaments et de muscles. Les éléments cartilagineux assurent la rigidité mécanique. La proéminence du cartilage thyroïdien est palpable au niveau du cou – chez l'homme, elle est bien visible et connue sous le nom de «pomme d'Adam». La partie du larynx responsable de la phonation est la *glotte*.

La trachée est un tuyau de tissu conjonctif (longueur: 100 à 200 mm; diamètre: 15 à 22 mm) dont la lumière est maintenue ouverte par des anneaux cartilagineux en forme de U – ils empêchent les voies respiratoires de collaber. A son extrémité inférieure, la trachée se divise pour former les deux bronches souches; phénomène appelé «*bifurcatio*». La cage thoracique, ou thorax, comprend, à gauche et à droite du médiastin, des cavités dans lesquelles se logent les poumons. Les deux bronches souches qui prennent naissance à la fin de la trachée se divisent à leur tour en de plus petites branches – on parle alors successivement de bronches et bronchioles (illustration 2). Après près de 22 divisions, on obtient un système ramifié appelé arbre bronchique. A la fin du système bronchique, les bronchioles se divisent en canaux alvéolaires (*ductus alveolaris*) qui aboutissent dans les sacs alvéolaires. C'est justement dans les alvéoles qu'ont lieu les échanges gazeux.

Le système respiratoire est une surface très vulnérable de l'organisme. Si l'on se rappelle que les poumons, sur une surface équivalente à un terrain de tennis, échangent tous les jours un volume gazeux équivalent à 10 000 à 20 000 litres, on comprend mieux qu'ils sont soumis à d'innombrables agressions, tant extérieures qu'intérieures, contre lesquelles ils doivent se défendre. Et ces combats laissent souvent des traces indélébiles. Une série efficace de fonctions de protection sont censées protéger les muqueuses des bronches et les structures particulièrement vulnérables du tissu pulmonaires. Parmi les plus importants mécanismes de défense, on peut citer:

- la fonction de filtre passif du nez et des voies respiratoires
- les quintes de toux
- la clairance muco-ciliaire

Le réflexe de défense de la toux permet à l'organisme d'évacuer du système respiratoire les corps

étrangers, les pollutions aériennes et les mucosités qui adhèrent aux parois bronchiques. Le réflexe de la toux est généralement provoqué par la stimulation de récepteurs physiologiques qui se situent dans les muqueuses, tout au long des voies respiratoires. On distingue les *mécanocepteurs* – qui sont surtout localisés dans la partie supérieure des voies respiratoires et répondent aux stimuli mécaniques – et les *chémocepteurs*, lesquels se situent dans les voies inférieures et peuvent notamment être stimulés par des gaz toxiques. Les voies nerveuses afférentes transmettent le stimulus jusqu'au centre de la toux, lequel se situe dans le bulbe rachidien. Lorsque la somme des stimuli dépasse un certain seuil, le mécanisme de la toux est déclenché, via les voies nerveuses efférentes: l'activité accrue de la musculature respiratoire permet d'augmenter la pression intrathoracique. L'air est alors expulsé par l'ouverture forcée de la glotte. L'air ainsi expulsé peut atteindre un volume de 50 à 120 l/s (soit une vitesse de 250 m/s ou 900 km/h) – ce qui correspond à la violence d'un ouragan. L'air emporte avec lui les corps étrangers et les sécrétions bronchiques hors des voies respiratoires.

Une toux excessive peut survenir lorsque les expectorations sont bloquées ou entravées. Chez les personnes en santé, la toux n'est pas une manifestation fréquente: les sécrétions produites dans les voies respiratoires sont éliminées sans qu'on s'en aperçoive via le «tapis roulant» ciliaire. Si le système respiratoire est surchargé par des agressions exogènes (par ex. par l'inhalation de substances nocives, l'inspiration de corps étrangers, etc.) ou endogènes (par ex. des inflammations aiguës ou chroniques), les mécanismes de défense peuvent décompenser. La toux et une production accrue de sécrétions se manifestent alors comme des symptômes polyétiologiques (symptômes pouvant avoir différentes origines) de maladies pulmonaires – lesquelles nécessitent une thérapie adaptée.

Le réflexe de la toux

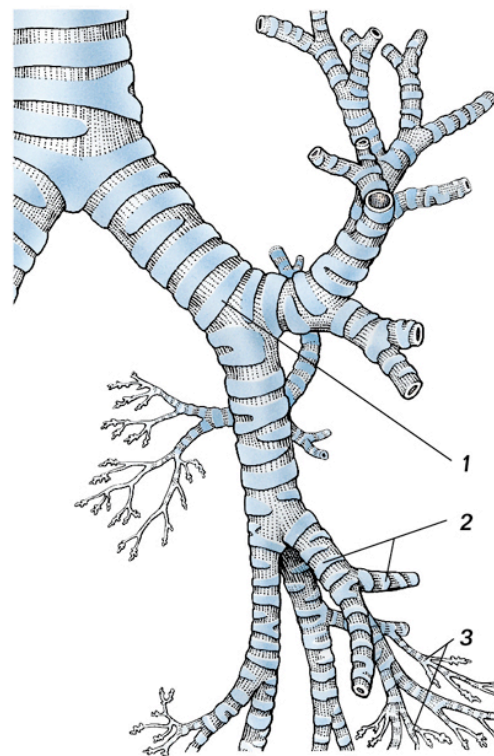
Lorsque des particules solides ou liquides pénètrent dans les voies respiratoires au lieu des voies digestives, cela provoque généralement une toux violente et irrépressible – laquelle permet de renvoyer ces particules indésirables dans le pharynx ou la cavité buccale. Ce réflexe fait appel à trois structures:

- ➔ les nerfs sensoriels dans les muqueuses des voies respiratoires
- ➔ le centre de la toux
- ➔ les nerfs moteurs qui aboutissent à la musculature respiratoire

Les particules inspirées ou les amas de mucosités, les irritants chimiques ou les médiateurs (histamine, prostaglandine) libérés en cas d'inflammation ainsi que la constriction des bronches provoquent, mécaniquement ou chimiquement, des stimuli dans les nerfs situés dans les muqueuses du larynx, de la

trachée et des bronches. Ces stimuli sont transmis par les fibres afférentes au centre de la toux situé dans le bulbe rachidien (*medulla oblongata*). Il se produit alors là des impulsions qui sont à leur tour transmises par les fibres efférentes jusqu'au diaphragme, à la musculature intercostale et aux muscles abdominaux.

Illustration 2: les voies respiratoires²



1: bronches souches; 2: bronches lobaires; 3: bronches segmentaires

© Faller A.: Der Körper des Menschen, 15. Aufl., Thieme, 2008

Le centre de la toux³

Les stimuli des récepteurs (chémocepteurs et mécanocepteurs) arrivent au centre de la toux où le réflexe tussique peut être déclenché par des motoneurons (neurones moteurs). L'information transmettant les stimuli de la toux est ensuite transmise au cerveau. Le cerveau a alors la possibilité soit de calmer le centre de la toux et donc de réprimer la toux, soit de déclencher délibérément, et ce à tout moment, la toux. La toux est donc un réflexe soumis à un fort contrôle délibéré. Elle peut être déclenchée consciemment et, dans une moindre mesure, aussi réprimée. Cela signifie que nous pouvons encore tousser, et éliminer des mucosités, même lorsque nous prenons des substances antitussives.

Nous allons maintenant survoler les principaux expectorants et antitussifs élaborés chimiquement. Il va de soit que la toux peut aussi être traitée efficace-

ment avec des produits phytothérapeutiques ou homéopathiques.

Les expectorants

Les expectorants sont bien, voire très bien résorbés dans l'intestin grêle et métabolisés dans le foie. Très souvent, les métabolites efficaces ne se forment qu'après cette métabolisation. Important: en raison d'un risque d'accumulation des sécrétions, l'utilisation concomitante d'un expectorant et d'un antitussif d'action centrale puissant est vivement déconseillée. En revanche, on peut prendre un expectorant pendant la journée et un antitussif le soir, pour éviter que la toux ne perturbe le sommeil.

L'ambroxol pour calmer la toux

En cas de refroidissement (infection virale aiguë des voies respiratoires supérieures), la toux se manifeste essentiellement par des phénomènes inflammatoires. Après une phase relativement sèche (toux sèche), avec stimulation des récepteurs de la toux dans le pharynx et les bronches, il peut y avoir lésion de l'épithélium bronchique. Les cellules qui secrètent du mucus produisent un mucus épais qui ne peut être éliminé. L'objectif de la thérapie est donc d'une part de réduire l'inflammation et d'autre part de normaliser la sécrétion et le transport du mucus. L'ambroxol favorise aussi la production de surfactant, un mélange de phospholipides, de lipides neutres et de protéines qui tapisse la surface intérieure des poumons et abaisse la tension superficielle du film liquide, sans lui, les alvéoles collaberaient à l'expiration. L'ambroxol a récemment fait parler de lui: en effet, comme le principe actif présente un effet anesthésiant local, il a fait l'objet d'une nouvelle autorisation européenne, comme produit thérapeutique contre les maux de gorge. En raison de ses excellentes propriétés d'anesthésiant local, l'ambroxol élève le seuil de sensibilité de la toux – pour autant que le principe actif puisse agir suffisamment longtemps dans la zone oropharyngée. De ce fait, il est particulièrement avantageux de l'administrer sous forme de comprimés ou de jus. Cette utilisation réduit de surcroît les irritations (effet émoullit). Les spécialités à base d'ambroxol sont le Mucabrox[®] et le Mucosolvon[®]. Les comprimés Lysopain[®] dol Ambroxol utilisent les propriétés analgésiques de l'ambroxol et s'utilisent en cas de maux de gorge.

La bromhexine

Du point de vue chimique, la bromhexine est assez semblable à l'ambroxol et fait partie du groupe des mucolytiques. La bromhexine, comme son métabolite actif l'ambroxol, agit de manière sécrétolytique, cela signifie qu'elle stimule les cellules épithéliales séreuses (cellules de Clara) à sécréter un mucus très liquide. Elle agit également de manière sécrétomotrice, augmentant donc la fréquence de l'activité des structures ciliaires. La bromhexine doit favoriser la

décomposition de polysaccharides acides, système fibreux qui influence la viscosité des expectorations. On lui attribue également un changement qualitatif de la synthèse de mucus intracellulaire et du mécanisme de sécrétion. Pour terminer, signalons qu'on a aussi constaté une augmentation des gammaglobulines dans les muqueuses trachéobronchiques. La bromhexine se retrouve dans Bisolvon[®].

L'acétylcystéine (ACC) et la carbocistéine

Le métabolite actif de l'ACC est l'acide aminé cystéine. La décomposition de ponts disulfures dans les parties protéiques du mucus permet de réduire la viscosité du mucus. Par ailleurs, l'ACC présente des propriétés anti-oxydantes et favorise une augmentation de la synthèse du glutathion. L'administration concomitante d'ACC et d'antibiotique peut désactiver l'effet des antibiotiques; il faut donc attendre au moins deux heures entre la prise d'ACC et celle d'antibiotiques. Les effets de la carbocistéine sont moins bien connus. Contrairement à l'acétylcystéine, elle n'agit pas directement sur les molécules muqueuses, mais favorise la fluidification des sécrétions. La liste D comprend plus de 40 spécialités à base d'ACC. Par exemple le Fluimucil[®], le Solmucol[®], l'Ecomucyl[®] et le Solmucalm[®]. La carbocistéine, quant à elle, se retrouve notamment dans le Rhinathiol[®], le Pectox[®], le Pectorex[®] et près de douze autres spécialités.

Expectorants agissant sur le réflexe⁸

Des fibres parasympathiques afférentes sont stimulées dans l'estomac, les stimuli sont transmis par le système nerveux parasympathique au centre du vomissement avant que le nerf vague stimule les glandes bronchiques. C'est ainsi qu'agissent par exemple les produits contenant des saponines, comme *Primulae radix*, *Hederae folium* et *Liquiritiae radix*.

Antitussifs d'action centrale

La toux typique des refroidissements est généralement une toux irritative. Les quintes peuvent alors irriter, voire blesser les muqueuses des voies respiratoires. Les personnes concernées se trouvent alors dans une spirale infernale: les irritations provoquent un réflexe de la toux, lequel provoque à son tour des irritations supplémentaires. On peut interrompre ce va-et-vient entre irritation et réaction grâce aux antitussifs d'action centrale. Ils atténuent l'envie de tousser en jugulant les signaux des voies afférentes dans le centre de la toux (illustration 4).

Le butamirate

Le butamirate est un antitussif dont le mode d'action n'a pas encore été défini de manière fiable. Son action peut aussi bien être centrale, par une attaque sur le centre de la toux, que périphérique, par une

attaque sur les récepteurs du système respiratoire. Une fois ingéré, le butamirate est rapidement décomposé par les estérases: le métabolite pharmacodynamique est l'acide 2-phénylbutyrique. L'efficacité du butamirate comme antitussif a été démontrée cliniquement. Son utilisation fait sens quand il s'agit réprimer les quintes de toux sans risquer de provoquer un engorgement des sécrétions. On peut aussi envisager de recourir au butamirate en cas de maladies inflammatoires des voies respiratoires supérieures, comme les pharyngites, les trachéites ou encore les laryngites. Le butamirate se trouve notamment dans le Demotussol[®] et le Sinecod[®].

La noscapine

Contrairement au butamirate, la noscapine est un alcaloïde dérivé de l'opium. A dose thérapeutique, elle a une action centrale sur le centre de la toux. Si son effet antitussif est avéré, son effet analgésique n'a pas pu être démontré. L'efficacité prouvée de la noscapine correspond à celle de la codéine – sans toutefois présenter ses différents inconvénients. La noscapine agit sur la toux sèche, sans toutefois gêner les expectorations. Elle n'atténue pas l'activité du centre de la respiration et ne provoque pas de spasmes bronchiques. Dans les spécialités, on utilise la noscapine sous forme de chlorhydrate (Noscapini hydrochloridum). Dans la plupart des spécialités (par ex. les capsules Noscorex[®]), elle est associée au guaifénésine. Outre son effet calmant sur la toux, elle favorise aussi les expectorations – ce qui est particulièrement utile pour soulager les toux sèches ou spasmodiques. La noscapine se retrouve notamment dans le Tossamin[®], Demo Tussil[®], Hederix[®] et Tuscalman[®].

Rolando Geiser, responsable du Service scientifique de l'ASD / trad: cs

Quand faut-il consulter un médecin?

Lorsqu'une toux sèche ne devient pas productive après deux ou trois jours, c'est sans doute parce qu'elle n'est pas due à un refroidissement. Les personnes qui souffrent d'une toux sèche constante devraient consulter un médecin si celle-ci perdure au-delà de deux à trois semaines. Près de 300 maladies peuvent être à l'origine de telles toux. A noter que l'origine de la toux est impossible à déterminer chez environ 20 % des patients qui en souffrent.

Sources:

¹ Faller A.: Der Körper des Menschen, 15^e édition, Thieme, 2008, page 384

² Faller A.: Der Körper des Menschen, 15^e édition, Thieme, 2008

³ Wunderer, H., et al.: Reizhusten – Entstehung und Therapie, DAZ, 149, Beilage (2009), n° 1-2 (leicht modifiziert WiF)

⁴ Wunderer, H., et al.: Reizhusten – Entstehung und Therapie, DAZ, Beilage (2009), n° 1-2 (légèrement modifié par le service scientifique)

⁵ Kurz, H.: Antitussiva und Expektorantien, Wiss. Verlags Gesell., 1989, page 45 (modifié par le service scientifique)

⁶ Morgenroth, K., et al.: Bronchitis, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, 1983 (avec l'aimable autorisation de l'auteur)

⁷ comme source 6

⁸ Polk, B.: Expektorantien, Med. Mo. Pharm., 25, 379 (2002) n° 11