ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT

Année: 2019 **Thèse N°: 07**

LES SIROPS PNEUMOTROPES EN PEDIATRIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2019

PAR

Monsieur Amadou Diadie MAIGA

Né le 16 Décembre 1992 au Mali

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Enfant; Sirop; Pneumotrope; Toux

Membres du Jury :

Monsieur Amine EL HASSANI Professeur de Pédiatrie	**Président**
Monsieur Yahia CHERRAH Professeur de Pharmacologie et Toxicologie	**Rapporteur**
Madame Mina AIT EL CADI Professeur de Pharmacologie et Toxicologie	**Juge**
Madame Naima EL HAFIDI Professeur de Pédiatrie	**Juge**

بسم الله الرحمن الرحيم
سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم
سورة البقرة: الآية: 31

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique ***Méd Chef Maternité des Orangers***
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV Rabat***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique ***V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC+Directeur du Médicament***

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale ***Doyen de FMPT***
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques ***Doyen de la FMPA***
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS -Rabat***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie ***Directeur Hôpital My Ismail Meknès***
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur du Service de Santé des FAR***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie ***Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat***

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie ***Directeur Hôp. Arrazi Salé***
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie ***Directeur Hôp. My Youssef***
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie ***Directeur Hôp. Chekikh Zaied***
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie ***Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé***
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid	Chirurgie générale ***Dir. Hôp.Av.Marrakech***

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation ***Directeur ERSSM***

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie biologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Enseignants Militaires

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie biologique
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie

Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir	Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JANANE Abdellah *	Urologie
Pr. JEAIDI Anass *	Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*	Génycologie-Obstétrique
Pr. LEMNOUER Abdelhay*	Microbiologie
Pr. MAKRAM Sanaa *	Pharmacologie
Pr. OULAHYANE Rachid*	Chirurgie Pédiatrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SABRY Mohamed*	Cardiologie
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed	ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik*	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI Nezha	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSI Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

** Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Dédicaces

A mon père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A ma tendre mère

Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.

A mes très chères sœurs et frères.

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

A tous les membres de ma famille,

petites et grandes

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A mon cher pays le Mali

Je te dédie ce travail en guise de reconnaissance, dans l'espoir d'être digne de porter le flambeau de ta prospérité.

Au peuple marocain

Veuillez-trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, de ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, et votre sens d'hospitalité.

A tous mes proches et mes amis, *la famille Cissé précisément Dr Cissé Seydou, Dr Kanaté Iassana, la famille Doumbia particulierment Mme Doumbia Aichata Coulibaly, Demebelé Ibrahim, membres de l'ambassade du Mali au Maroc en particulier tonton Zourou, membres de L'ICESCO, du CEI, ainsi que L'AMCI, membres de l'ASEM, de l'AMPER, la 29eme promotion de Pharmacie, membres du comité de la mosquée de la cité internationale, Faradji, Aldjouma, Karim……*

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.

Remerciements

A notre maître et président de jury

Monsieur le Professeur AMINE EL HASSANI,

Professeur en Pédiatrie, Pneumo-Allergologue Pédiatre,

CHU Cheikh Zaid

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur CHERRAH YAHYA

Professeur Pharmacologie et toxicologie,

Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour vos efforts inlassables.

Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur AIT EL CADI MINA

Professeur de pharmacologie et toxicologie.

Responsable de la pharmacie, CHU Ibn Sina

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le professeur NAIMA EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie Immuno-allergologie

Pneumologie Pédiatrique Hôpital des enfants Rabat

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

Vous nous faîtes un très bon exemple à suivre par vos compétences et vos qualités morales.

Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos respects les plus considérables.

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique de l'arc réflexe de la toux. 28

Figure 2: Représentation schématique de la paroi bronchique 36

Figure 3: Principaux composants biochimiques responsables des propriétés rhéologiques des sécrétions bronchiques.....40

Figure 4 : Part de marché en valeur monétaire de chaque antitussif (2014).....65

Figure 5 : Part de marché en valeur monétaire de chaque antitussif (2015).....66

Figure 6: Part de marché en valeur des antitussifs sur les médicaments pneumotropes (2014).....67

Figure 7: Part de marché en valeur des antitussifs sur les médicaments pneumotropes (2015).....67

Figure 8: Part de marche en valeur des différentes classes d'antitussifs sur le marché des antitussifs au Maroc (2014). 68

Figure 9: Part de marché en valeur des différentes classes d'antitussifs sur le marché des antitussifs au Maroc(2015). 68

Figure 10: Part de marché en valeur des antitussifs issus des plantes.....69

Figure 11: Part de marché en valeur des expectorants. 69

Figure 12: Part de marché en valeur des antitussifs antihistaminiques. 70

Figure 13: Part de marché en valeur des médicaments d'homéopathie.....70

Figure 14: Part de marché en valeur de l'ensemble des antitussifs sur le marché des médicaments au Maroc (2014).....71

Figure 15: Part de marché en valeur l'ensemble des antitussifs sur le marché des médicaments au Maroc (2015).....71

Liste des tableaux

Tableau 1: Formes galéniques et voies d'administration. 5

Tableau 2: débit de filtration glomérulaire selon l'âge. 14

Tableau 3: Liste des excipients a effet notoire.....18

Tableau 4: Les mucomodificateurs 43

Tableau 5: les spécialités pharmaceutiques contenant l'acétylcystéine. 115

Tableau 6: les spécialités pharmaceutiques contenant la carbocysteine 115

Tableau 7: les spécialités pharmaceutiques contenant du sulfogaiacol.....116

Tableau 8: les spécialités pharmaceutiques contenant du guaifenesine, ...116

Tableau 9: les spécialités pharmaceutiques contenant du bromhexine 116

Tableau 10: les spécialités pharmaceutiques contenant l'ambroxol 116

Tableau 11: les spécialités pharmaceutiques contenant la codéine.....117

Tableau 12: les spécialités pharmaceutiques contenant la pholcodine.....117

Tableau 13: les spécialités pharmaceutiques contenant la noscapine 117

Tableau 14: les Spécialités pharmaceutiques contenant l'extrait de d'OPIUM 117

Tableau 15: les spécialités pharmaceutiques contenant le dextromethorphane.....117

Tableau 16: tableau des antitussifs antihistaminiques au Maroc 118

Tableau 17: tableau des antitussifs non opiaces, non antihistaminiques au Maroc 118

Tableau 18: tableau des antitussifs issus des plantes au Maroc.....118

Tableau 19: tableau des antitussifs d'homéopathie au Maroc 118

Tableau 20: les donnes de l'IMS concernant les médicaments antitussifs (2014/2015) 119

Sommaire

Introduction.....1

Partie 1 : Généralités.....4

Chapitre 1 : les erreurs de prise en charge en pédiatrie 5

I. Au niveau de la prescription : 6

II. Au niveau de la dispensation (officine) :.....7

III. Au niveau de l'administration : 9

Chapitre 2: les particularités physiologiques et pharmacocinétiques de l'enfant. 11

Chapitre 3 : les particularités de la prescription en pédiatrie 15

I. Les médicaments ayant une AMM pédiatrique dans au moins une indication : 15

II. Les médicaments clairement réservés à l'adulte : 15

III. Les médicaments dépourvus de mention particulière chez l'enfant :.....17

IV. Les excipients à effet notoire : 17

Chapitre 4: la pharmacovigilance & les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie....20

Chapitre 5 : les contraintes éthiques et économiques des études chez l'enfant.....22

Partie 2 : La toux en pédiatrie.....23

Chapitre 1 : généralités.....24

I. Définition :.....24

II. Physiopathologie de la toux :.....25

III. Mécanismes de la toux :.....26

III-1. Phase inspiratoire :.....26

III-2. La phase de compression : 26

III-3. Phase expulsive :.....26

III-4. Les zones réflexogènes : 28

III-5. Les voies afférentes : 29
III-6. Le centre :.....29
III-7. Les voies efférentes et les effecteurs de la toux : 30
Chapitre 2 : les démarches diagnostiques 31
I. Caractérisation de la toux : 31
II. Examen clinique : 31
III. Recherche des causes :.....32
1. Pathologies respiratoires 32
2. Pathologies digestives : 33
3. Pathologies ORL.....33
4. Pathologies médiastinales.....33
5. Environnement : tabagisme passif 34
IV. Examens complémentaires : 34
Chapitre 3 : la classification de la toux.....35
I. Les toux grasses : 35
I-1. Les toux grasses et aigues :.....35
I-2. Les toux grasses et chroniques :.....35
I-3. Les expectorations :.....36
a. Rappel physiologique de la muqueuse Trachéo-bronchique : 36
b. Les mucus bronchiques : composition-régulation-transport.....37
b-1. Composition normale : 37
b-2. Régulation :.....38
b-3. Le transport :.....39
c. Propriétés rhéologiques du mucus bronchique :.....39
d. Modifications pathologiques des liquides bronchiques :.....40

II. Les toux sèches :.....41
II-1. Les toux sèches et aigues :.....41
II-2. Les toux sèches et chroniques :.....42
Chapitre 4 : la classification des antitussifs.....43
I. La classification des médicaments mucomodificateurs : 43
1. Les médicaments actifs sur la phase gel : 43
1.1. Les agents mucolytiques vraies :.....44
1.1.1. Les agents réducteurs thioliques : 44
1.1.2. L'erdostéine : 44
1.1.3. La méglumine : 45
1.2. Les mucorégulateurs :.....45
1.2.1. Dérivé de la cystéine : 45
1.2.2. Autres mucomodificateurs :.....45
2. Les médicaments actifs sur la phase sol :.....46
2.1. Dérivés phénoliques :.....47
2.2. Dérivés terpéniques : 47
II. La classification des antitussifs non mucomodificateurs :.....48
1. Définition :.....48
2. La classification des antitussifs : 48
2.1. Les médicaments utilisés dans le traitement étiologique :.....48
a. Suppression de la cause de l'irritation des zones tussigènes :.....48
b. Utilisation de Bronchodilatateurs : 48
c. Utilisation des anesthésiques locaux :.....49
d. Utilisation des Corticoïde :.....49
e. Utilisation de Cromoglycate :.....49

2.2. Les médicaments utilisés dans le traitement symptomatique de la toux : 50
2.2.1. Les antitussifs antihistaminiques cholinergiques : 51
2.2.1.1. Les antitussifs antihistaminiques en monothérapie : 51
a. L'alimémazine : 51
b. Le fenspiride : 51
c. L'Oxomémazine : 52
d. Le Piméthixène : 52
2.2.1.2. Les antitussifs antihistaminiques en association à un autre antitussif : .53
a. La chlorphénamine : 53
b. La Prometazine : 53
c. La mépyramine : 53
2.2.1.3. Les antitussifs non opioïdes non antihistaminique : 54
a. L'oxeladine : 54
b. La pentoxyvérine : 54
2.2.1.4. Les antitussifs opioïdes : 54
a. Les antitussifs opioïdes dépresseurs respiratoires : 55
a_1. La codéine : 55
b. Les antitussifs opioïdes non dépresseurs respiratoires : 56
b_1. Le dextromethorphane : 56
b_2. La noscapine : 56
2.2.1.5. Les antitussifs d'action périphérique 57
a. Le glycérol : 57
b. L'Helicidine : 57
III. L'homéopathie : 57
IV. La Phytothérapie : 57

V. L'aromathérapie : 58

VI. La kinésithérapie respiratoire :....59

VII. L'oligothérapie :....59

Chapitre 5 : les modalités de prise en charge d'une toux aiguë non compliquée du nourrisson....60

a. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être préconisées :....60

b. Les mesures médicamenteuses : Il n'y a pas lieu de prescrire d'antitussifs en cas de toux aiguë banale du nourrisson....61

c. Les alternatives non médicamenteuses : 62

Chapitre 6 : l'analyse des données économiques de l'IMS Health 63

Conclusion 72

Résumés 74

Annexes....78

Annexe1 : résumé des caractéristiques des antitussifs....79

Annexe 2 : tableaux des antitussifs muccomodificateurs au Maroc.....115

Annexe 3 : tableaux des antitussifs centraux opiaces narcotiques au Maroc.....117

Annexe 4 : tableau des antitussifs antihistaminiques au Maroc....118

Annexe 5 : tableau des antitussifs non opiaces, non antihistaminiques au Maroc 118

Annexe 6 : tableau des antitussifs issus des plantes au Maroc....118

Annexe 7 : tableau des antitussifs d'homéopathie au Maroc....118

Annexe 8 : les données de l'IMS Health concernant les médicaments antitussifs (2014/2015). 119

Bibliographie 120

Introduction

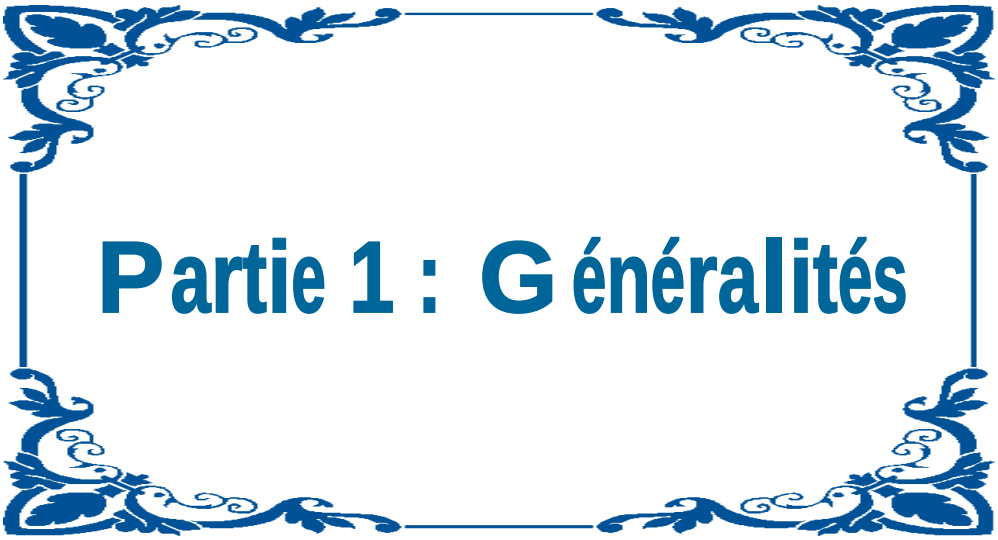
Les pathologies respiratoires de l'enfant sont unes des premiers motifs de consultation en pratique pédiatrique. Elles sont souvent aiguës et parfois graves notamment en contexte infectieux ou dans celui d'un asthme. Elles peuvent aussi être chroniques et devenir sévères selon leur étiologie.

Ainsi cette thèse s'inscrit dans le but d'analyser la prise en charge des pathologies respiratoires dans la pratique quotidienne du pharmacien ou du médecin notamment le symptôme de la toux qui est un élément essentiel du système de défense des voies respiratoires, mais dont la prise en charge mérite une attention particulière des professionnels du métier. En effet une toux mal prise en charge peut évoluer vers des troubles respiratoires graves.

Afin de parcourir ce sujet, nous allons aborder dans la première partie de notre travail, les erreurs de prise en charge des pathologies en pédiatrie à différents niveaux de la chaine de prise en charge médicale notamment, au niveau de la prescription, de la dispensation et de l'administration. Par la suite nous allons parler de la particularité physiologique et pharmacocinétique de l'enfant, mais aussi de la particularité de la prescription en pédiatrie, où nous aurons l'occasion de montrer que l'enfant n'est pas un adulte en miniature, mais un organisme en pleine transformation où plusieurs dynamiques se mêlent notamment la maturation des systèmes métaboliques, la croissance staturo-pondérale, le développement et structuration des différents organes (ontogenèse), comme le disait *Claparède* en 1937 « *L 'enfant n 'est pas un adulte en miniature et sa mentalité n'est pas seulement quantitativement, mais aussi qualitativement différente de celle de l'adulte, si bien que l'enfant n'est pas seulement plus petit, il est aussi différent* ». Dans la seconde partie nous allons nous consacrer à la toux en pédiatrie, ainsi nous définirons qu'est-ce que la toux, puis nous aborderons la physiopathologie de la toux, ainsi nous allons aborder la question sur les démarches diagnostiques de la toux où nous parlerons des caractérisations de la toux, des examens cliniques et aussi des étiologies, par la suite nous classerons les différentes types de toux (toux grasse ou sèche, aigue ou chronique) et les médicaments à utiliser pour chaque type. Nous allons également développer la question concernant les modalités de pris en charge à l'officine et pour finir nous nous étalerons sur l'analyse des données statistiques qui nous

permettra d'avoir quelques chiffres sur la prévalence des différents types de toux en pédiatrie et comprendre par l'analyse des données de l'IMS health (Intercontinental Marketing Services) la fréquence de consommation des antitussifs aux Maroc entre l'année 2014/2015.

Alors que la toux constitue le principal point de départ des pathologies respiratoires, quels sont les enjeux pour la prise en charge de ce symptôme chez les tous petits (les enfants)?


Partie 1 : Généralités

Chapitre 1 : les erreurs de prise en charge en pédiatrie

Le circuit du médicament met en scène différents acteurs à savoir le prescripteur (médecin), le pharmacien/le préparateur en pharmacie et le patient lui-même.

Le médicament est un produit particulier par sa nature, par son mode de fabrication, de commercialisation, de prescription et d'administration. De ce fait, il est soumis à des règles précises, bien élaborées, ainsi mises en application par les pouvoirs publics. Ainsi le médicament est caractérisé par :

- La dénomination : le nom commercial, la dénomination commune internationale (DCI).
- La forme pharmaceutique ou la forme galénique
- La voie d'administration *:*

Tableau 1: Formes galéniques et voies d'administration.

Voies	Formes galéniques principales
Orale	Comprimés, gélules, sirops, solutions.
Parentérale	Solutions.
Rectale	Suppositoires.
Vaginale	Ovules, crèmes.
Ophtalmique	Collyres.
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non.
Percutanée	Pommades, systèmes transdermiques.

- La dose, la posologie
- Le conditionnement

Cependant dans l'usage quotidien de celui-ci, il existe des mésusages ou des erreurs d'utilisation communément appelées « iatrogénie médicamenteuse », ces erreurs existent à la fois au niveau des professionnels du métier qu'au niveau de la population (patients).

Dans plusieurs pays en développement, l'utilisation des médicaments est inefficace et inefficiente dans les établissements de santé. A rappeler que l'utilisation incorrecte des médicaments était l'un des principaux problèmes liés aux médicaments. À l'échelle mondiale,

plus de 50 % de tous les médicaments sont prescrits, distribués ou vendus de manière inappropriée. Les études montrent que l'iatrogénie médicamenteuse constitue la principale classe de problème en pédiatrie. Les erreurs peuvent être commises au niveau du traitement, du diagnostic, de la prévention et marginalement à d'autres niveaux. Au niveau du traitement, la plus grande partie des erreurs est constituée par les erreurs médicamenteuses [1-7]

I. Au niveau de la prescription :

La prescription médicale est un acte qui consiste à prescrire un traitement sur une ordonnance, après avoir effectué un diagnostic. La prescription peut concerner des médicaments, mais aussi des dispositifs médicaux, des examens biologiques ou radiologiques, des actes de kinésithérapie ou des cures thermales. Quel que soit son mode d'exercice, tout médecin jouit d'une liberté thérapeutique qui procède de son indépendance professionnelle. Un médecin est libre de prescrire hors autorisation de mise sur le marché (AMM) tant que ce dernier est prêt à assumer les conséquences éventuelles. Ainsi Dans la pratique courante, les cliniciens se basent plutôt sur leur expérience clinique de l'utilisation des médicaments et sur l'avis des spécialistes entendus dans le cadre des conférences ou sur l'avis des collègues, ce qui signifie que de nombreux médicaments sont donnés aux enfants en dehors des conditions de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire dans une indication, une posologie, une forme galénique ou à un âge différent de ceux de l'AMM. Selon une étude cette prescription hors AMM en pédiatrie concerne 94 % des médicaments prescrits en soins intensifs, 67 % à l'hôpital et 30 % de ceux prescrits en pratique de ville. L'absence d'AMM est due à une insuffisance d'évaluation des médicaments, d'autant plus marquée qu'elle s'adresse à des pathologies rares. Cette situation prive l'enfant d'éventuelles avancées thérapeutiques ou l'expose à des risques accrus, en particulier aux erreurs d'administration. D'après Kauffinan (1995), seulement 30% des médicaments ont fait l'objet d'essais convenables chez les nourrissons et les enfants et ont été reconnus acceptables pour être dotés d'un étiquetage autorisé en matière de règlementation d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Australie et du Japon [7-9].

A cela s’ajoutent Bien entendu, les erreurs habituelles associées à la prescription en général, qui s’observent aussi en pédiatrie : mauvaise communication (compréhension, illisibilité, déplacement d’une décimale, oubli d’information), connaissance insuffisante du médicament, confusion de médicaments, de patients ou de formes pharmaceutiques. Ainsi, la confusion entre le citrate (12,5 mg/ml) et le benzoate (250 mg/ml) à base de caféine a entraîné plusieurs intoxications graves par la caféine chez des nourrissons [10-12].

II. Au niveau de la dispensation (officine) :

Le pharmacien par définition est le spécialiste du médicament. Le monopole pharmaceutique désigne cette profession de santé comme le dispensateur légal de tous les médicaments. De ce monopole découle les obligations du pharmacien, en particulier en ce qui concerne la sécurité et la qualité des soins.

On entend par dispensation au sens de la présente loi, l'acte pharmaceutique qui consiste en [13, 14] :

- La délivrance d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique non médicamenteux associée à l'analyse de l'ordonnance ou de la commande les concernant;
- La mise à disposition du public des informations nécessaires au bon usage des médicaments et des produits pharmaceutiques ainsi que les actes liés aux conseils préventifs et à l'éducation pour la santé;
- Le conseil lié à l'utilisation d'un médicament dont la dispensation n'est pas légalement soumise à la nécessité de fournir une ordonnance médicale.

Au cours de ses études, le pharmacien apprend à détecter les interactions médicamenteuses, en particulier les contre-indications, ainsi que les effets indésirables des médicaments. Cependant, il existe d’autres erreurs liées à l’acte de dispensation qui ne sont pas enseignées.

Selon l'OMS l'erreur médicamenteuse est « *un événement évitable au cours duquel une dose de médicament reçue par le patient diffère de ce qui avait été prescrit* ». Nous pouvons caractériser l'erreur médicamenteuse par :

- La nature : latente, potentielle et avérée.
- Le type d'erreur : erreur de médicament, erreur de forme pharmaceutique, erreur de dosage, erreur d'omission, erreur de posologie ou concentration, erreur de voie d'administration, erreur de durée de traitement, erreur de moment d'administration, Médicaments détériorés ou périmés, erreur de patient.
- La gravité des conséquences cliniques.

Les causes de ces erreurs peuvent se situer à différente niveau du circuit du médicament à savoir :

- **Causes liées aux produits :** augmentation du nombre de noms de médicaments qui peut engendrer les conséquences suivantes :
  - **Confusion de nom,** ceci concerne les médicaments ayant des noms semblables comme les homonymes, les paronymes, les homophones.
  - **Confusion de conditionnement et/ou de formes :** par exemple Oramorph® existe en solution buvable uni-doses et sous forme de gouttes buvables ou encore Pariet® 10mg et Pariet® 20mg boites de 14 et 28 comprimés.
  - **Cas particulier des gammes ombrelles :** par exemple HUMEX® ou ACTIFED®, utilisent l'indication comme suffixe : « allergie », «toux», «rhume».
- **Causes liées aux médecins : rédaction de l'ordonnance**

Comme cela a été détaillé précédemment ces causes interviennent également au niveau de la dispensation puisqu'elles sont souvent à l'origine d'une mauvaise compréhension ou d'interprétation de l'ordonnance.

III. Au niveau de l'administration :

Les erreurs d'administration en pédiatrie sont nombreuses et les pharmaciens peuvent participer à leur prévention. Le faible nombre d'essais cliniques chez les enfants induit l'absence d'indication mais surtout de posologies pédiatriques validées. Le manque de présentations disponibles commercialement oblige le pharmacien à préparer des formes adaptées prêtes à l'emploi et les infirmières à transformer les formes adultes pour un usage chez les enfants, ce qui par sa nature empirique entraine très souvent des erreurs. L'erreur de facteur 10 est la plus fréquente en pédiatrie. Lorsqu'on calcule toujours en mg/kg ou en mg/m2, on finit par perdre la notion d'ordre de grandeur permettant de détecter facilement les erreurs. Chez un adulte, la prescription de dix comprimés par prise éveillera la curiosité, alors que l'administration de 10 ml au lieu d'1 ml chez l'enfant peut passer inaperçue, tout en ayant les mêmes, voire de plus graves conséquences cliniques, l'essentiel de ces erreurs concerne la voie IV (48 %) [14-16].

L'administration par voie intraveineuse pose des problèmes d'ordre technique : difficulté d'abord (chez le nourrisson en raison de son pannicule adipeux, chez le nouveau-né en raison du petit calibre des veines) ; très petits volumes à injecter (exposant aux erreurs de dilution) ; volumes peu adaptés au calibre des seringues, aux tubulures et aux formes galéniques destinées à l'adulte [16].

Certains accidents sont plus particuliers à certaines voies d'administration et à certaines classes d'âge. Ainsi, la plupart des formes solides (comprimés, gélules, capsules molles) sont interdites avant 6 ans en raison du risque de fausse route, au profit des formes liquides (suspension, solution, gouttes) ou en poudre. Les formes injectables destinées aux adultes exposent aux erreurs de dilution tandis que les petits volumes s'accompagnent de perte de produit dans le volume mort des dispositifs de perfusion. Les médicaments à inhaler sont administrés à l'aide d'une chambre d'inhalation préférée à un aérosol doseur qui n'est utilisable qu'après 8 ans. La voie rectale est pratiquement abandonnée. Enfin, la voie intramusculaire n'est qu'exceptionnellement utilisée, en particulier chez le nourrisson, car elle risque de blesser le nerf sciatique [16].

Des cas graves de surdosage ont été rapportés avec l'administration de paracétamol injectable pour perfusion. La solution commerciale étant à une concentration de 10 mg/ml, 22 cas ont été recensés à travers le monde d'erreur de dose (dix fois la dose prescrite). Un des enfants est décédé **[15].**

Des conséquences cliniques sévères sont également rapportées après application cutanée, favorisées par un mésusage (application d'une trop grande quantité sur une surface corporelle relativement importante, pansement occlusif, répétition abusive des applications) mais aussi par une posologie fixe quel que soit l'âge. Cela concerne les glucocorticoïdes (hypertension intracrânienne, ralentissement de la croissance, syndrome cushingoïde), les pansements alcoolisés (coma éthylique), les produits iodés (hypothyroïdie), la vaseline salicylée, le camphre, l'hexachlorophène, le mercure et la pommade Emla® (crises convulsives). La résorption par voie nasale ou oculaire peut entraîner une hypertension artérielle avec les vasoconstricteurs, une tachycardie et des convulsions avec les collyres atropiniques.

Aux difficultés de conservation et de manipulation s'ajoutent le faible niveau d'alphabétisation de certains parents pour la pratique des gestes que nécessite une administration adéquate.

Chapitre 2: les particularités physiologiques et pharmacocinétiques de l'enfant.

La première année de vie est associée à des changements majeurs dans les processus affectant l'absorption, la distribution, l'élimination ainsi que le transport (pompes d'influx ou d'efflux) et le Métabolisme ADE- TM. Cependant ce sont les modifications de la distribution et de l'élimination par rapport aux adultes qui ont les plus grandes répercussions sur la pharmacocinétique des médicaments en pédiatrie [17, 18].

Comparée à l'adulte, la résorption des médicaments chez le nouveau-né et le nourrisson est en général diminuée par voie orale, peu modifiée par voie rectale, réduite et aléatoire par voie intramusculaire et augmentée par voie cutanée, ainsi le facteur le plus important pouvant expliquer la résorption accrue est le rapport de la surface cutanée au poids du corps beaucoup plus élevé que chez l'adulte : à dose égale la biodisponibilité est 2,7 fois plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte [15, 19, 20].

La distribution des médicaments est fonction de la dimension des différents compartiments de l'organisme, de leur liaison aux protéines plasmatiques, du débit sanguin :

- La taille des compartiments hydriques et lipidiques influence la distribution des médicaments en fonction de leur plus ou moins grande hydrosolubilité ou liposolubilité. La taille relativement élevée des compartiments hydriques et adipeux chez l'enfant s'accompagne de volumes de distribution des médicaments plus élevés que chez l'adulte. En effet, l'eau totale de l'organisme représente 75 % du poids du corps du nouveau-né pour diminuer avec l'âge et atteindre vers 1 an la valeur de l'adulte (60 %). La graisse représente 15 % du poids du corps du nouveau-né, augmente jusqu'à 25 % vers 1 an, pour diminuer ensuite à 18 % vers 10 ans. Le volume de distribution (rapporté au poids) de certains médicaments est donc plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte expliquant la nécessité d'utilisation de doses de charge et/ou de doses unitaires (rapportées au poids) plus élevées que chez l'adulte.

- La liaison aux protéines est moindre surtout dans la première année de vie. Or, c'est la forme libre qui diffuse au site d'action, et est à l'origine des effets recherchés (comme des effets indésirables). La prescription de médicaments fortement liés expose chez le nouveau-né au risque d'ictère nucléaire par déplacement de la bilirubine liée à l'albumine (ceftriaxone, diazépam, salicylés à forte dose, sulfamides). À l'inverse, en cas d'hyperbilirubinémie, la concentration de phénytoïne libre est plus importante par compétition entre la bilirubine et la phénytoïne [19, 20].

Certaines voies métaboliques sont matures dès la naissance, d'autres sont plus importantes que chez l'adulte, certaines sont diminuées. La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes. L'immaturité des métabolismes réduit la clairance et l'élimination de certains médicaments (clonazépam, paracétamol, phénytoïne) donc l'allongement de la demi-vie. Plus tard, l'activité de certaines voies métaboliques accrues chez le nourrisson se traduit par une clairance plus élevée et une demi-vie plus courte que chez l'adulte, nécessitant d'augmenter la dose de médicament (diazépam) [19, 20].

Les CYP450 ne sont pas tous présents à la naissance. Le CYP3A7 diminue après la naissance, le CYP2D6 augmente rapidement après la naissance, les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 apparaissent dans le premier mois de vie, l'activité du CYP1A2 arrive entre 1 et 3 mois. Les CYP1A2, CYP2C9 et CYP3A4 dépassent la capacité de celles des adultes entre 6 à 12 mois de vie pour diminuer aux valeurs de l'adulte après la puberté. Pour les réactions de phase II, la sulfoconjugaison se développe in utero alors que la glucuroconjugaison est à 10 % des valeurs adultes à la naissance [15].

Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments. Les mécanismes d'excrétion rénale ne sont pas matures à la naissance. L'élimination par filtration glomérulaire atteint le niveau adulte au cours du premier mois de vie, la sécrétion tubulaire au cours du second mois de vie. L'élimination rénale du nouveau- né est réduite, même si la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire augmentent relativement rapidement pendant l'enfance [21].

La prise en charge d'un patient en insuffisance rénale est abordée avec une logique semblable à celle des adultes. Il est cependant nécessaire de toujours se rappeler des apports liquidiens normaux d'un enfant. Le calcul de la clairance de la créatinine diffère de celui de l'adule, et utilise la formule de Schwartz :

ClCr = [K × T]/ Cr

ClCr : Clairance de la créatinine en ml/min/1,73 m²

Cr : Créatininémie en µmol/L

T : Taille en cm

K = 29 pour le nouveau- né

K = 40 pour le nourrisson

K = 49 pour l'enfant (< 12 ans)

K = 62 pour les garçons (12- 21 ans)

K = 53 pour les filles (12-21 ans)

Cette formule surestime dans tous les cas le DFG du fait d'une sécrétion tubulaire de créatinine, en particulier chez les sujets insuffisants rénaux.

Les valeurs normales de débit de filtration glomérulaire selon l'âge sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 2: débit de filtration glomérulaire selon l'âge.

Âge	ml /min/1,73 m2
0 – 1,2 mois	52,0 ± 9,0 †
1,2 – 3,6 mois	61,7 ± 14,3 †
3,6 – 7,9 mois	71,7 ± 13,9 †
7,9 – 12 mois	82,6 ± 17,3 †
12 – 18 mois	91,5 ± 17,8 †
18 mois – 2 ans	94,5 ± 18,1 †
2 – 3 ans	104,4 ± 19,9 †
3 – 4 ans	111,2 ± 18,5 ‡
5 – 6 ans	114,1 ± 18,6 ‡
7 – 8 ans	111,3 ± 18,3 ‡
9 – 10 ans	110,0 ± 21,6 ‡
11 – 12 ans	116,4 ± 18,9 ‡
13 – 15 ans	117,2 ± 16,1 ‡

† Débit de filtration glomérulaire déterminée par la clairance à l'inuline ;

‡ Clairance de la créatinine marquée.

La filtration glomérulaire du nouveau- né de 11 ml/min/1,73 m2 est très inférieure à celle de l'adulte jeune. Elle augmente fortement les trois premières semaines puis plus lentement jusqu'à 12 à 24 mois. Cette augmentation rapide dans les premiers jours de vie est liée à l'augmentation de la pression artérielle moyenne à la baisse des résistances vasculaires rénales et à l'augmentation de la surface de filtration glomérulaire. L'immaturité rénale impose une adaptation étroite des médicaments éliminés par le rein chez le nouveau- né.

Chapitre 3 : les particularités de la prescription en pédiatrie

Certaines indications de médicaments, d'utilisation par ailleurs courante, peuvent être exclusivement pédiatriques (persistance du canal artériel, maladies des membranes hyalines…). Certaines maladies peuvent avoir une expression très différente chez l'enfant (méningite, hypertension artérielle…). Et enfin, certains effets indésirables sont particuliers à l'enfant (ralentissement de la croissance ou du développement psychomoteur, syndrome de Reye…). Il est très probable, même si cela est difficile à démontrer, qu'en fonction de leur maturation, la réponse des récepteurs aux médicaments varie au cours du développement. Ainsi nous pouvons classer les médicaments en trois groupes : les médicaments ayant une AMM pédiatrique dans au moins une indication, les médicaments clairement réservés à l'adulte et les médicaments dépourvus de mention particulière chez l'enfant. Cependant on estime que sur 500 préparations destinées à l'enfant, seules la moitié a des posologies pédiatriques. Parmi les nouvelles formes pharmaceutiques mises sur le marché, 73 % n'ont aucune recommandation de posologie ou de contre-indication chez l'enfant, laissant l'éventuel prescripteur dans l'embarras [10, 18, 19].

I. Les médicaments ayant une AMM pédiatrique dans au moins une indication :

La posologie et la forme galénique sont clairement adaptées à l'usage en pédiatrie. Ces médicaments doivent être choisis en priorité, mais ne dispensent pas de s'assurer que, pour l'enfant à traiter, le bénéfice est supérieur au risque. En effet, l'AMM signifie seulement que le médicament est efficace dans l'indication de cette AMM mais ne situe pas le médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques [10].

II. Les médicaments clairement réservés à l'adulte :

Ils sont donc utilisés hors AMM en pédiatrie puisqu'ils sont contre-indiqués pour l'enfant, même si cette contre-indication n'a pas la même force selon les cas. Par ailleurs, le motif de la contre-indication chez l'enfant n'est pas toujours clairement libellé dans la rubrique contre-indication du résumé des caractéristiques du produit (RCP) tel qu'on le trouve

dans le dictionnaire Vidal®. Cependant dans 80 % des cas, cette contre-indication ne repose pas sur un argumentaire scientifique. Les contraintes pour le prescripteur diffèrent selon la force de la contre-indication. Une **contre-indication fondée sur un risque réel** (contre-indication absolue) chez l'enfant, dû au principe actif, ne doit jamais être outrepassée. L'absence d'indication pédiatrique conduit souvent à une **contre-indication relative**, cela sous-entend une absence de preuve d'efficacité, et le prescripteur doit pouvoir justifier, en cas d'effet indésirable ou d'inefficacité, de l'intérêt attendu du médicament à partir de critères scientifiques [10].

Schématiquement les contraintes pour le prescripteur diffèrent selon la force de la contre-indication :

- **En l'absence de posologie pédiatrique** :

Le prescripteur est obligé d'opter pour la posologie admise par la communauté scientifique pédiatrique et exige une surveillance particulière de la tolérance.

- **En l'absence de dose pédiatrique** :

La dose initialement choisie est le plus souvent extrapolée à partir de la dose adulte (rapportée au poids ou à la surface corporelle), modulée par le niveau de maturation hépatique et rénale prévisible sur l'âge et les pathologies associées. En présence d'une insuffisance hépatique ou rénale, il est prudent de réduire les doses et de les adapter aux mesures des concentrations plasmatiques du médicament lorsque cela est possible, surtout si le médicament a un index thérapeutique étroit.

Chez le nouveau-né (naissance – 30 jours), les capacités d'élimination hépatique et rénale diminuées et le volume de distribution souvent augmenté expliquent **une dose unitaire proche de celle de l'adulte**, mais **un plus grand espacement des doses**. On évitera les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques qui exposent à l'ictère nucléaire.

Chez le nourrisson (1 mois–2 ans), le métabolisme accéléré et le volume de distribution plus grand rendent compte de **doses unitaires plus élevées** associées à **un intervalle de dose plus court** que chez l'adulte.

- **En l’absence de forme galénique** :

Les pharmaciens hospitaliers sont obligés de déconditionner des médicaments destinés à l’adulte afin de reconditionner des unités adaptées à l’enfant ce qui peut être source d’erreurs plus ou moins faciles à maîtriser. Les médicaments destinés à l’usage parentéral sont parfois utilisés par voie orale en raison d’une plus grande facilité de fractionnement par rapport aux formes solides qui sont contre-indiquées de façon absolue à la tranche d’âge <6 ans. Cette attitude est très aléatoire en l’absence d’étude de biodisponibilité après administration par voie orale des formes injectables ou au minimum de la connaissance de la stabilité de la solution en milieu acide (estomac) [12, 22].

III.Les médicaments dépourvus de mention particulière chez l’enfant :

Certains ont pourtant une indication pouvant correspondre à une pathologie pédiatrique. Si la posologie est exprimée en mg/kg, elle est adaptable à l’enfant surtout si la forme galénique est fractionnable, ce qui est le cas des formes liquides (injectables le plus souvent). Les mêmes principes que ceux évoqués ci-dessus doivent, bien sûr, être respectés. Si la posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement (sachet de poudre, gélule, comprimé non sécable, etc.), le médicament ne doit pas être utilisé chez l’enfant (au risque d’erreur de prescription s’ajoute un risque d’erreur matérielle de posologie) [10].

IV.Les excipients à effet notoire :

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d’emploi, ou entraîner des contre-indications, pour certaines catégories particulières de patients.

En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire lors de la substitution.

Tableau 3: Liste des excipients a effet notoire

Dénomination	Voie d'administration	Seuil	Information
Acide benzoïque et benzoates (E 210 à E 213)	Parentérale	Zéro	Peut accroître le risque **d'ictère chez le nouveau-né.**
Alcool benzylique	Parentérale	Expositions inférieures à 90 mg/kg/jour	**Contre-indiqué chez les prématurés et nouveau-nés à terme**. Contient x mg d'alcool benzylique par volume. Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques **chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.**
		90 mg/kg/jour	**Contre-indiqué chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, et également chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans**, en raison du risque de réactions toxiques fatales dû à l'exposition à l'alcool benzylique en quantité supérieure à x mg/volume.
Aspartam (E 951)	Orale	Zéro	**Contre-indiqué** en cas de phénylcétonurie.
Éthanol	Orale et parentérale	100 mg à 3 g par dose	Utilisation dangereuse chez les sujets alcooliques. **A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants** et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Lactose	Orale	Zéro	**Déconseillé** chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
		5 g	Contient x g de lactose (x/2 g de glucose et x/2 g de galactose) par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
Propylène glycol et esters	Topique	Zéro	Peut induire des irritations de la peau.
	Orale et parentérale	400 mg/kg chez les adultes 200 mg/kg chez les enfants	Peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.

Saccharose	Orale	Zéro	**Déconseillé** chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
		5 g	Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Contient x g de saccharose par unité de prise, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.
	Liquides oraux, pastilles, et comprimés à croquer	Zéro	Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Contient x g de saccharose par unité de prise dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Peut-être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).
Sorbitol (E 420)	Orale et parentérale	Zéro	Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose.
	Orale	10 g	Déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose. Peut provoquer des troubles digestifs légers (diarrhée). Valeur calorique 2,6 kcal/g de sorbitol.
Terpènes (eucalyptol, camphre, menthol) [15]			**-Convulsions chez l'enfant donc contre-indication chez les enfants de moins de 30 mois**. - Parfois présents dans certains produits cosmétiques

Chapitre 4: la pharmacovigilance & les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie.

La pharmacovigilance, ensemble des techniques d'**identification**, d'**évaluation** et de **prévention** du risque d'effet indésirable médicamenteux (EIM), suit une méthodologie similaire chez l'enfant et l'adulte. Un EIM « grave » est défini comme étant un effet mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Les principales données issues de la littérature témoignent d'une incidence variable des EIM en pédiatrie en fonction de l'âge, du pays, du mode de recueil (systématique ou par notification spontanée) et du type d'enfants étudiés (ambulatoire, hôpital) [23].

Au plan théorique, les effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants, ils sont régulièrement traités avec des médicaments non évalués et non autorisés en pédiatrie et dont la posologie est extrapolée des données adultes. Ainsi, on admet que dans l'union européenne 50 % environ des médicaments utilisés chez l'enfant n'ont été évalués que chez l'adulte et pas toujours pour la même maladie [8, 24].

Malgré un risque théorique accru, la tolérance des médicaments est meilleure chez les enfants généralement moins malades et moins consommateurs de médicaments que les adultes. Cependant la base de données gérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « vigibase » qui reçoit les notifications d'EIM de 97 centres de pharmacovigilance dans le monde est une bonne synthèse des données de la littérature. Après exclusion des vaccins, les enfants totalisent 7,7 % des 3 472 183 notifications réparties comme suit : 0,18 % avant 28 j, 1,1 % entre 1 mois et moins de 2 ans, 3,6 % entre 2 et 11 ans et 2,9 % entre 12 et 17 ans. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment associées aux EIM sont les anti-infectieux à visée systémique (33 % vs 15 % chez l'adulte), les médicaments du système nerveux central (28 % vs 25 %), **du système respiratoire (11 % vs 5 %)** et de dermatologie (12 % vs 7 %) [25].

Dans la base anglaise de pharmacovigilance, les EIM pédiatriques représentent, 14 % des données de la base, dont la majorité dans le cadre d'une vaccination.

Ainsi on notera que **Chez le nourrisson de 1 mois à 2 ans**, les médicaments le plus souvent en cause sont les pénicillines (éruption cutanée, prurit, œdème), les anti-H2 (irritabilité, erreurs d'administration), **les médicaments de la toux** (toxicité neurologique) et les surdosages en paracétamol [26].

Chapitre 5 : les contraintes éthiques et économiques des études chez l'enfant

On estime que plus de 50 % des médicaments prescrits en pédiatrie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation chez les enfants, qui s'explique par le fait qu'on dispose de moins de médicaments pour l'enfant que pour l'adulte, à cause du fait que les médicaments sont moins souvent développés chez l'enfant que chez l'adulte en raison des difficultés d'évaluation et d'un marché plus restreint, l'enfant étant en général en bonne santé. Cette absence d'évaluation concerne surtout des pathologies peu fréquentes chez l'enfant (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, etc.), alors que le choix entre médicaments évalués est large pour les pathologies fréquentes (antibiotiques des infections ORL, antihistaminiques, vaccins). Les difficultés spécifiques des essais en pédiatrie sont d'ordre technique, liées au caractère invasif des prélèvements (volume de sang, abord veineux), au peu d'outils d'évaluation, au recrutement difficile (rareté de certaines pathologies) et aux difficultés galéniques [27].

La relation coût-rentabilité, souvent faible en pédiatrie eu égard au marché potentiel, justifie le recours fréquent mais limitant aux financements publics. Les difficultés éthiques sont probablement les difficultés les plus spécifiques à la pédiatrie, en particulier la demande de consentement, lequel doit être obtenu des deux parents (et de l'enfant à partir de sept à neuf ans). **Les difficultés d'évaluation sont maximales en néonatologie** [28].

Cependant l'évaluation des médicaments en pédiatrie est indispensable en raison des particularités pharmacologiques qui caractérisent l'enfant tout au long de son développement et rendent peu fiable l'extrapolation aux enfants des données de l'adulte.

L'évaluation des médicaments en pédiatrie doit prendre en compte la maturation permanente au cours de l'enfance ce qui aura pour conséquence la nécessité de faire l'évaluation dans les diffèrent classe d'âge.

L'urgence de la situation a donné naissance au niveau européen, des règlementations afin de faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique (AMM, mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments sans AMM chez l'enfant).

Partie 2 :
L a toux en pédiatrie

D’une manière spécifique, Chez l’enfant, la **toux aiguë** est l’un des motifs de consultation les plus fréquents, notamment en-dessous de 6 ans. La prévalence de la **toux chronique** est estimée entre 15 et 25 %, et augmente avec l’âge (17,5 % à 1 an, 25 % à 4 ans et jusqu’à 30 % à 7 ans). Chez le nourrisson de moins d’1 an, les causes les plus fréquentes sont la **bronchiolite**, la **mucoviscidose**, le **RGO** et le **tabagisme passif**. Entre 1 et 6 ans, les **infections ORL et/ou bronchiques** sont majoritairement représentées, tout comme **les allergies respiratoires**, **l’asthme et les corps étrangers respiratoires**. Après l’âge de 6 ans, la **dilatation des bronches et le dysfonctionnement laryngé** épisodique se surajoutent à **l’allergie respiratoire** consécutive à une pollution domestique ou extérieure. Les **toux iatrogènes** sont moins courantes. Enfin, chez l’adolescent, la **toux psychogène** est fortement représentée. Elle correspond à une toux sèche à type d’aboiement, sans signe de gravité [29, 30].

Chapitre 1 : généralités

I. Définition :

La toux est un **phénomène réflexe normal** dû à l’activation de récepteurs sensitifs du larynx et des voies respiratoires inférieures, adressant des informations au système nerveux central. C’est un mécanisme qui participe à la défense de l’hôte particulièrement afin de protéger les voies respiratoires inférieures de l’intrusion de substances potentiellement délétères et de micro-organismes infectieux. La toux reste aussi le symptôme-clef d’un large éventail de maladies des voies respiratoires [31, 32].

Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux agressions respiratoires exogènes : infections et polluants atmosphériques dont principalement le tabac.

Le petit diamètre de la trachée et des bronches, la faiblesse des muscles intercostaux et du diaphragme, et l’immaturité du réflexe de toux chez le jeune nourrisson, peuvent être des facteurs contribuant à rendre sa toux moins efficace, favorisant l’accumulation éventuelle de mucus dans les voies aériennes et en conséquence le risque d’encombrement bronchique. Il est important de préserver les réflexes et efforts de toux du nourrisson.

Les jeunes enfants en bonne santé font en général 7 à 10 épisodes d'infection des voies aériennes supérieures qui peuvent provoquer une toux dans une année [33].

Pour la majorité des enfants, la toux va s'amender en 10 à 14 jours maximum, avec diminution progressive du nombre d'accès de toux de jour en jour. Chez certains d'entre eux, elle pourra mettre 3 semaines à régresser sans que cela signe l'existence d'une complication. Environ un quart des enfants ayant présenté une infection des voies aériennes supérieures tousse encore après 2 semaines d'évolution [34, 35].

II. Physiopathologie de la toux :

Expérimentalement, la toux involontaire ne semble être initiée qu'à partir des structures innervées par **le nerf vague et ses branches**. Ce sont principalement les **larynx** et **l'arbre trachéobronchique proximal**, mais ils comprennent également la **partie inférieure de l'oropharynx et la bronches** plus petites, ainsi que la **membrane tympanique et le méat auditif externe**. L'irritation de tous ces sites peut causer de la toux. **La seule exception** claire à la toux à médiation vagale est **celle qui est provoquée volontairement**; de tous les mécanismes de défense très complexes, la toux est la seule que nous pouvons imiter volontairement et avec précision. Nous pouvons également l'inhiber volontairement. La plupart des patients peuvent supprimer leur toux pendant 5 à 20 minutes s'ils essayent fort [32, 36-38].

La toux spontanée peut être initiée par une grande variété des changements inflammatoires ou mécaniques dans les voies respiratoires et par inhalation d'un grand nombre d'irritants chimiques et mécaniques. **Des changements rapides et importants du volume pulmonaire peuvent provoquer une toux, de même que des effets psychologiques tels que le rire**. La très grande variété de stimuli qui peuvent déclencher la toux pointe vers un large éventail de propriétés des récepteurs sensoriels qui sont le point de départ du réflexe de la toux [32, 38, 39].

III.Mécanismes de la toux :

Le réflexe de la toux est mis en jeu par la stimulation mécanique ou chimique de zones réflexogènes (ou récepteurs) des voies aériennes, trois phases caractéristiques suivent ce phénomène :

III-1. Phase inspiratoire :

La phase inspiratoire de la toux consiste en une inspiration profonde à travers une glotte largement ouverte. Le volume inhalé varie considérablement, d'une **capacité vitale faible à presque complète**. L'inspiration peut attirer du matériel dans les poumons; cependant, le grand volume pulmonaire fournit une meilleure efficacité mécanique pour les muscles expiratoires de la toux parce qu'ils sont étirés, leur réflexe d'étirement est activé, et il y a un plus fort recul élastique du poumon pour aider l'expiration. De plus, l'inspiration profonde ouvre les voies respiratoires en préparation de leur clairance pendant la phase expiratoire [40].

III-2. La phase de compression :

Dans **la phase de compression de la toux**, qui dure environ 200 ms, la glotte se ferme alors que les muscles expiratoires se contractent, et les pressions intra-pleurale et intra-alvéolaire s'élèvent rapidement à une gamme de valeurs pouvant varier de 40 à 400 cm H_2O, qui peuvent être utilisé comme indice de l'intensité de la toux [40, 41].

III-3. Phase expulsive :

La phase expulsive suit l'ouverture active et rapide de la glotte avec une expulsion d'air à une vitesse initiale de 6 à 12 l/s, la vitesse de l'air expiré atteint alors 250 m/s soit proche de la vitesse du son. **Le débit expiratoire** dépend à la fois de l'air sortant des voies respiratoires centrales lors de l'effondrement dynamique dû à la pression intra-thoracique élevée et de l'effet de haute pression alvéolaire, augmenté pendant la phase compressive et maintenu à un niveau élevé par la contraction des muscles expiratoires. **La phase expulsive de la toux peut être longue**, avec un grand volume respiratoire expiratoire, ou elle **peut être interrompue par des fermetures glottiques** en une **série d'efforts expiratoires courts,**

chacun ayant une phase de compression et une phase expulsive. Ce qui détermine le schéma de la toux n'a pas été établi mais peut dépendre du site anatomique d'origine de la toux, des différents types de récepteurs nerveux activés et de la force de leur activation.

L'efficacité de la toux dépend de plusieurs facteurs, notamment la vitesse instantanée de l'air expiré, l'importance de l'inspiration préalable, la puissance des muscles respiratoires à la phase initiale d'expiration, la composition du mucus : épaisseur, viscosité, élasticité, présence d'un agent tensioactif [42].

La compression dynamique des voies respiratoires en aval du point de pression égale augmente la vitesse, l'énergie cinétique et la turbulence de l'air passant à travers les voies respiratoires proximales. Ainsi, la capacité de nettoyage de la toux est améliorée. Si la toux consiste en une série d'efforts expiratoires, avec un volume pulmonaire décroissant à chaque effort, on prévoit que la compression dynamique se déplacera dans les bronches plus périphériques, qui seront progressivement débarrassées du matériel intra-luminal. **Cependant, à l'heure actuelle, cette description est en grande partie théorique et doit être établie expérimentalement.** Alors que le **transport mucociliaire est la principale méthode d'élimination** de la lumière des voies respiratoires chez des sujets sains, la **toux est un important mécanisme de réserve**, en particulier chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire. Dans de nombreuses maladies pulmonaires, la clairance muco-ciliaire est entravée et la toux est nécessaire pour éliminer la quantité accrue de sécrétions et de débris. Les sujets sains ont un taux de clairance mucociliaire deux fois supérieur à celui des bronchites chroniques, mais lorsque la toux est autorisée ou encouragée, les patients augmentent leur clairance de **20%**, alors que les sujets sains n'augmentent leur clairance que de **2,5%**. Comme on pouvait s'y attendre, toutes les études indiquent que la toux est efficace pour provoquer (augmenter) la clairance en cas d'hypersécrétion de mucus [43].

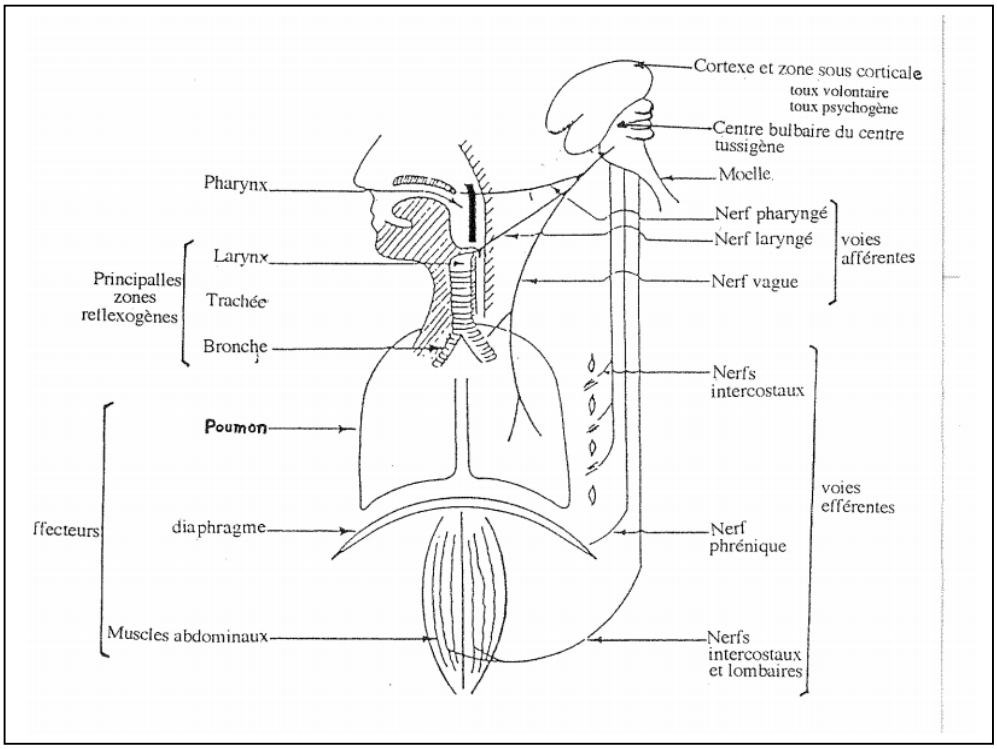


Figure 1: Représentation schématique de l'arc réflexe de la toux.

III-4. Les zones réflexogènes :

Elles sont, selon les auteurs, ou très étendues, ou très restreintes, de toute façon assez variables. Les sites les plus sensibles pour initier la toux sont **le larynx** et **l'arbre trachéo-bronchique**, en particulier **le carina et les points de ramification bronchique** [32, 38, 39, 44].

Les autres zones réflexogènes sont : la muqueuse pituitaire, la paroi pharyngée, aussi que certains territoires extra respiratoires : conduit auditif externe, œsophage, plèvre, péricarde, artères pulmonaires, quelques organes abdomino-pelviens. En effet, au moins **deux types de sous-types de nerfs sensitifs des voies respiratoires** pour initier une toux ont été décrits et ceux-ci répondent chacun à une gamme de stimuli différents. Cependant, en gros, ces sous-types sensoriels peuvent être classés soit comme **nocicepteurs**, qui détectent une gamme **d'irritants chimiques nocifs**, mais sont relativement insensibles aux stimuli mécaniques, ou **mécanorécepteurs**, qui ont certaines **propriétés chimio-sensorielles (limitées)** mais sont **extrêmement sensibles aux ponctuations** (toucher) des stimuli mécaniques [45].

L'importance des zones réflexogènes varie avec l'âge. Chez le nouveau-né, c'est la **muqueuse nasale** qui est le plus souvent à l'origine de la toux. Chez le nourrisson, c'est la **région sous-glottique** qui se montre surtout sensible, alors que chez l'adulte, c'est la **zone pharyngo-laryngée**[46].

Pour toutes ces zones, la sensibilité diminue avec l'âge. Elle varie également d'un individu à l'autre. Les remaniements pathologiques font apparaitre de leur part de nouveaux foyers d'incitation tussigène.

III-5. Les voies afférentes :

La sensibilité de la majeure partie de l'arbre aérien emprunte comme voie essentielle, le pneumogastrique et ses branches pharyngées laryngées et trachéales.

Accessoirement, le trijumeau assure la sensibilité de la muqueuse pituitaire et le glosso-pharyngien celle de la langue et d'une partie du pharynx [47] (figure 1).

III-6. Le centre :

Le centre est situé dans le bulbe, dans le plancher du quatrième ventricule à proximité du centre du vomissement et du centre respiratoire. Il est entouré, en avant par le noyau ambigu, en arrière par le faisceau solitaire et le noyau sensitif dorsal du vague.

Il est en connexion, d'une part avec les voies afférentes des zones réflexogènes et d'autre part avec les voies centrifuges. Des connexions le relient au cortex cérébral ce qui explique le mécanisme de la toux volontaire, l'inhibition volontaire de la toux mais aussi celui de la toux psychogène.

Bien que différents, les centres respiratoires et les centres de la toux restent proches et en étroite relation. L'intoxication de l'un entraine bien souvent l'intoxication de l'autre.

C'est là, une notion capitale en ce qui concerne les antitussifs agissant au niveau des centres, car leur utilisation chez certains malades (ex : emphysémateux) risque d'induire une dépression respiratoire qui peut être grave (figure 1).

III-7. Les voies efférentes et les effecteurs de la toux :

La voie efférente passe par la moelle et les nerfs rachidiens, phrénique en particulier. Ces nerfs en association avec d'autres nerfs accessoires commandent le déroulement harmonieux et synergique, à tous les étages de la voie aérienne, des phénomènes musculaires complexes qui aboutissent à la secousse de la toux.

Les centres de la toux sont aussi en relation avec des fibres sympathiques et parasympathiques intervenant sur la broncho-motricité et la bronchoconstriction.

La voie efférente reste en raison de sa complexité, difficilement accessible en pratique à une thérapeutique antitussive, sous risque de perturber la commande respiratoire.

Les effecteurs de la toux sont constitués par une musculature complexe représentée par le diaphragme, les muscles intercostaux et les muscles spinaux et abdominaux.

Chapitre 2 : les démarches diagnostiques

I. Caractérisation de la toux :

L'interrogatoire est le temps essentiel de l'examen, il cherche à faire préciser [48] :

- les antécédents personnels (prématurité, pathologie respiratoire néonatale, bronchiolite, asthme, allergies) et familiaux (asthme, terrain atopique) ;

- le mode de vie et l'environnement : tabagisme passif, habitat, animaux ;

- la date et les circonstances d'apparition de la toux : aiguë (inopinée ou après une infection) ou chronique ;

- l'existence d'un horaire préférentiel dans la journée ;

- les facteurs déclenchants : effort, changements de position, allergènes, déglutition, saison ; - le type de la toux : productive (type d'expectoration ?) ou sèche ;

- les signes d'accompagnement : fièvre, dyspnée, douleur thoracique, vomissements, syncope ;

- les traitements antérieurs et leur efficacité.

II. Examen clinique :

- En particulier [48]:

  – état général : croissance staturopondérale, signes de malabsorption ;

  – examen ORL : obstruction nasale, rhinorrhée, hypertrophie amygdalienne ;

  – examen pulmonaire : signes de lutte respiratoires, déformation thoracique, anomalies à l'auscultation pulmonaire (ronchis, sibilants, crépitants) ;

  – hippocratisme digital.

- Bien que rares, il faut également toujours rechercher, en cas de toux tenace, de possibles complications : pneumothorax ou pneumomédiastin.

III.Recherche des causes :

Les causes sont multiples et diverses en fonction des caractéristiques de la toux et de l'âge de l'enfant [48].

Toux aiguë :

Les infections virales ou bactériennes constituent de loin la cause la plus fréquente, pouvant toucher l'arbre respiratoire à n'importe quel niveau : rhinite, rhinopharyngite, laryngite, trachéite, bronchite, bronchiolite, pneumopathie ; avant 1 an, on évoquera notamment Chlamydia trachomatis.

Toux chronique

Une toux est dite chronique si elle dure plus de 6 semaines.

1. Pathologies respiratoires

- Asthme et allergies respiratoires

  – la toux peut persister entre les crises ou être le signe principal de la maladie ;

  – irritative en quinte à prédominance nocturne ;

  – exacerbée par l'effort ;

  – sibilants à l'auscultation en période de crise ;

  – bonne réponse aux bronchodilatateurs et aux corticoïdes.

- Corps étranger:

  – début brutal sans facteur infectieux ;

  – possible wheezing ;

  – par la suite, possibilité d'atélectasies et de pneumopathies à répétition.

Infections bactériennes, en particulier la coqueluche : quintes avec reprise inspiratoire bruyante caractéristique (chant du coq), émétisante, prédominant la nuit, pouvant entraîner des apnées et syncopes **chez le nourrisson**.

Tuberculose : toux accompagnée d'une expectoration pouvant être sanglante, d'une altération de l'état général et d'une fébricule nocturne avec sueurs.

- Mucoviscidose:

– **chez le nourrisson** après 3 mois, on peut observer une toux chronique parfois coqueluchoïde associée à des troubles digestifs, parfois des épisodes de bronchopneumopathie aiguë dyspnéisante et une distension thoracique ;

– chez les plus grands, elle entre dans le cadre d'une bronchopneumopathie chronique obstructive suppurative, avec diarrhée chronique et hypotrophie staturopondérale.

- Dilatation des bronches.

- Malformations bronchopulmonaires : bronchectasies, kystes bronchogéniques, fistules œsotrachéales.

2. Pathologies digestives :

- Reflux gastro-œsophagien :

– toux prédominant la nuit et en décubitus;

– secondaire à des microaspirations du contenu gastrique acide;

– les autres signes de reflux tels que le pyrosis ou les régurgitations ne sont pas systématiques.

- Troubles de la déglutition.

- Séquelles d'atrésie œsophagienne.

- Fistule œsotrachéale.

3. Pathologies ORL

- Hypertrophie adénoïdienne.

- Sinusites maxillaires chroniques.

4. Pathologies médiastinales

- Compression laryngotrachéale.

- Tumeur du médiastin.

- Anomalie des arcs aortiques.

5. Environnement : tabagisme passif

Concerne les enfants vivant au contact de parents fumeurs. On estime que l'inhalation passive de fumée de tabac est responsable d'une augmentation importante de la morbidité en ce qui concerne la sphère ORL (otites, angines) et les voies aériennes basses (bronchiolites, pneumopathies, asthme).

IV. Examens complémentaires :

Ils ont leur place essentiellement dans l'exploration des toux chroniques [48].

- En première intention:

– examen ORL spécialisé : recherche d'une hypertrophie adénoïdienne, d'une sinusite;

– radiographie de thorax en inspiration (cliché en expiration associé si suspicion d'un corps étranger pour rechercher un trapping);

– numération-formule sanguine : recherche d'une anémie (facteur favorisant de **l'asthme du nourrisson**), d'une hyperéosinophilie (à la recherche d'une hypersensibilité).

- On peut compléter les explorations au cas par cas par:

– CRP en contexte infectieux ;

– tests allergologiques, IgE totales ;

– explorations fonctionnelles respiratoires ;

– test de la sueur pour éliminer une mucoviscidose ;

– pH-métrie à la recherche d'un reflux ;

– endoscopie bronchique en milieu spécialisé ;

– dosage des immunoglobulines si contexte de déficit immunitaire possible.

Chapitre 3 : la classification de la toux

Pour classer la toux en différentes catégories, nous allons faire appel aux quatre caractères principaux suivants : caractère aigue ou chronique, le caractère productif ou non.

I. Les toux grasses :

I-1. Les toux grasses et aigues :

Ces toux sont souvent, secondaires à une **surinfection bactérienne**, à une **infection virale** bronchique ou pulmonaire. Après l'épisode de toux sèche, on note l'apparition de l'expectoration qui est muqueuse, séreuse ou purulente (toux évolutive).

Certaines infections primitives comme les **pneumonies**, peuvent aussi se manifester par une toux et une expectoration.

Des expectorations « pelées » accompagnent souvent la toux de la **bronchite allergique** mais aussi peuvent marquer la **fin d'une crise d'asthme**.

L'œdème pulmonaire surtout en cas de cardiopathie connue, provoque une toux avec des expectorations mousseuses.

Enfin le **reflux gastro-œsophagien** et la fausse route alimentaire peuvent ramener des expectorations souillées de débris alimentaires [49-51].

I-2. Les toux grasses et chroniques :

Définie comme étant une toux qui dure plus de 6 semaines et accompagnée d'une sécrétion de mucus. La plus fréquente est **la bronchite chronique** définie par la présence de toux et d'expectoration plus de trois mois par an ; deux année consécutives.[52]

Typiquement, c'est un fumeur qui tousse le matin au réveil, toux bien grasse qui ramène des expectorations séreuses ou muqueuses. La toux est soulagée par l'émission de crachats et persistera avec une moindre intensité pendant la journée. Elle est d'apparition progressive insidieuse, le patient ne s'en rendant pas compte. Les surinfections bactériennes bronchiques se traduiront par une augmentation de l'expectoration qui devient purulente.

La toux de la dilatation des bronches est plus rare mais caractéristique, le malade a des antécédents d'infections bronchiques et pulmonaires à répétition depuis l'enfance, il tousse et crache tous les jours sans que le début exact de ces symptômes puisse être mis en évidence, l'expectoration est abondante et matinale.

Enfin l'asthme vieilli, plus ou moins permanent, entraine une toux avec expectoration quotidienne.

I-3. Les expectorations :

a. Rappel physiologique de la muqueuse Trachéo-bronchique :

A l'état normal, cette muqueuse est constituée par un épithélium cilié pseudostratifié recouvrant une sous muqueuse dont il est séparé par une membrane basale. (Figure 3)[53]

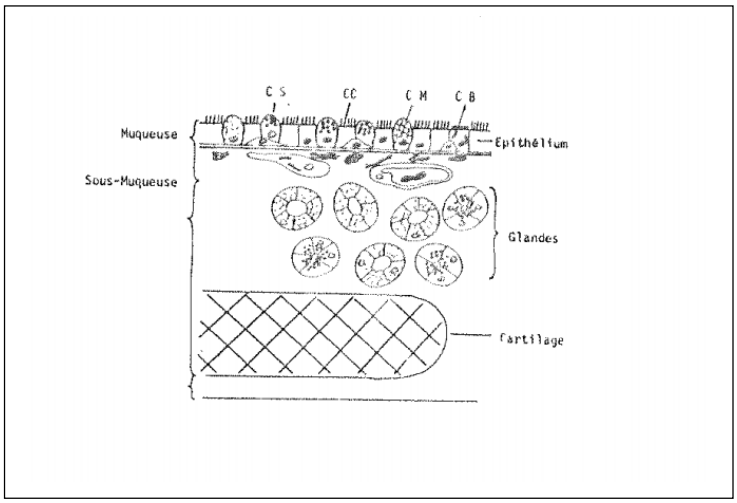


Figure 2: Représentation schématique de la paroi bronchique

CB : Cellule en brosse ; CC : cellule ciliée ;

CM : cellule muqueuse ; CS : cellule séreuse

(D'après Jeffery et Fred, 1977). [53]

*des cellules ciliées qui sont les plus nombreuses et dont les anomalies génétiques ou acquises de leur structure ciliaire sont responsables d'un déficit de l'épuration mucociliaire,

*des cellules muqueuses ou calciformes, beaucoup moins nombreuses que les précédentes et qui sont d'autant plus rares que l'on s'éloigne de la trachée.

*des cellules séreuses, lieu de synthèse des protéines sécrétoires, tel le lysozyme et la pièce sécrétoires des Ig A,

*des cellules en brosse, beaucoup plus rares, elles auraient un rôle dans la régulation liquidienne au niveau de la phase fluide préciliaire.

-la sous muqueuse renferme des éléments essentiels à la formation des liquides bronchiques : les glandes séro-muqueuses, les capillaires, les ilôts lymphocytaires….. Etc.

Les glandes trachéo-bronchiques secrètent des glycoproteines neutres et acides collectées dans un canal dont la portion terminale s'ouvre au niveau de la muqueuse. Ces **glandes sous muqueuses** sont l'origine principale des sécrétions bronchiques. Elles sont innervées par des afférences parasympathiques.

b. Les mucus bronchiques : composition-régulation-transport.

Les liquides bronchiques constituent à l'état normal un milieu complexe, hétérogène, qui ne peut être étudié chez le sujet sain. La majorité des études porte sur l'expectoration qui représente un mélange en proportion variable de sécrétion, de transsudats et d'exsudats sériques, d'éléments alvéolaires, d'éléments cellulaires et bactériens et surtout de salive.

b-1. Composition normale :

-l'**eau** représente **95%** des **liquides bronchiques**. Elle est d'origine surtout vasculaire (transsudation capillaire), sous forme d'eau libre elle baigne des **macromolécules protéiques** et **des électrolytes**.

L'hydratation du mucus serait contrôlée directement par un mouvement actif d'eau et des électrolytes à travers l'épithélium selon un principe similaire au principe de l'équilibre de DONNAN.

-les mucus représentent **60 à 70 %** des **composants solides** des liquides bronchiques. Elles sont classées en fonction du **degré d'acidité** de la chaine glycane, en **fucomucines** (neutres) et en **sialomucines** et **sulfomucines** (acides). Ces mucines participent à la formation

du gradient osmotique transépithélial. Les sialomucines ont un rôle important dans la structuration du mucus et dans la protection vis-à-vis des bactéries et des virus.

- **D'autres protéines** entrent dans la composition de ces liquides.

Certaines sont **secrétées localement** :

- Ig A
- Lysozyme
- Transferrine
- Inhibiteur bronchique des protéases.

D'autres sont **d'origine sérique** :

- Sérum albumine
- Alpha-2 macroglobuline
- Alpha antitrypsine

-les lipides proviennent surtout du pneumocyte de type II, leur rôle est encore mal connu.

A l'état normal, les mucines sont des **sialomucines**, l'interaction de ces mucines avec des protéines telles que les **Ig A sécrétoires**, le **lysozyme et les phospholipides** contribue à la formation des complexes responsables de la structure fibrillaire du mucus [53, 54].

b-2. Régulation :

Le contrôle des sécrétions est mal connu. Les glandes trachéo-bronchiques ont une innervation sympathique et parasympathique sécréto-moteur. La stimulation du **vague** favorise la sécrétion du mucus.

En dehors du contrôle nerveux, de nombreuses substances modifient les sécrétions bronchiques, notamment les **médiateurs comme l'histamine** qui favorisent les sécrétions du mucus. **L'irritation locale mécanique ou chimique** augmente également les sécrétions par l'intermédiaire de l'innervation autonome [53, 54].

b-3. Le transport :

Le transport du mucus à la surface de l'épithélium est assuré par les **cellules ciliées**. Les sécrétions bronchiques recouvrent l'épithélium sous forme d'un film dans lequel on distingue deux phases [53, 54] :

-La phase sol aqueuse, fluide, dans laquelle les cils effectuent de manière aisée leurs battements harmonieux coordonnés dans la même direction.

-la phase gel muqueuse, viscoélastique, très structurée, qui forme un tapis en mouvement à la surface de la phase sol propulsée par l'extrémité supérieure des cils.

L'efficacité de ce transport dépend à la fois de la bonne qualité du **mouvement ciliaire** et des **propriétés rhéologiques du mucus**, elles-mêmes conditionnées par sa composition biochimique.

c. Propriétés rhéologiques du mucus bronchique :

Le mucus est un gel qui a, à la fois, les propretés d'un liquide (viscosité) et d'un solide (élasticité). La **viscosité** est la résistance d'un fluide à l'écoulement. Celle des sécrétions bronchiques est de type **non newtonien**, c'est-à-dire qu'elle varie en fonction des contraintes qui leurs sont appliquées par exemples lors de la toux. L'**élasticité** est la propriété que possèdent certains corps de reprendre leur forme et leur longueur initiale quand on cesse d'exercer la force qui les déformait. La **filance** est la capacité du mucus à former de longs filaments sous l'effet d'une traction.

La relation étroite entre **l'efficacité du transport** mucociliaire et les caractéristiques rhéologiques du mucus a été démontrée par l'étude de la vitesse de déplacement du mucus sur la muqueuse ciliée du palais de grenouille, et par des méthodes de marquage isotonique des sécrétions bronchiques. Ainsi la clairance mucociliaire optimale se situe dans une zone de viscosité entre 50 et 180 poises et une zone d'élasticité entre 4 et 14 dynes/cm^2. D'autre part, une filance élevée, supérieure à 40mn est également favorable [53-55].

Ces propriétés rhéologiques dépendent de la concentration du mucus en sialomucines, Ig A sécrétoires et lysozyme. Elles dépendent aussi des mouvements de l'eau à travers l'épithélium de surface. (Figure 3)

Ainsi l'analyse biochimique du mucus bronchique, l'étude de ces propriétés rhéologiques et les mesures de clairance mucociliaire permettent d'étudier avec plus de précision, depuis quelques années, ses variations pathologiques et l'action des mucomodificateurs.

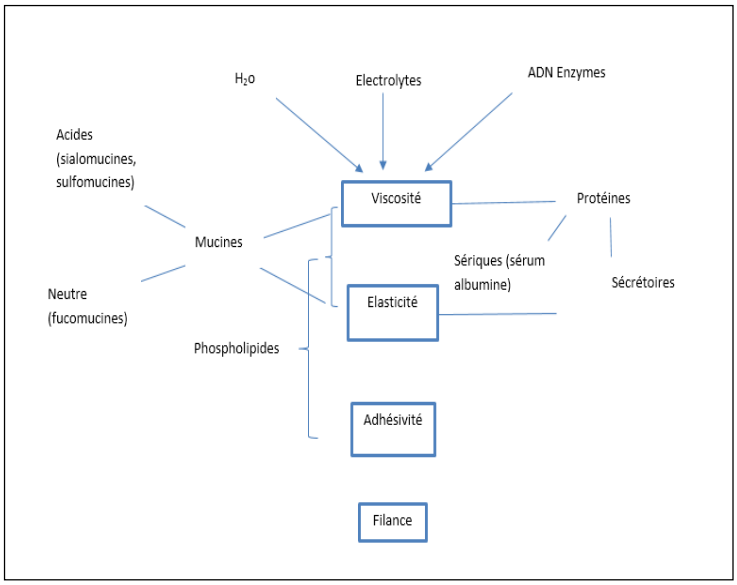


Figure 3: Principaux composants biochimiques responsables des propriétés rhéologiques des sécrétions bronchiques.

(Les composants biochimiques responsables des propriétés de filance n'ont pas été étudiés jusqu'à présent).

d. Modifications pathologiques des liquides bronchiques :

-les **infections bronchiques** provoquent dans un premier temps une stimulation de la sécrétion. Leur répétition entraine une réduction progressive des capacités sécrétoires, dans la bronchite chronique [53, 56, 57].

-Au cours de la **crise d'asthme**, apparait une expectoration très visqueuse et adhérente, riche en mucines neutres et Ig A sécrétoires.

-lors des **bronchectasies**, les sécrétions sont plutôt riches en protéines d'origine sériques et en ADN (sécrétions séreuses).

-Au cours de la **mucoviscidose** en période de surinfection la viscosité des sécrétions est très augmentée. Cette hyperviscosité est liée à une augmentation d'ADN et des protéines d'origine sérique.

II. Les toux sèches :

II-1. Les toux sèches et aigues :

Elles ne sont pas toujours de diagnostic facile, car les petits enfants et les femmes ne crachent que rarement.

La toux sèche est très bien représentée par la toux initiale de la **bronchite aigue** : typiquement elle fait suite à une atteinte (infectieuse ou virale) des voies aériennes supérieures (nez-gorge-rhume-angine). C'est une toux non productive, quinteuse, souvent douloureuse avec sensation de brûlure thoracique. Elle ne soulage pas le malade, parasite le sommeil, l'épuise. Elle est prolongée, tenace et persiste souvent longtemps après l'épisode infectieux causal.

Cette toux peut être également rencontrée dans les **broncho-pneumonies** (virales ou non) par exemple la **coqueluche** où la toux quinteuse est si caractéristique.

Parmi les causes de la toux sèche, la bronchite aigue si elle est basale elle est loin de représenter toutes les étiologies.

Les **toux d'origines ORL** sont assez fréquentes, la plus typique étant celle qui, chez l'enfant accompagne le rhume. A côté de cette cause ordinaire, il faut citer aussi, les **laryngites** qui s'accompagnent d'une toux rauque, les **pharyngites** et surtout chez les **fumeurs**, le **cancer du larynx**. Dans ce cas particulier, la présence d'une voix bitonale prend toute sa valeur.

D’autres toux sèches ne sont pas accompagnées de signes O.R.L. Outre la bronchite aigue on retient :

- **L’œdème pulmonaire** caractérisé par une toux qui survient préférentiellement à l’effort.
- L’**asthme** qui se manifeste par une toux aigue sèche à l’effort par temps froid et sec.
- Les **fausses routes alimentaires**, les **pleurésies** et enfin **l’embolie pulmonaire**.

II-2. Les toux sèches et chroniques :

La plus redoutable est la toux du cancer trachéo-bronchique pulmonaire mais aussi O.R.L ou médiastinal. C’est en général une toux banale qui se modifie devenant quinteuse, tenace, rebelle au traitement.

Toute modification de la toux chez un fumeur doit attirer l’attention vers un cancer bronchique et amener à consulter.

Dans cette catégorie de toux on distingue aussi : les **toux psychogènes ou nerveuses** favorisées par les émotions, le **stress** et l’**anxiété**, la **toux de l’œdème pulmonaire** surtout en cas de cardiopathie, la toux de **certaines bronchopathies chroniques environnementales**, enfin la prise des **médicaments tussigènes** potentielles (inhibiteurs de l’enzyme de conversion) peuvent provoquer des toux dites médicamenteuses.

Chapitre 4 : la classification des antitussifs

I. La classification des médicaments mucomodificateurs :

Définis comme « des substances capables de faciliter la mobilisation des sécrétions de l'arbre trachéobronchique chez des malades présentant un encombrement des voies respiratoires »[58]. Un grand nombre de produits semblent capable d'exercer une action sur le mucus bronchique notamment, on rappellera cependant que l'état d'hydratation du sujet est le premier facteur capable de modifier la sécrétion. On recommande ainsi aux sujets encombrés de boire et lutter contre la fièvre, et le médecin s'abstiendra de l'utilisation des diurétiques rapides (type furosémide) qui assèchent littéralement les bronches. Le tableau suivant illustre l'ensemble des mucomodificateurs :

Tableau 4: Les mucomodificateurs [59]

Les mucomodificateurs			
Agent actif sur la phase sol (Réhydratant- Secretants)	Anti-inflammatoires	Agents modifiant la phase gel	
-Eau, -Solutions salines, -Ipéca, -Gaïacol, Guaifénésine, Sulfogaiacol -Iodure de K, - Eprazinone (Mucitux®) -Bromhexine (Bisolvon®) -Terpine	-Antibiotiques -Corticoides -Enzymes proteolytiques (Trypsine) -S carboxyl Méthyl-cyasteine (Rhinathiol®)	Mucolytiques vrais	Mucorégulateurs
		-N-Acétylcystéine (Mucomyst®, Fluimucil®) -Erdostéine -Méglumine -Enzymes protéolytiques (Trypsine, Aloprone®) -Solutions hypermolaires (HCO_3 Na)	-S caboxyl Methyl-cystéine -Letosteine (Viscotiol®) -Ambroxol (Surbronc®)

1. Les médicaments actifs sur la phase gel :

En jouant sur les propriétés rhéologiques du mucus, les médicaments actifs sur la phase gel favorisent l'évacuation de ce dernier en dehors des voies aériennes pulmonaires, en réduisant sa viscosité. Dans cette classe nous trouvons les agents mucolytiques vrais et les agents mucorégulateurs [60] :

1.1. Les agents mucolytiques vraies :

1.1.1. Les agents réducteurs thioliques :

L'action mucolytique se traduit par une diminution de la viscosité et de l'élasticité des sécrétions bronchiques. Cette action favorise le transport mucociliaire si la viscoélasticité est initialement élevée.

Ils agissent sur le mucus déjà produit, ils comprennent : Les agents réducteurs à groupe thiol libre, dont le chef de file est la N acétyle cystéine / l'Acétylcystéine, et les enzymes protéolytiques qui ont en plus une activité antiinflammatoire mais qui ne sont que peu utilisées à cause de leur effet allergisant.

L'Acétylcystéine ou la N-acétylcystéine:

La N-acétylcystéine et la diacétylcystéine agissent en entraînant une rupture des ponts disulfures existant entre deux fonctions thiol sur les protéines et glycoprotéines des sécrétions bronchiques. Ces substances protégeraient également l'épithélium bronchique vis-à-vis des irritants, préviendraient l'hyperplasie muqueuse et modifieraient l'équilibre de synthèse des glycoprotéines [61].

Diverses formes pharmaceutiques de N-acétylcystéine peuvent être conseillées : sachet de granules pour solution buvable (avec ou sans sucre selon les laboratoires), solution buvable ou encore comprimé effervescent [61].

La posologie est d'une dose de 200 mg, en trois prises à partir de **7 ans** ou en deux prises entre **2 et 7 ans** [61].

1.1.2. L'erdostéine :

L'erdostéine exerce son action par l'intermédiaire de ses trois métabolites à groupement thiol libre qui agissent sur la phase gel du mucus en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines. Elle est notamment indiquée dans les états d'encombrement des voies respiratoires au cours des poussées aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), en complément de l'antibiothérapie et de la kinésithérapie respiratoire.

À partir de **15 ans**, la dose est de 300 mg, deux fois par jour, pendant 10 jours au maximum.

1.1.3. La méglumine :

La méglumine benzoate, un mucolytique, en association au polysorbate 20, le méglumine benzoate est utilisé dans la prise en charge de troubles de la sécrétion bronchique.

En association à la prométhazine et au polysorbate 20, le méglumine benzoate est utilisé dans la prise en charge de toux sèche.

1.2. Les mucorégulateurs :

1.2.1. Dérivé de la cystéine :

Ce sont les dérivés de la cystéine dont le groupement thiol est bloqué. Leur chef de file est la carbocysteine qui active la synthèse des sialomucines acides, en plus de laquelle nous avons letosteine et la diacecysteine. Ces produits permettent une normalisation du mucus bronchique dont la viscosité et l'élasticité sont effondrées. Ils ont une activité antiinflammatoire associée.

Carbocysteine :

La carbocistéine est un dérivé de la cystéine présentant un groupement thiol bloqué. En activant la sialyl-transférase, elle favorise la synthèse de mucines riches en acide sialique au niveau de la muqueuse bronchique, ce qui aurait pour conséquence la création d'un nouvel équilibre entre les mucines neutres et acides. Elle semble aussi présenter une activité antiinflammatoire sur la muqueuse bronchique diminuant ainsi l'hyperviscosité des sécrétions riches en protéines transsudées.

Il est conseillé d'administrer, **chez l'enfant**, 100 mg par prise, deux (de 2 à 5 ans) à trois (plus de 5 ans) fois par jour et, **chez l'adulte**, 750 mg par prise, trois fois par jour, de préférence en dehors des repas [61].

1.2.2. Autres mucomodificateurs :

La bromhexine et son métabolite, l'ambroxol, sont employés pour fluidifier les mucus particulièrement épais et visqueux. Ces deux substances sont toutes les deux dérivées d'un

alcaloïde, la vasicine, issu d'une plante du continent asiatique, la noix de Malabar (Adhatoca vasica), utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour son action sécrétolytique [61].

Lors de la prise de bromhexine, les études histologiques révèlent des structures lysosomales dans les cellules séreuses des glandes bronchiques, ce qui diminuerait le nombre de glycoprotéines et la fragmentation des mucines, expliquant alors la baisse de viscosité de l'expectoration [62].

Les expérimentations animales, in vivo et in vitro, ont permis d'observer une stimulation des battements ciliaires en présence d'ambroxol, couplée à une relation dose-effet, notamment sur le modèles œsophage et de palais de grenouille. Chez l'homme, l'étude de la clairance des particules marquées et de dosage des phospholipides dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire ont mis en évidence deux propriétés essentielles de l'ambroxol :

- D'une part l'amélioration du transport mucociliaire
- Et d'autre part une activité sécrétomotrice s'exprimant par une production accrue de phospholipides au niveau des bronchioles (cellules glandulaires séreuses), ainsi qu'au niveau des alvéoles (pneumocytes de type II). [63-69]

La bromhexine est réservée à l'adulte, à raison d'un à deux comprimés, trois fois par jour, sans dépasser cinq jours de traitement. L'ambroxol est administré à la posologie de 60 à 120 mg par jour, en deux prises. Il existe des formes buvables dosées à 0,3 ou 0,6 % et des comprimés dosés à 30 mg [61].

2. Les médicaments actifs sur la phase sol :

Les expectorants sont des substances qui favorisent l'évacuation du mucus en dehors des voies aériennes pulmonaires, en accroissant son hydratation et son volume. L'hydratation de la muqueuse bronchique améliore l'épuration chez les malades encombrés, comme peuvent le faire des aérosols d'eau, de sérum salé ou de sérum salé hypertonique. Leur effet émollient et adoucissant facilite le passage d'une toux sèche à une toux grasse. Bien que leur effet antitussif ne soit pas clairement établi, ils agiraient par stimulation vagale de la muqueuse gastrique, ce qui induirait une augmentation de la sécrétion séreuse bronchique par voie réflexe [61].

2.1. Dérivés phénoliques :

- **Le gaïacol** créosote est un dérivé ortho-méthoxylé du phénol, l'un des constituants de la créosote de bois, en particulier de gaïac et d'hêtre. Il est retrouvé dans une pommade révulsive et dans plusieurs suppositoires (Bronchodermine®, Bronchorectine® au citral Adulte/Enfant) **[61]**.

- **La guaïfénésine** est un dérivé éther-oxyde du gaïacol et du glycérol retrouvé seul dans le sirop Vicks Expectorant® ou associé au bismuth et au cinéole dans le suppositoire Pholcones Bismuth®[61].

- **La guaïétoline** (Guéthural®) est un homologue supérieur de la guaïfénésine. Elle est réservée à l'**adulte** à la posologie d'un à deux comprimés, deux à trois fois par jour avant les repas **[61]**.

- **Le sulfogaïacol** s'associe au sodium benzoate dans Passedyl®. Ce sirop s'emploie à la posologie d'une cuillère à café, deux à trois fois par jour chez le **nourrisson** et l'**enfant** de moins de 5 ans et jusqu'à cinq fois par jour chez l'**enfant** de plus de 5 ans **[61]**.

2.2. Dérivés terpéniques :

Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

- **La térébenthine**, avec le camphre, l'eucalyptus, le thymol et le lévomenthol, entre dans la composition de la pommade révulsive Vicks Vaporub®, créée dans les années 1890 par un pharmacien de Caroline du Nord (États-Unis), Lunsford Richardson. La pommade s'emploie en application cutanée **sur le torse et le cou dès l'âge de 6 ans** ou en **inhalation à partir de 12 ans**.

- **La terpine** désigne des monoterpènes obtenus par hydratation des pinènes en milieu acide dilué. Elle est employée comme expectorant, seule (Terpine Gonnon®, Alma®) ou en association avec des huiles essentielles (HE) à visée antiseptique (Euphonyll Expectorant®, Terpone®) et/ou d'autres expectorants (Pulmofluide simple®). Son usage est **réservé à l'adulte** à raison de trois à quatre cuillères à soupe par jour pour les formes buvables ou jusqu'à huit pâtes à sucer dans la journée (Alma®).

II. La classification des antitussifs non mucomodificateurs :

1. Définition :

Un antitussif vise à supprimer ou à diminuer un mécanisme physiologique et sa prescription ne doit pas se faire sans discernement au risque de majorer l'encombrement bronchique. Deux catégories d'antitussifs sont à la disposition du thérapeute, d'une part les antitussifs qui agissent sur la cause de la toux, et d'autre part les antitussifs à visée symptomatique qui interrompent l'arc réflexe de la toux. Leurs indications sont donc limitées aux toux sans traitement spécifique ou lorsque celui-ci est insuffisant, ce qui nécessite une enquête étiologique approfondie au préalable [70].

2. La classification des antitussifs :

2.1. Les médicaments utilisés dans le traitement étiologique :

La toux est un symptôme respiratoire qui se manifeste dans des pathologies très diverses. Il est indispensable avant d'envisager son traitement d'en déterminer l'étiologie. Irwin a montré que la prescription d'un médicament antitussif avait 97% de chances d'être efficace lorsqu'il était spécifique de la maladie causale [70, 71].

a. Suppression de la cause de l'irritation des zones tussigènes :

Ce peut être : arrêt du tabac, retrait d'un corps étranger, éviction des allergènes, désencombrement bronchique en association avec les mucomodificateurs, traitement d'une pneumopathie ou d'une sinusite par les antibiotiques et les anti-inflammatoires, suppression du reflux gastro-œsophagien, et de la toux provoquée par l'insuffisance cardiaque gauche grâce à un traitement spécifique, suppression des médicaments à effet tussigène (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquant et l'inhalothérapie).

b. Utilisation de Bronchodilatateurs :

Les bronchodilatateurs : théophylline, isoprénaline, bêta-2 sympathicomimétiques, anticholinergiques suppriment la toux de l'asthmatique. Le salbutamol potentialise l'effet antitussif du dextrométhorphane en cas de toux artificielle chez le sujet sain, la broncho-dilatation élève le seuil de stimulation des récepteurs se trouvant au niveau de l'arbre trachéo-

bronchique, RARs (rapidly adapting stretch receptors) et SARs (slowly adapting stretch receptors). L'effet antitussif des bêta-2 agonistes s'explique par la modification de la composition ionique des sécrétions bronchiques.

c. Utilisation des anesthésiques locaux :

Ils suppriment le réflexe de la toux par une action locale sur les chémo ou mécanorécepteurs lorsqu'ils sont employés en aérosol ou par injection locale.

A faible dose, ils ont une activité antitussive par action sur les RARs et ensuite à dose plus élevée sur les SARs. L'effet antitussif des anesthésiques locaux varie selon le produit utilisé et la dose tétracaine et la bupivacaine ont un effet plus fort et plus prolongé que la lidocaine. La lidocaine est largement utilisée par voie locale au cours des endoscopies bronchiques.

Il est recommandé d'utiliser des doses faibles en raison du risque de toxicité (dépression respiratoire, arrêt cardiaque) pour des concentrations plasmatiques de 5 mg/ml, d'autant que l'effet antitussif se manifeste pour des taux plasmatiques inférieurs à 0.1 mg/ml. La voie intraveineuse est préconisée par certains auteurs lors de l'intubation, de l'extubation ou après la bronchoscopie pour supprimer la toux, l'action antitussive serait locale et probablement centrale.

d. Utilisation des Corticoïde :

La corticothérapie réduit l'inflammation, permet de supprimer la toux révélant un asthme, ou celle qui persiste après une infection respiratoire virale.

e. Utilisation de Cromoglycate :

Le cromoglicate de sodium exerce une action locale directe au niveau des muqueuses (bronchique, pituitaire, conjonctivale, digestive). Il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie par stabilisation de la membrane du mastocyte, au niveau de laquelle il inhibe la pénétration intracellulaire de Ca^{++}, cet ion étant indispensable à la dégranulation mastocytaire. Cette propriété représente un modèle d'effet antiallergique (allergie réaginique en particulier) et explique directement l'effet protecteur vis-à-vis d'une provocation allergénique.

L’acide cromoglicique est utilisé dans la prise en charge de : allergies alimentaires, asthmes, affections ophtalmiques d'origine allergique, rhinites allergiques [27].

2.2. Les médicaments utilisés dans le traitement symptomatique de la toux :

La toux est un réflexe de défense de l’organisme qui permet d’évacuer les sécrétions bronchiques quand le système d’épuration mucocilliaire est altéré ou débordé. Il convient généralement de la respecter [72].

Dans de nombreux cas, la toux est sèche, légère, passagère, calmée par diverses préparations ou boissons sucrées.

Les médicaments antitussifs ne remplacent pas l’arrêt d’une intoxication tabagique, des soins ORL, si nécessaire, une antibiothérapie dans un contexte infectieux.

L’administration à dose efficace de principes actifs antitussifs d’action centrale n’a d’indication que dans le cadre du traitement symptomatique des toux non productives gênantes, soit aigues (broncho-pneumopathie virale, coqueluche…) soit chroniques (cancers bronchiques, fibroses pulmonaires, maladie pleurales…) [72].

Elle est contre-indiquée dès que la toux est productive, accompagnée d’un encombrement bronchique important, car éduquée par la kinésithérapie, les antitussifs dépresseurs respiratoires et plus particulièrement la codéine, la codéthyline, la pholcodine sont de plus contre indiqués dès qu’il existe une insuffisance respiratoire quel que soit son degré [72].

L’activité des antitussifs d’action centrale n’est démontrée qu’au-delà de certaines doses administrées. Ce fait doit être prise en compte dans le choix de la spécialité et dans sa prescription : de nombreuses spécialités sont faiblement dosées en antitussif, ne permettant pas de recommandées, d’autres contiennent des composants non antitussifs dont les effets indésirables potentiels limitent les ajustements posologiques nécessaires [72].

Un traitement antitussif est un traitement symptomatique, sa durée d'administration ne doit pas excéder quelques jours, sans que ne soient recherchées les causes de la toux qui requièrent un traitement étiologique propre : asthme, dilatation des bronches, cancer, affections endobronchiques, insuffisance ventriculaire gauche, embolie pulmonaire, traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [72].

2.2.1. Les antitussifs antihistaminiques cholinergiques :

2.2.1.1. Les antitussifs antihistaminiques en monothérapie :

a. L'alimémazine :

L'alimémazine est une phénothiazine à chaîne latérale aliphatique. Bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, son utilisation en tant qu'antitussif reste anecdotique.

Sa posologie varie selon les trois formes disponibles sur le marché [61]:

- pour les comprimés, un demi à un (**enfant de 6 à 15 ans**) un à deux (adulte), une à quatre fois par jour ;
- pour les gouttes buvables, 0,1 à 0,2 goutte par kg (**enfant de plus de 2 ans**) cinq à dix gouttes, une à quatre fois par jour ;
- pour le sirop, 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, soit 0,25 à 0,5 ml/kg/prise (**enfant**) à 5 à 10 mg/prise, soit 10 à 20 ml/prise (adulte).

b. Le fenspiride :

Le fenspiride, dérivé de la phényléthylamine et apparenté aux antihistaminiques H1, aux propriétés bronchodilatatrices et anti-inflammatoires, est utilisé dans le traitement de la toux et de l'expectoration des bronchopneumopathies.

Le fenspiride interviendrait sur plusieurs mécanismes :

- une activité antagoniste au niveau des récepteurs histaminiques H1 et des effets spasmolytiques de type papavérinique ;

- une activité anti-inflammatoire observée à doses très élevées résultant d'une diminution de la production de différents facteurs pro-inflammatoires (cytokines, tumor necrosis factor [TNF] alpha, dérivés de l'acide arachidonique et radicaux libres) dont certains ont aussi une activité bronchoconstrictrice.

La posologie de la forme sirop est de 4 mg/kg/jour (**enfant**) et trois à six cuillères à soupe/jour (adulte).

La forme sèche (comprimé) est réservée à l'adulte, à raison d'un comprimé deux à trois fois par jour.

c. L'Oxomémazine :

L'oxomémazine est une phénothiazine à chaîne latérale aliphatique se caractérisant par un effet **[73 faire le bon choix]** :

- sédatif marqué aux doses usuelles d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- anticholinergique à l'origine des effets indésirables périphériques ;
- adrénolytique périphérique exposant à un risque d'hypotension orthostatique.

La posologie est, **chez l'enfant**, de 1 ml/kg/jour et, chez l'adulte, de 10 ml par prise, quatre fois par jour.

d. Le Piméthixène :

Dérivé du thioxanthène, le piméthixène est un antihistaminique H1 qui possède aussi une activité antisérotonine, à l'origine d'effets utéro-toniques.

La posologie est, chez **l'enfant de 24 à 30 mois**, de 5 ml, deux à trois fois par jour, chez **l'enfant de 30 mois** à 5 ans, de 5 ml, trois à quatre fois par jour et chez **l'enfant de 5 à 15 ans**, de 5 ml, cinq à six fois par jour **[61]**.

2.2.1.2. Les antitussifs antihistaminiques en association à un autre antitussif :

Pris isolément, les antihistaminiques anticholinergiques ont une activité antitussive modeste. Leur emploi se justifie par le rôle potentialisateur des effets des antitussifs centraux opiacés auxquels ils sont associés.

a. La chlorphénamine :

La chlorphénamine se retrouve associée à un antitussif opiacé, la pholcodine, et à un antiseptique de la classe des biphénols, le biclotymol, dans la spécialité Hexapneumine®. Avec une demi-vie d'élimination de 14 à 25 heures, l'effet maximal de la chlorphénamine est atteint au bout de six heures. Le biclotymol opère une activité antibactérienne sur les cocci Gram positif, antalgique et anti-inflammatoire.

La posologie est, pour **la forme sirop enfant**, d'une demie (de 15 à 30 kg) à une cuillère-mesure (de 30 à 50 kg) par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de quatre heures minimum, sans dépasser six prises par jour. Pour la forme sirop adulte, elle est de deux cuillères à café par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de quatre heures, sans dépasser six prises par jour [61].

b. La Prometazine :

La prométhazine, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, est associée à la noscapine dans la spécialité Tussisedal®, à la carbocystéine dans Rhinathiol Prométhazine® ou encore à la méglumine benzoate dans Fluisedal®. La posologie est propre à chacune des spécialités [61].

c. La mépyramine :

La mépyramine, un antihistaminique H1 à structure éthylènediamine, s'allie au dextrométhorphane dans la spécialité Clarix Dextrométhorphane Mépyramine®.

Réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans, sa posologie est d'une demie à une cuillère à soupe par prise, à renouveler au bout de quatre heures si besoin, sans dépasser quatre prises par jour.

2.2.1.3. Les antitussifs non opioïdes non antihistaminique :

La classe des antitussifs d'action centrale non opiacés distingue deux principes actifs. Leur mécanisme d'action fait appel à une élévation du seuil de stimulation du centre de la toux.

a. L'oxeladine :

L'oxéladine est un dérivé de l'éthanolamine et de l'acide phénylacétique. Il peut être employé chez **l'enfant de plus de 30 mois** et de plus de 15 kg.

La posologie oscille entre 5 et 10 mg par prise, toutes les quatre heures, à raison de trois (20 à 30 kg) à cinq (à partir de 30 kg et chez l'adulte) fois par jour.

Les effets indésirables rencontrés sont essentiellement des réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée allergique et angio-œdème).

b. La pentoxyvérine :

La pentoxyvérine, aussi connue sous le nom de carbétapentane, se caractérise par une action antitussive centrale et des propriétés antispasmodiques.

Elle est dépourvue d'effet dépresseur sur les centres respiratoires aux doses thérapeutiques. Elle s'avère particulièrement efficace sur les toux quinteuses. L'iatrogénie est dominée par des réactions allergiques cutanées, des effets atropiniques à type de sécheresse buccale et de constipation, une somnolence, une rétention urinaire, des troubles de l'accommodation, une augmentation de la viscosité des sécrétions bronchiques, une tachycardie et une confusion mentale.

La posologie de la pentoxyvérine est, chez l'adulte, de 15 à 30 mg par prise, jusqu'à 120 mg/jour au maximum et, chez **l'enfant à partir de 6 ans** et pesant plus de 20 kg, de 0,25 mg/kg/prise, jusqu'à 1 mg/kg/jour au maximum [61].

2.2.1.4. Les antitussifs opioïdes :

Les antitussifs opiacés sont des substances extraites de l'opium du pavot somnifère (codéine, noscapine) ou qui en sont dérivées (éthylmorphine, pholcodine, dextrométhorphane). Leur action centrale se caractérise par une inhibition du stimulus tussigène au niveau des neurones de la medulla oblongata, dans la partie dorsolatérale du bulbe rachidien.

Les effets indésirables sont ceux des opiacés : constipation, somnolence, nausées, bronchospasme, vertiges et réactions cutanées.

Les contre-indications, communes aux antitussifs dépresseurs respiratoires, sont les suivantes : insuffisance respiratoire, toux de l'asthmatique et allaitement.

a. Les antitussifs opioïdes dépresseurs respiratoires :

Codéine, éthylmorphine et pholcodine se distinguent par leur tendance à déprimer les centres respiratoires avec une force plus ou moins marquée selon les substances.

Une sensibilisation individuelle variable fait courir chez les sujets "métaboliseurs ultrarapides" un risque toxique, en particulier d'insuffisance respiratoire.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne d'antitussif opiacé cumulée à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte [61].

a_1. La codéine :

Alcaloïde morphinique du pavot somnifère, la codéine subit dans l'organisme une déméthylation partielle en morphine, de l'ordre de 10 %, sous l'influence de l'enzyme cytochrome P450 2D6P (CYP2D6).

Ce phénomène explique son inscription sur la liste des stupéfiants, car, bien qu'elle soit peu toxicomanogène, elle est largement utilisée par des toxicomanes pour pallier au manque de drogues.

Le risque de pharmacodépendance n'existe pas à dose thérapeutique.

Au-delà de son large emploi comme traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée (antalgique de niveau II de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), la codéine est particulièrement efficace contre les toux non productives gênantes. Son emploi n'est pas recommandé chez les **enfants entre 12 et 18 ans** souffrant de troubles respiratoires [61].

La dose usuelle oscille entre 12 et 20 mg de codéine par unité de prise selon les spécialités, à renouveler au bout de six heures en cas de besoin, sans dépasser quatre prises par jour. Si les formes liquides sont particulièrement plébiscitées par les patients, les formes sèches (Paderyl®, Tussipax®, Néo-Codion®) favorisent l'usage en ambulatoire et améliorent considérablement l'observance [61].

b. Les antitussifs opioïdes non dépresseurs respiratoires :

La noscapine et le dextrométhorphane présentent l'avantage de ne pas induire de dépression respiratoire à dose thérapeutique, ni d'assèchement des bronches, ni d'inhibition de l'activité ciliaire.

b_1. Le dextromethorphane :

D'activité comparable à la codéine, le dextrométhorphane, dérivé morphinique de synthèse, ne semble pas provoquer de pharmacodépendance.

À doses suprathérapeutiques, une dépression respiratoire peut toutefois être observée.

La dose quotidienne maximale est de 120 mg chez l'adulte. Chez l'**enfant**, la dose par prise de bromhydrate de dextrométhorphane est de 0,25 mg/kg, la dose quotidienne maximale étant de 1 mg/kg. Le pharmacien doit être vigilant devant les restrictions d'utilisation des nombreuses spécialités renfermant du dextrométhorphane. Certaines sont présentées en conditionnements réservés à l'**enfant** ou à l'adulte seulement, tandis que d'autres sont formulées à une concentration permettant leur emploi aussi bien chez l'**enfant** que chez l'adulte (Atuxane®, Dextrocidine®, Pulmodexane®, Tussidane®, Akindex enfant/adulte®, Drill toux sèche enfant/adulte, Tussifed cp …) [61].

En présence d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (Imao), le dextrométhorphane augmente la quantité de catécholamines dans la fente synaptique par inhibition de leur dégradation, faisant courir le risque de syndrome sérotoninergique composé d'agitation, de confusion, d'hyperthermie, d'un trouble de la tension artérielle et de diarrhées. Ce médicament est aussi contre-indiqué avec l'antiparathyroïdien cinacalcet qui expose à un risque de surdosage par diminution de son métabolisme hépatique [74].

b_2. La noscapine :

La noscapine, alcaloïde non morphinique du groupe des phtalyltétrahydroisoquinoléines, est d'efficacité inférieure. Elle est associée à la prométhazine dans la spécialité Tussisedal®. Toutefois, son emploi est en déclin. La noscapine est contre-indiquée chez les **enfants de moins de 30 mois** [61].

2.2.1.5. Les antitussifs d'action périphérique

a. Le glycérol :

Le glycérol soulage l'irritation associée à la toux sèche en tapissant et en humidifiant la gorge. Il protégerait contre les agressions externes (fumées, pollution…).

Il peut être administré dès l'âge de **6 mois**, à raison de 5 ml, trois à quatre fois par jour. La dose peut être doublée chez l'enfant de **1 à 6 ans**. Petit Drill® ne doit pas être utilisé plus de trois jours sans avis médical [61].

b. L'Helicidine :

L'hélicidine est une mucoglycoprotéine isolée de la bave d'Helix pomatia L., un escargot. Le respect de sa posologie, parfois perçue comme conséquente chez les sujets adultes, de l'ordre de deux cuillerées à soupe trois fois par jour, est essentiel pour obtenir une action antitussive satisfaisante.

Un risque de suremcombrement bronchique, notamment **chez le nourrisson** et certains patients incapables d'expectoration efficace existante.

La posologie est, chez l'enfant, de 2 ml/kg/jour répartis en trois prises et, chez l'adulte, de deux cuillères à soupe, trois fois par jour.

III. L'homéopathie :

Le conseil homéopathique à visée antitussive est varié. Bryonia 5 CH est préféré en cas de toux déclenchée par la parole et Drosera 15 CH s'emploie dans la toux sèche, coqueluchoïde, aggravée par la position couchée.

Parmi les spécialités homéopathiques, diverses formes existent : des sirops (Drosetux®, Stodal®), une solution buvable (Pertudoron®), des granules (Stodal®, Drosera composé, Ipeca composé) ou encore des pâtes à sucer (Baudry®, Sambucus®, Pectorales®) [61].

IV. La Phytothérapie :

- **Certaines plantes sont traditionnellement utilisées dans la toux grasse pour leurs propriétés fluidifiantes des sécrétions bronchiques et expectorantes** : le marrube blanc (Marrubium vulgare), le bourgeon de pin (Pinus sylvestris) et l'eucalyptus (Eucalyptus globulus). Le pélargonium (Pelargonium sidoides) évite, quant à lui, les récidives [61].

- **Sept espèces pectorales sont traditionnellement conseillées dans la toux sèche car riches en mucilages** : le bouillon-blanc (Verbascum thapsus), la guimauve (Althaea officinalis), la mauve (Malva sylvestris), le tussilage (Tussilago farfara), le pied-de-chat (Antennaria dioica), la violette (Viola odorata) et le coquelicot (Papaver rhoeas). Le coquelicot est particulièrement intéressant sur les toux nocturnes grâce aux alcaloïdes sédatifs (papavérine, rhoeadine) qu'il renferme. Des formes prêtes à l'emploi sont disponibles : Mediflor®, plantes pectorales Iphym® **[61].**

- **Des sirops à base de plantes offrent une alternative thérapeutique** : à partir de **2 ans**, le lierre grimpant, Hedera helix (Prospan®) ou l'association plantain, thym et miel (Toplexil Phyto®) ou encore, à partir de **6 ans**, l'extrait de baume de tolu et d'ipécacuanha composé (Phytotux®)**[61]**…

- **La forme suppositoire peut être intéressante** : grindélia et gelsemium (Coquelusedal® nourrisson), grindélia, gelsemium et niaouli (Coquelusedal® enfant et adulte) ou eucalyptus et acide ténoïque (Trophires® enfant et adulte) **[61].**

V.L'aromathérapie :

Les HE s'emploient avec précaution. Il convient de ne pas les utiliser **chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans**, en cas d'épilepsie, d'asthme ou d'insuffisance rénale, de cancer hormono-dépendant.

- **Dans un contexte de toux sèche, quinteuse ou du fumeur, le pharmacien orientera son conseil vers des HE antitussives et décongestionnantes** :

  - Cyprès, deux gouttes sur un comprimé neutre ou dans une cuillère à café de sirop, trois fois par jour ;

  - Sapin de Sibérie, une goutte sur un comprimé neutre, trois fois par jour.

- **En cas de toux grasse, deux HE expectorantes peuvent être proposées** :

  - Eucalyptus radié, deux gouttes sur un comprimé neutre trois fois par jour, cinq jours ;

  - Romarin 1,8-cinéole, deux gouttes sur un comprimé neutre, trois fois par jour **[74]**.

- Pour une toux mixte, la Myrte rouge peut être conseillée. Elle sera administrée à la posologie d'une goutte deux fois par jour dans une cuillère de sirop ou d'huile alimentaire; il est conseillé de préférer la voie cutanée diluée de 5 à 15 %.

VI. La kinésithérapie respiratoire :

La kinésithérapie respiratoire est notamment indiquée dans la prise en charge de la bronchiolite du **nourrisson**, pathologie pour laquelle la toux signe une atteinte des petites bronches réagissant à l'infection virale en augmentant la sécrétion de mucus. Cependant malgré que les mucolytiques n'ont aucun impact sur la facilité de dégagement des voies respiratoires par la physiothérapie thoracique; et ni l'apparence, l'abondance ou la thixotropie ne sont modifiées et les mucorégulateurs ne faciliteraient pas l'évacuation lors du désencombrement bronchique mais c'est un moyen d'adaptation à l'effort de la séance de physiothérapie thoracique [79].

Le désencombrement est obtenu par diverses techniques : augmentation du flux expiratoire, toux provoquée ou encore drainage rhino-pharyngé [75].

VII. L'oligothérapie :

Sur une toux à composante allergique, le manganèse peut être intéressant pour stimuler les défenses naturelles sur une période d'un mois. Pour les toux sèches et/ou rauques, l'administration de bismuth, pendant cinq à dix jours, peut être conseillée [76].

Chapitre 5 : les modalités de prise en charge d'une toux aiguë non compliquée du nourrisson

Si la toux est une plainte banale faisant l'objet de nombreuses demandes, elle n'en exige pas moins un questionnement rigoureux au comptoir car elle est le symptôme de nombreuses pathologies. Les caractéristiques de la toux et le contexte de survenue de celle-ci (facteurs favorisants et déclenchants, symptômes associés, …) sont des éléments importants qui vont permettre d'orienter le conseil vers la délivrance d'un médicament et / ou le renvoi du patient chez le médecin.

Dans les premiers jours d'une toux aiguë, et après s'être assuré que celle-ci se manifeste à l'occasion d'une banale infection des voies aériennes, il est indispensable d'expliquer aux parents que seules des mesures simples sont nécessaires pour la prise en charge de cette toux aiguë banale et que celle-ci peut durer 10 à 15 jours. Il est nécessaire à ce titre de les informer sur les symptômes et signes qui doivent les inciter à consulter.

a. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être préconisées :

Depuis mars 2011, tous les antitussifs et les mucomodificateurs sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 2 ans suite à l'observation de cas de détresse respiratoire [77]. Le traitement fait appel au respect des mesures hygiéno-diététiques :

- Réaliser un lavage régulier du nez (sérum physiologique, mouche-bébé) ; jusqu'à 3 mois le nourrisson privilégie la respiration nasale parce qu'elle lui facilite la prise en toute sécurité des biberons ou du sein, il est donc essentiel de lui nettoyer le nez avant chaque biberon et avant le coucher.

- Eviter l'exposition au tabac (ne pas fumer au domicile y compris dans une autre pièce que celle où dort le nourrisson).

- Hydrater régulièrement le nourrisson pour favoriser fluidification du mucus.

- Maintenir une atmosphère fraîche dans sa chambre (entre 19 et 20 °C), ce qui améliore l'activité ciliaire bronchique ;

b. Les mesures médicamenteuses : Il n'y a pas lieu de prescrire d'antitussifs en cas de toux aiguë banale du nourrisson.

- Les mucolytiques, les mucofluidifiants et l'hélicidine sont contre-indiqués chez le nourrisson.

- Les sirops antihistaminiques H1 de première génération utilisés dans le traitement de la toux sont également contre-indiqués chez le nourrisson.

- Il est, en outre, envisagé de contre-indiquer le fenspiride chez le nourrisson et les suppositoires à base de dérivés terpéniques chez les enfants de **moins de 30 mois**.

- Les sirops antitussifs centraux à base d'opiacés, sont contre-indiqués chez les **nourrissons** en raison de leur effet dépresseur respiratoire.

- Bien que limité, le conseil du pharmacien peut s'orienter vers des spécialités homéopathiques (Stodal® granules), des suppositoires (Coquelusedal® nourrisson) ou encore des dispositifs médicaux à base de glycérol à partir de 6 mois (Balso kids®, anciennement Petit Drill®).

En aucun cas, les antalgiques opioïdes de forme pédiatrique ne doivent être utilisés pour traiter la toux chez le nourrisson.

- Aucun traitement d'aucune autre nature n'a fait la preuve de son efficacité ; la prise de miel n'est pas recommandée chez les enfants de moins d'un an (risque d'infection par *clostridium botulinum*).

- Les antipyrétiques peuvent éventuellement être prescrits en cas de fièvre associée et mal supportée.

- Les bronchodilatateurs inhalés ne sont pas recommandés chez un nourrisson non asthmatique.

- Les antibiotiques sont non seulement sans effet, et susceptibles de développer des résistances à n'importe quel stade de l'évolution d'une rhinopharyngite simple. Ils sont également inefficaces sur la durée de la toux dans cette situation.

- Les corticoïdes par voie générale ou par voie inhalée ne sont pas recommandés en cas de toux aiguë en rapport avec une rhinopharyngite, une pharyngite, une laryngite non dyspnéïsante, une trachéite, une bronchite, et au cours du premier ou du deuxième épisode de bronchiolite aiguë du **nourrisson**.

- Les antisécrétoires gastriques sont sans effet en l'absence d'un reflux gastro-oesophagien clairement identifié.

- En cas de coqueluche, une antibiothérapie à base de macrolides doit être instaurée rapidement.

- Les médicaments par voie orale, inhalée, nasale ou en application cutanée contenant des dérivés terpéniques (ex : camphre, eucalyptol, etc.) sont contre-indiqués chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 30 mois en raison de leur risque neurologique, en particulier convulsivant, chez les **enfants en bas âge**.

c. Les alternatives non médicamenteuses :

Il n'est pas nécessaire de prescrire de la kinésithérapie respiratoire chez un nourrisson présentant une toux aiguë liée à une infection banale des voies respiratoires, non compliquée. En revanche, la kinésithérapie respiratoire doit être discutée au cas par cas dans la bronchiolite.

Tout en rassurant les parents, il faut les informer de la durée d'évolution probable de cette toux et leur donner des conseils de surveillance afin de dépister une éventuelle aggravation ou complication.

Ces signes sont les suivants : **durée et évolution de la toux, fatigue, fièvre d'apparition secondaire, changement de comportement du nourrisson, aggravation ou apparition d'une gêne respiratoire, tachypnée, baisse de la ration alimentaire en dessous de 50%**.

Une aggravation du tableau clinique doit conduire à une réévaluation du diagnostic et de la conduite thérapeutique.

Chapitre 6 : l'analyse des données économiques de l'IMS Health

Les données de l'IMS health (Intercontinental Marketing Services) est une entreprise américaine proposant des études et du conseil pour les industries du médicament et les acteurs de la santé. Selon le classement Vault 2012, IMS Health est la seconde meilleure entreprise de conseil dans le secteur pharmaceutique, entre **McKinsey** et le **Boston Consulting Group**. Elle est présente dans **135 pays** [80]. Pour les laboratoires pharmaceutiques, de santé grand public, de parapharmacie, les principaux domaines d'expertise proposés sont :

- La mesure des marchés, le management du portefeuille produit, notamment pour identifier de nouveaux axes de développement ;
- L'efficacité commerciale et marketing pour optimiser la rentabilité des investissements
- Le prix et l'accès au marché pour répondre aux attentes des patients, des autorités de santé et des organismes payeurs.

En examinant ses données on s'aperçoit que l'usage des médicaments antitussifs est très répandu, ce qui explique la quantité assez considérable de médicaments antitussifs vendus dans les officines comme nous montre les données 2014/2015. En effet les figures 6 et 7 nous montrent que la consommation des médicaments antitussifs représente environ 38% et 37% de la recette annuelle en dirham des médicaments pneumotropes vendu au Maroc respectivement en 2014 et 2015. Ainsi les médicaments antitussifs détiennent par conséquence la majeure partie du marché des médicaments du système respiratoire. Parmi les médicaments antitussifs vendus, ceux de la classe de la phytothérapie arrivent en tête avec 31% en 2014 contre 30% en 2015, suivi des expectorants avec 24% en 2014 contre 25% en 2015 et des antitussifs antihistaminiques avec 23% en 2014 contre 22% en 2015, puis nous avons les opioïdes avec 16% en 2014 contre 17% en 2015, les médicaments de l'homéopathie avec 5% en 2014 et 2015 et enfin les antitussifs périphériques avec 1% en 2014 et 2015 (figure 8 et 9).

Cependant la classification générale selon la valeur monétaire de tous les antitussifs, nous indique en premier rang les spécialités à base de Chlorphanamine avec 19 % en 2014 et

18% en 2015, puis celles à base de Codéine avec 13% en 2014 et 15% en 2015 et en troisième position nous avons les spécialités comportant l'Ambroxol avec 8% en 2014 et en 2015 (Figure 4 et 5).

A la tête de liste des médicaments de la phytothérapie, on trouve les médicaments à base de Gélsemium Sempervirens/Grindelia Robusta avec 23% et ceux à base d'Hedera Helix avec 22% et à la 3ème position les antitussifs à base d'Eucalyptus Globulus avec 12% (figure 10).

La classe des expectorants est dominée par les spécialités à base d'Ambroxol avec 31%, suivi des spécialités à base de Carbocysteine avec 25% puis celles à base de Guaifenesin avec 21% (figure 11).

Parmi les antitussifs non expectorants nous avons les spécialités contenant la Chlorphenamine qui arrive en tête avec 49%, suivi des spécialités à base de codéine avec 34% et enfin celle comportant la prométhazine avec 7% (figure 12).

En Homéopathie nous avons les médicaments à base de Cephaelis Ipecacuanha avec 80%, suivi de Drossera Rotundifolia avec 12% et de Bryonia Dioica avec 8% (figure 13).

Il faut aussi noter qu'au cours des années 2014-2015, le marché des antitussifs a été estimé à environ **500 millions** de dirham (soit **537 772 274** en 2014 et **522 430 804** en 2015) ce qui représente environ **4%** du marché global des médicaments au Maroc qui s'élève au montant de 13 700 076 326 en 2014 et de 13 918 390 081 en 2015 (figure 14 et 15).

Ces résultats illustrant une forte tendance à l'utilisation des antitussifs, s'expliquent probablement par une banalisation du symptôme de la toux et par la facilité d'accès à ces médicaments qui sont délivrés soit sous prescription du médecin, conseil du pharmacien ou par automédication.

La toux étant un phénomène banal et fréquent, beaucoup de gens ont l'habitude de la traiter avec un antitussif de leur choix qu'ils peuvent acquérir facilement auprès des pharmacies. L'automédication dans ce cas pourrait représenter une cause primordiale dans l'évolution du marché des antitussifs[78].

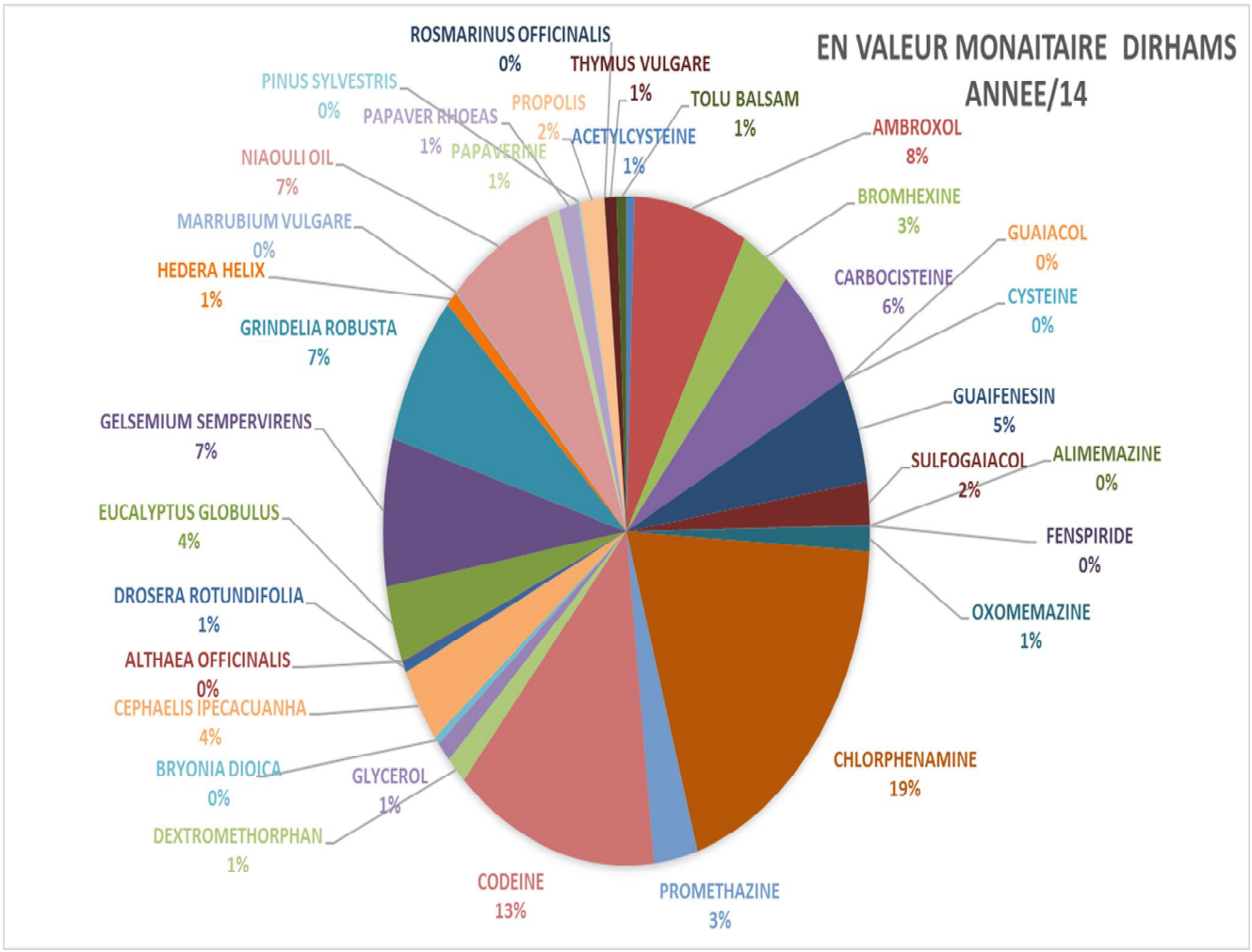


Figure 4 : Part de marché en valeur monétaire de chaque antitussif (2014).

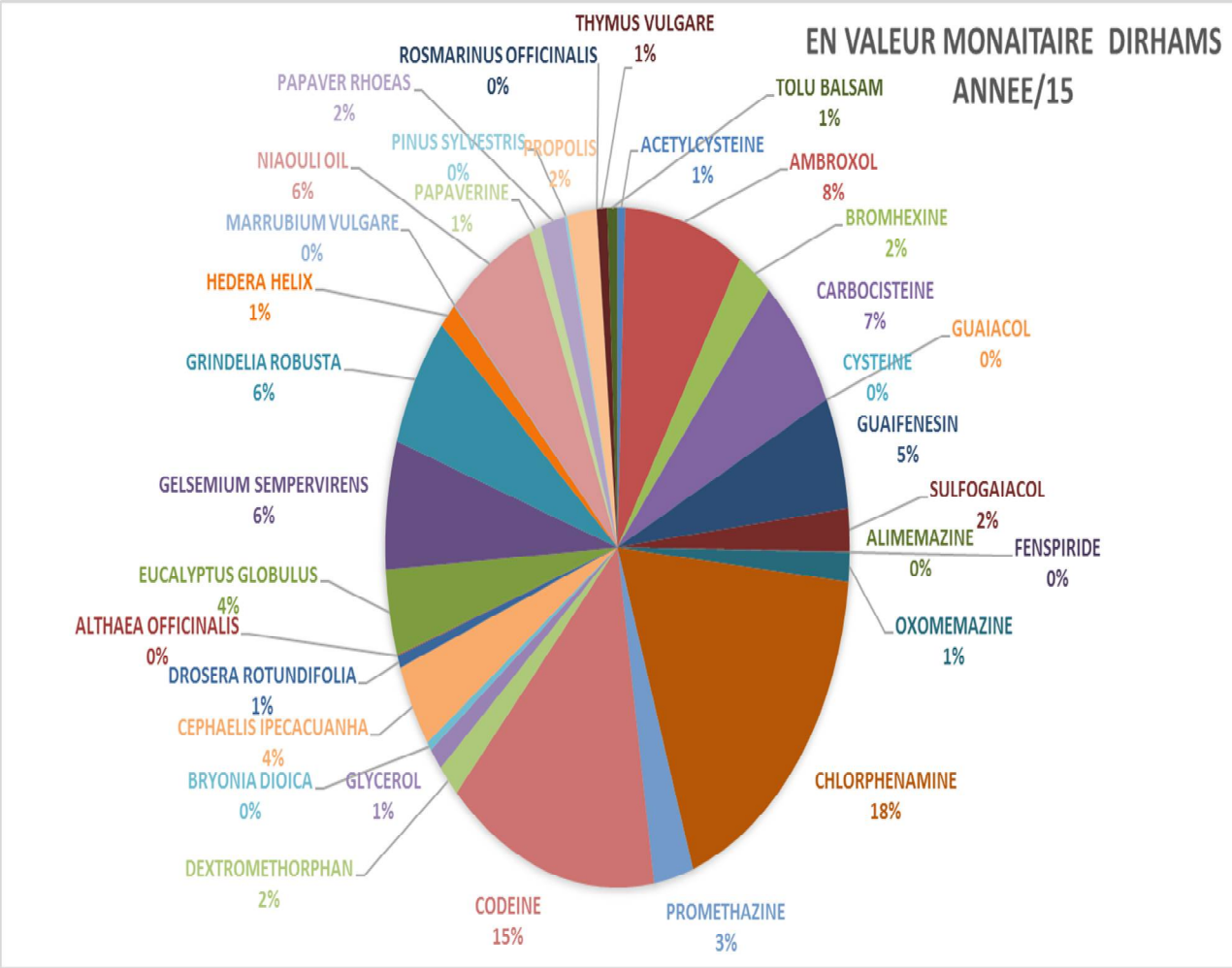


Figure 5 : Part de marché en valeur monétaire de chaque antitussif (2015).

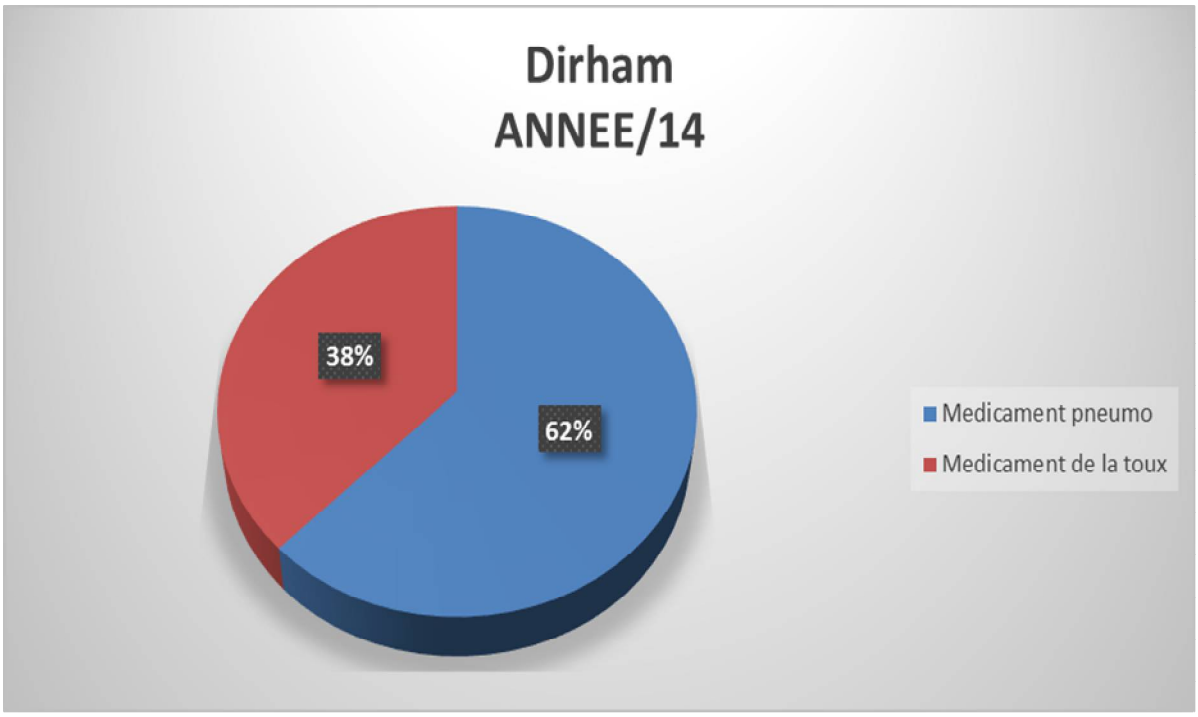


Figure 6: Part de marché en valeur des antitussifs sur les médicaments pneumotropes (2014).

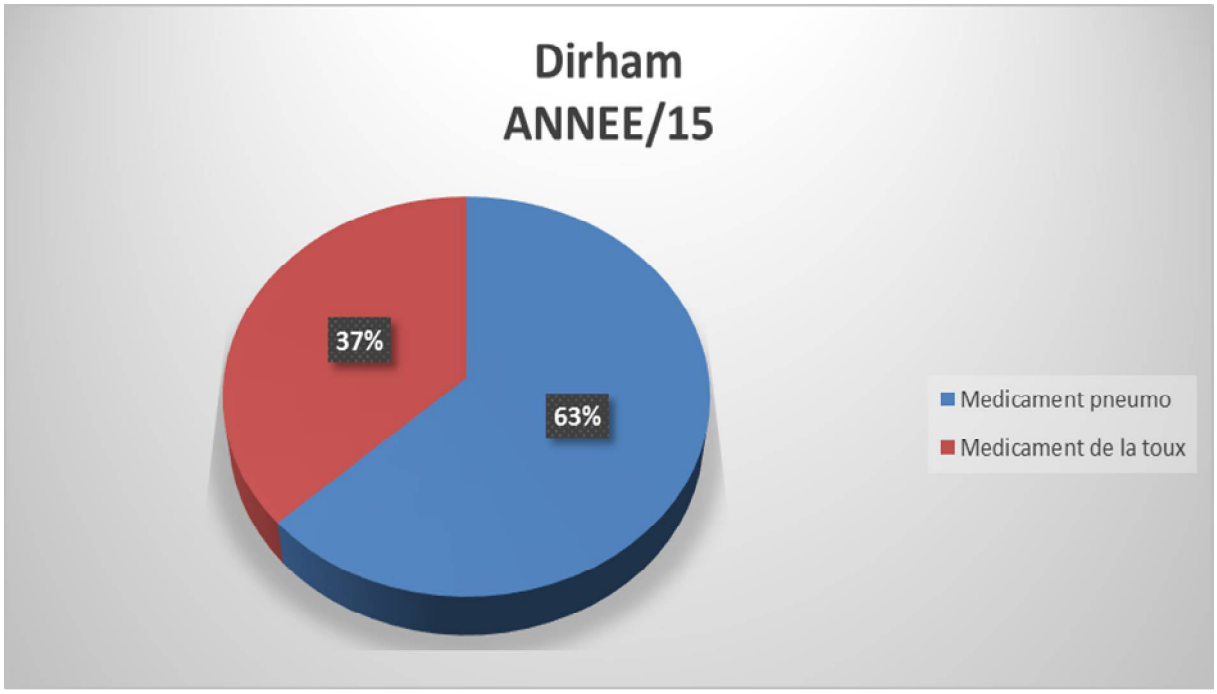


Figure 7: Part de marché en valeur des antitussifs sur les médicaments pneumotropes (2015)

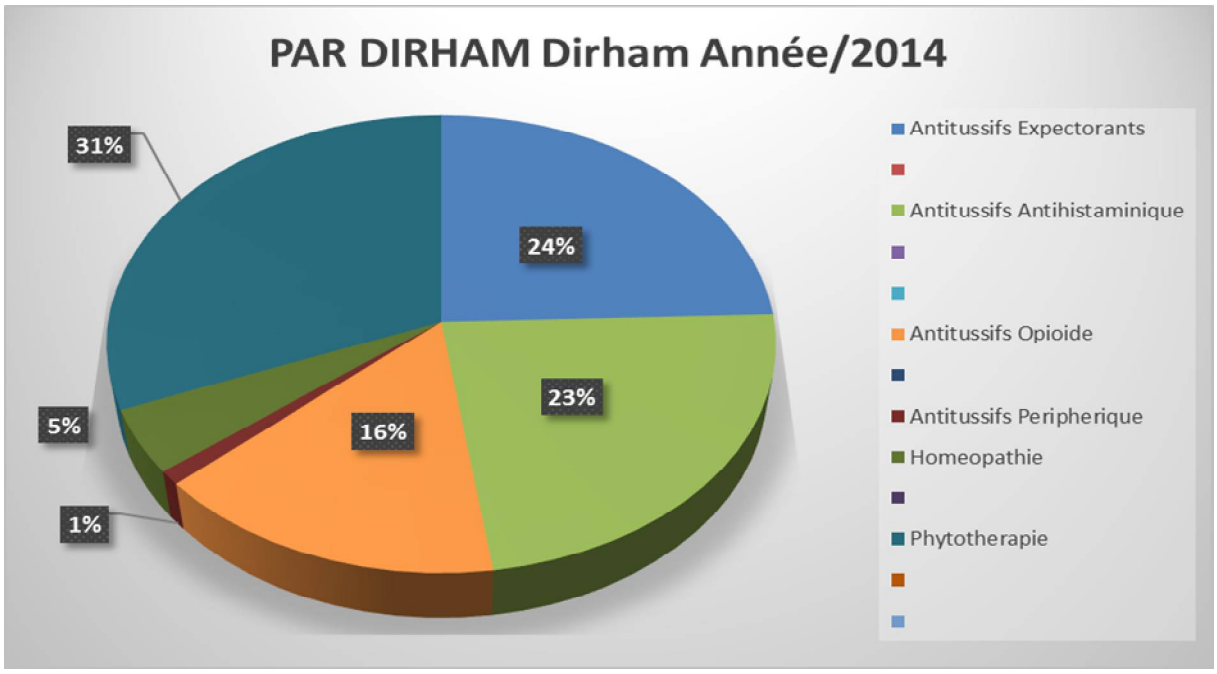


Figure 8: Part de marche en valeur des différentes classes d'antitussifs sur le marché des antitussifs au Maroc (2014).

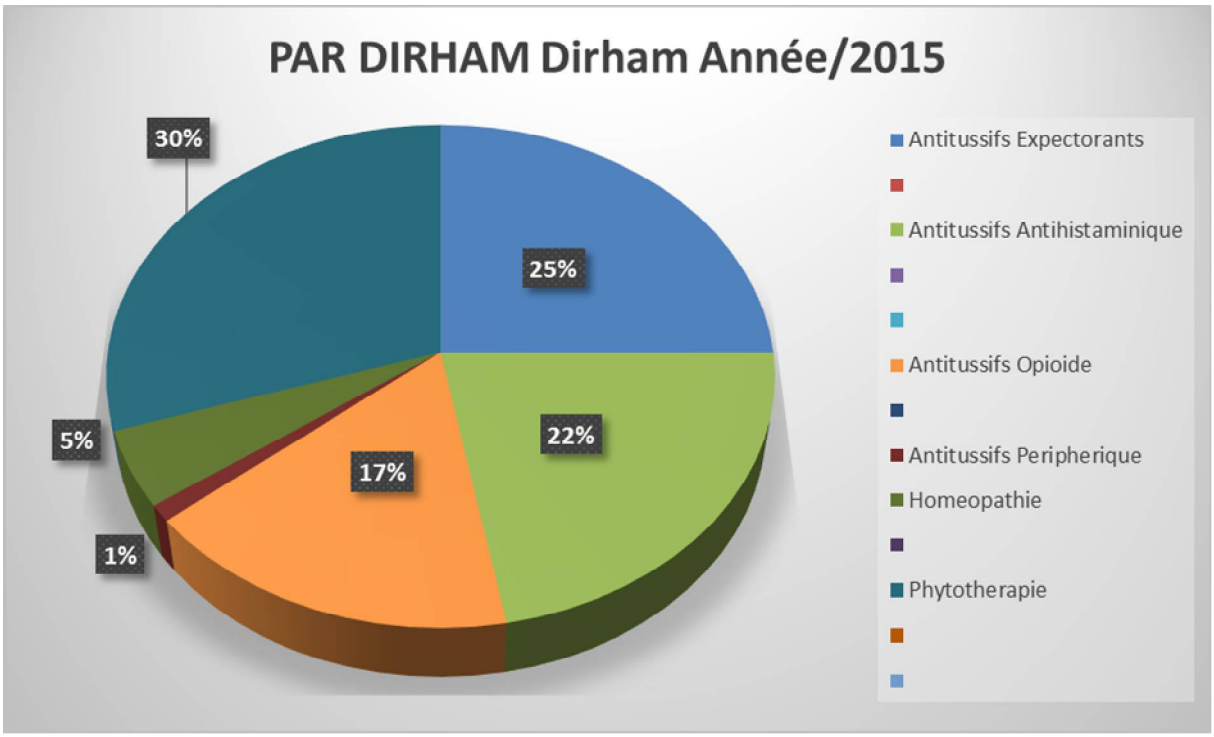


Figure 9: Part de marché en valeur des différentes classes d'antitussifs sur le marché des antitussifs au Maroc(2015).

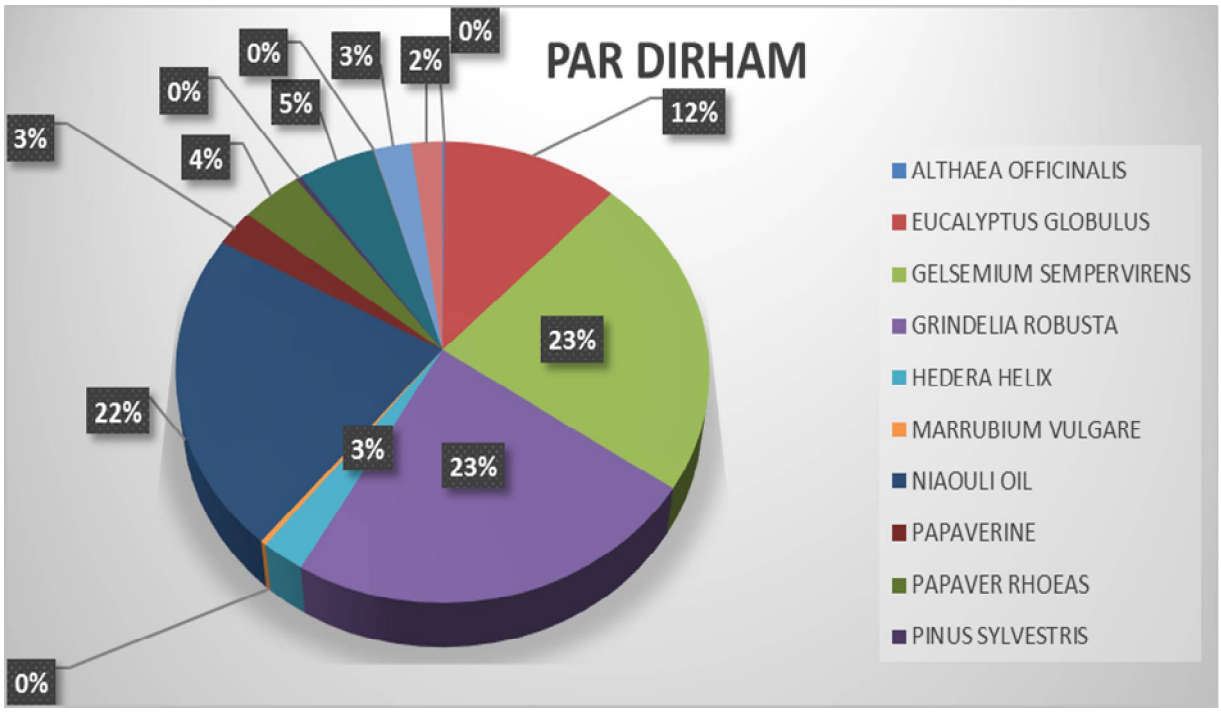


Figure 10: Part de marché en valeur des antitussifs issus des plantes.

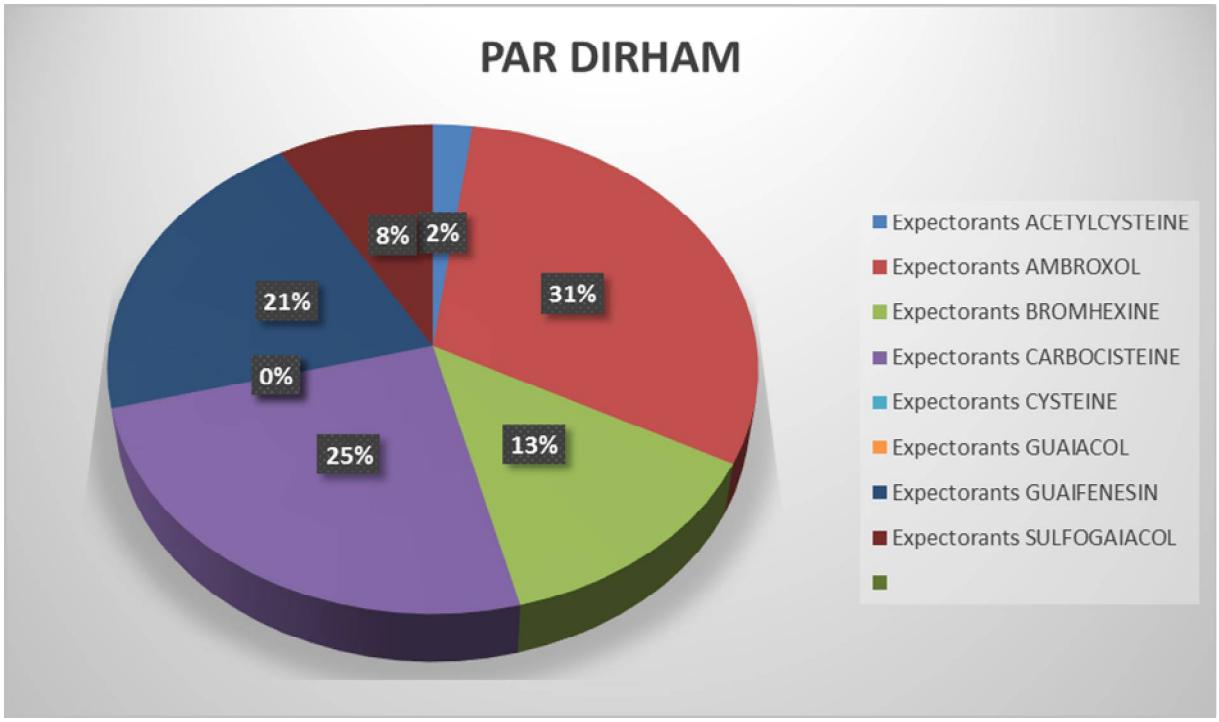


Figure 11: Part de marché en valeur des expectorants.

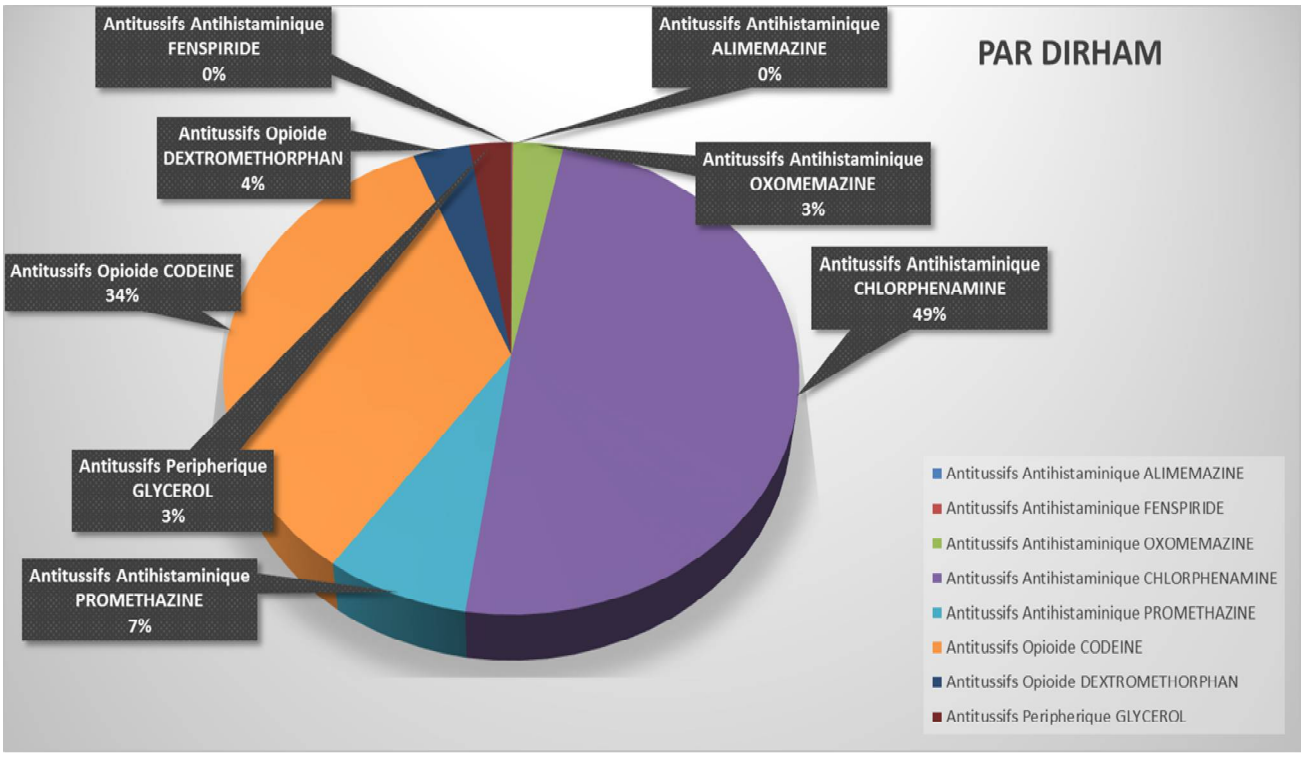


Figure 12: Part de marché en valeur des antitussifs antihistaminiques.

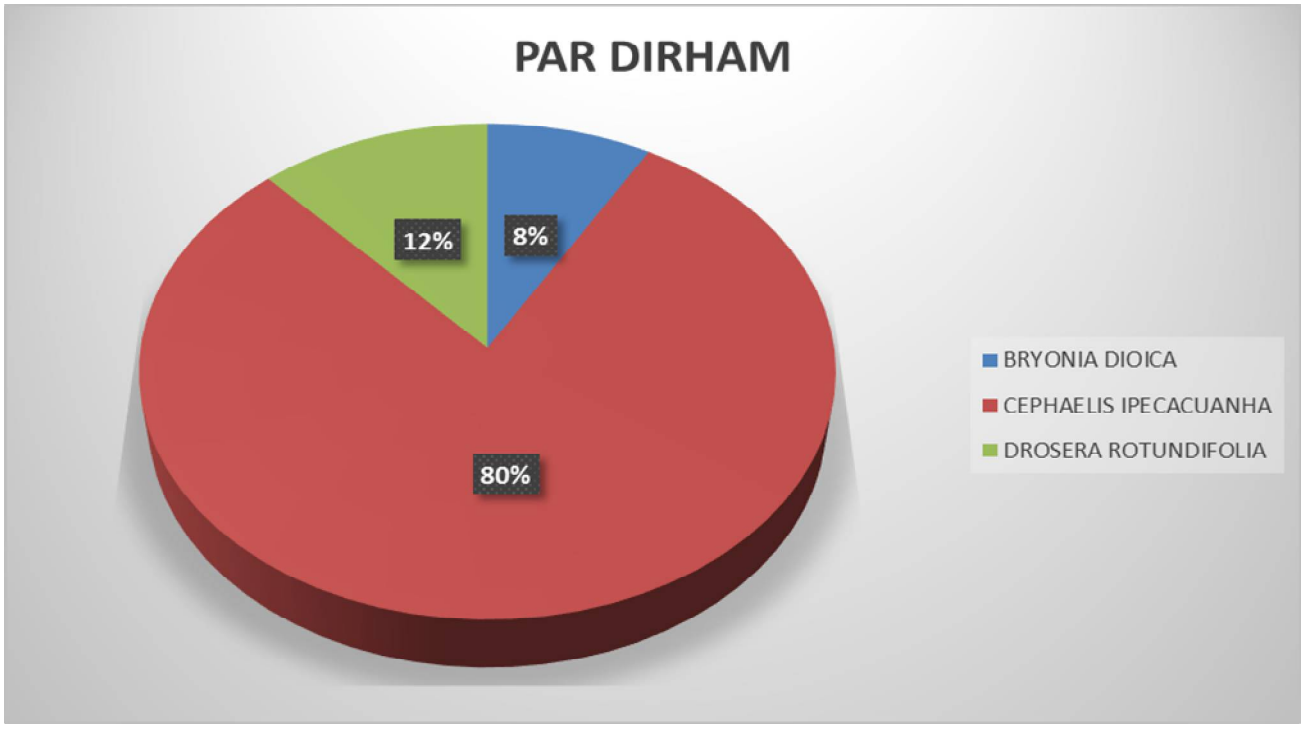


Figure 13: Part de marché en valeur des médicaments d'homéopathie.

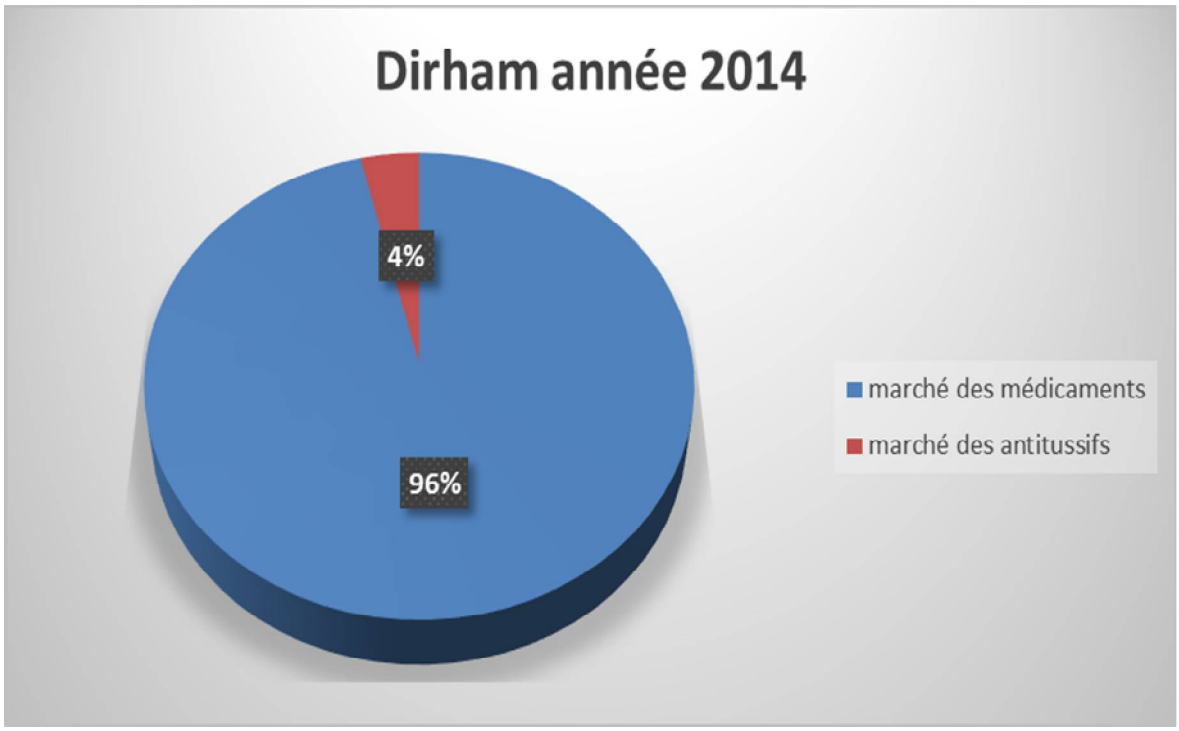


Figure 14: Part de marché en valeur de l'ensemble des antitussifs sur le marché des médicaments au Maroc (2014).

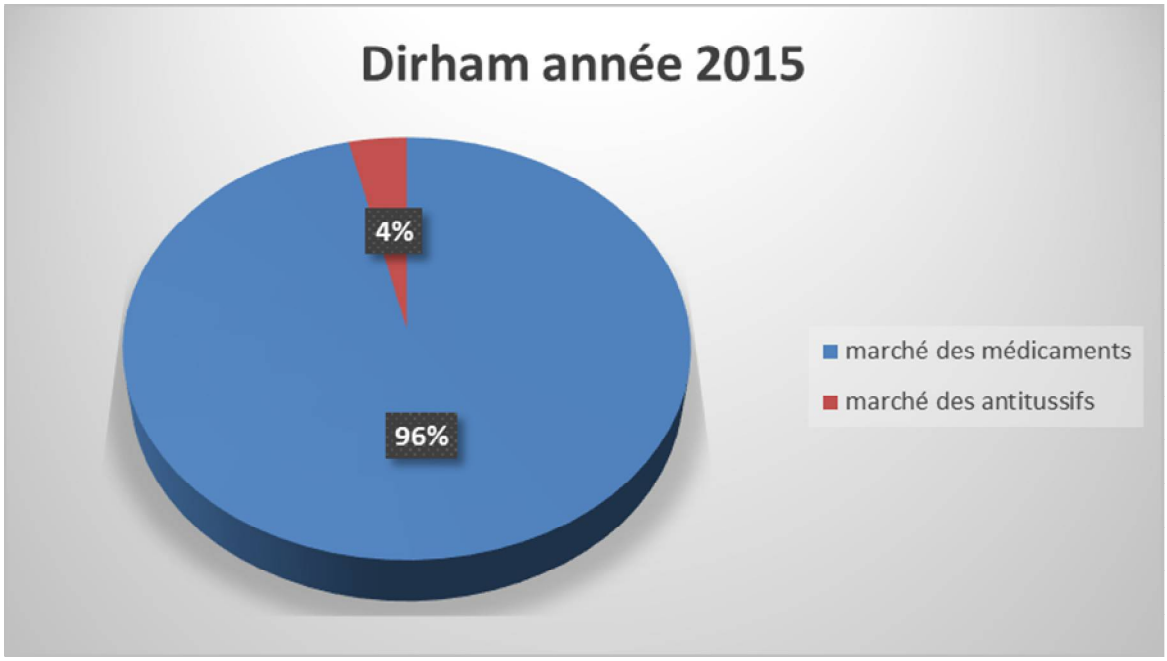
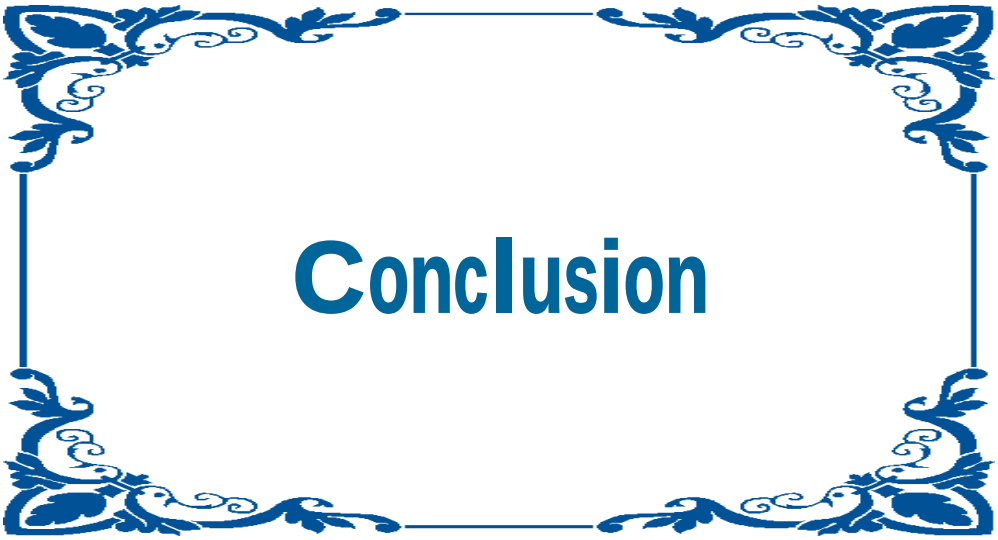


Figure 15: Part de marché en valeur l'ensemble des antitussifs sur le marché des médicaments au Maroc (2015).


Conclusion

Au terme de ce travail de thèse consacré aux sirops pneumotropes en pédiatrie nous avons abordé la thématique, en parcourant dans un premier temps la généralité sur les différentes erreurs de médication en général en pédiatrie, puis les particularités physiologiques et pharmacocinétiques de l'enfant, puis les particularités de la prescription en pédiatrie, puis la pharmacovigilance et enfin les contraintes éthiques et économiques des études chez l'enfant. Nous avons en deuxième lieu traiter le sujet de la toux, en définissant la toux et aborder l'aspect physiopathologique, la sémiologie, les démarches diagnostiques et ainsi que la classification de la toux et des différents médicaments pour chaque type, enfin les modalités de prise en charge à l'officine, sans oublier les caractéristiques des médicaments utilisés dans le traitement de la toux en générale et leur spécificité chez l'enfant. Et pour finir à partir des données de l'IMS health, nous avons pu observer l'état et l'évolution du marché des antitussifs entre 2014 et 2015.

Ainsi tout au long de ce travail nous avons insisté sur le fait que la toux est souvent un symptôme banal mais qui requière une précaution particulière de prise en charge chez l'enfant. En effet la toux est la réaction normale à une irritation des voies respiratoires de l'enfant, le plus souvent en lien avec une infection ou une allergie. Lorsqu'elle est grasse, elle permet d'éliminer les sécrétions des bronches et de la trachée. Chez les enfants, l'usage de médicaments destinés à supprimer la toux (antitussifs) doit se faire de préférence sous contrôle médical, de ce fait il est recommandé de laisser le nourrisson tousser, tant qu'il n'existe pas de signe de gravite.

L'automédication est une pratique croissante et à risque élevé chez les enfants, le pharmacien à un rôle clé dans l'amélioration de la prise en charge, dans la prévention et la détection des complications, qui passe par la bonne qualité des conseils et l'orientation adéquate des sujets. De ce fait, l'éducation doit mettre à profit avant tout, des mesures simples et non médicamenteuses qui doivent être entreprises en cas de toux : faire des lavages de nez au sérum physiologique si le nez est pris, proposer des boissons régulièrement, aérer la chambre et ne pas fumer au domicile. L'utilisation des sirops contre la toux (sèche ou grasse) n'est pas recommandée chez le nourrisson. Chez les enfants, un avis médical est toujours préférable, même si presque tous ces médicaments sont en vente libre.

Résumés

RESUME

Titre : Les sirops pneumotropes en pédiatrie

Auteur : MAIGA Amadou Diadie

Mots clés : Enfant- Sirops-Pneumotropes- Toux

Les pathologies respiratoires de l'enfant sont unes des premiers motifs de consultation en pédiatrie. Elles sont souvent aiguës et parfois graves notamment en contexte infectieux ou dans celui d'un asthme. Elles peuvent aussi être chroniques et devenir sévères selon leur étiologie.

L'objectif de ce travail consiste à détecter les erreurs liées à la prise en charge de ces pathologies dans la pratique quotidienne du médecin et du pharmacien, notamment le symptôme de la toux en pédiatrie, en mettant en évidence les particularités physiologiques et pharmacologiques de l'enfant et montrer l'utilisation abusive des médicaments antitussifs, à travers l'analyse des données de l'IMS health (Intercontinental Marketing Services). En vue de proposer des mesures simples à mettre en pratique pour l'amélioration de la prise en charge, et de promouvoir l'utilisation objective des antitussifs, afin de prévenir et d'éviter d'éventuelles complications,

En effet l'enfant n'est pas un adulte en miniature mais plutôt un organisme en pleine croissance, ce qui lui confère des règles spécifiques de prescription et de soins médicamenteux en termes de dosage, de posologie, de voie d'administration…….

La toux est la réaction normale à une irritation des voies respiratoires de l'enfant, le plus souvent en lien avec une infection ou une allergie. Lorsqu'elle est grasse, elle permet d'éliminer les sécrétions des bronches et de la trachée. Chez les enfants, l'usage de médicaments destinés à supprimer la toux (antitussifs) doit se faire de préférence sous contrôle médical. Avant tout, des mesures simples et non médicamenteuses doivent être entreprises en cas de toux : faire des lavages de nez au sérum physiologique, proposer des boissons régulièrement, aérer la chambre et ne pas fumer au domicile….

SUMMARY

Title: Pneumotropic syrups in pediatrics

Author: MAIGA Amadou Diadie

Keywords: Child-Syrops-Pneumotropic-Cough

The respiratory diseases of the child are one of the first reasons for consultation in pediatrics. They are often acute and sometimes severe especially within the context of an infection or in asthma. They can also be chronic and become severe depending on their etiology.

The objective of this work is to detect the errors related to the management of these pathologies in the daily practice of the doctor and the pharmacist, in particular the symptom of the pediatric cough, by highlighting the physiological and pharmacological peculiarities of the child and show the misuse of antitussive drugs, through the analysis of IMS health (Intercontinental Marketing Services) data. With the aim of proposing simple measures to put into practice for the improvement of care, and to promote the objective use of antitussives, in order to prevent and avoid possible complications.

Indeed the child is not an adult in miniature but rather a growing body, which gives it specific rules of prescription and medical care in terms of dosage, posology, and route of administration.....

Cough is the normal reaction to irritation of the child's respiratory tract, most often related to an infection or allergy. When it is chesty, it eliminates secretions from the bronchi and trachea. In children, the use of drugs to suppress cough (cough suppressants) should preferably be done under medical supervision. Firstly, simple and non-pharmacological measures must be taken in case of cough: wash the nose with saline solution, offer drinks regularly, ventilate the room and avoid smoking at home....

ملخص

العنوان: الشراب الرئوي في طب الأطفال

المؤلف: امادو ديادي مايكا

الكلمات الأساسية: طفل- شراب -رئة-سعال

أمراض الجهاز التنفسي للطفل واحدةً من الأسباب الأولى للتشاور في طب الأطفال وهي غالباً ما تكون حادة وأحياناً شديدة خاصة في سياق العدوى أو في حالات الربو، ويمكن أيضا أن تكون مزمنة وتصبح شديدة وفقاً لمسبباتها. الهدف من هذا العمل هو الكشف عن الأخطاء المتعلقة بإدارة هذه الأمراض في الممارسة اليومية للأطباء والصيادلة، بما في ذلك أعراض السعال في طب الأطفال، وتسليط الضوء على الخصائص الفسيولوجية والدوائية للطفل وإظهار سوء استخدام العقاقير المضادة للسعال، من خلال تحليل بيانات IMS بهدف اقتراح تدابير بسيطة لتطبيقها لتحسين الرعاية، وتشجيع الاستخدام الموضوعي لمضادات السعال، من أجل منع وتجنب المضاعفات المحتملة. في الواقع الطفل ليس شخصًا بالغًا بل كائنًا متناميًا، وهو الذي يجعلنا نتعاط بقواعد محددة مع الوصفة الطبية والرعاية الطبية من حيث الجرعة و طريقة التعاطي. السعال هو رد فعل طبيعي لتهيج الجهاز التنفسي للطفل ، وأكثرها شيوعاً ذات الصلة بالعدوى أو لحساسية خصوصاً عندما تكون دهنية، فإنها تقضي على إفرازات القصبات الهوائية والقصبة الهوائية في الأطفال، وبدلك يفضل أن يتم استخدام العقاقير لقمع السعال تحت إشراف طبي قبل كل شيء، وينبغي اتخاذ تدابير بسيطة غير دوائية في حالة السعال كغسل الأنف بالمحلول الملحي، وتقديم المشروبات بانتظام، وتهوية الغرفة وعدم التدخين في المنزل.

بالإضافة يجب أن ننوه أن استخدام العقاقير التي تحتوي على كاربوكسيستين أو أسيتيل سيستايين يمنع استخدامه من قبل الأطفال دون السنتين من العمر. على أية حال، إسأل طبيبك أو الصيدلي للحصول على المشورة أثناء السعال، لا يوصى بالطبع بمثبطات السعال المستخدمة لعلاج السعال الجاف لأنها تؤدي إلى تراكم الإفرازات في القصبات الهوائية، كذلك الأدوية التي تحتوي على مواد تمييع المخاط (sulfagaïacol, terpine...) أو مستخلصات نباتية (اللبلاب والصنوبر، إلخ).

A nnexes

Annexe1 : résumé des caractéristiques des antitussifs

LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR LA PHASE GEL

LES MUCOLYTIQUES VRAIES :

LES AGENTS REDUCTEURS THIOLIQUES :

L'ACETYLCYSTEINE OU LA N-ACETYLCYSTEINE:

Les spécialités : Exomuc glés p sol buv, Fluimucil expectorant acétylcystéine sans sucre glés p sol buv, Fluimucil expectorant acétylcystéine Ad sans sucre glés p sol buv, Fluimucil expectorant acétylcystéine sans sucre sol buv, Mucodrill sans sucre cp efferv, Mucomyst pdre p sol buv, Mucothiol cp pellic.

La classe pharmacologique : mucolytique (**Code ATC : R05C B01)**

La pharmacodynamie : Son action mucolytique se traduit par une diminution de la viscosité des mucosités bronchiques induite par une dépolymérisation avec rupture des ponts disulfures entre les macromolécules du mucus.

De plus, l'acétylcystéine est un précurseur du glutathion. C'est un dérivé de la cystéine, un acide aminé naturel qui entre dans la synthèse du glutathion dans l'organisme humain. L'acétylcystéine pourrait normaliser un état de déplétion en glutathion**.**

La pharmacocinétique : L'acétylcystéine est rapidement absorbée après administration orale et distribuée dans tout l'organisme. Les concentrations tissulaires les plus élevées sont atteintes dans le foie, les reins et les poumons. L'acétylcystéine est principalement désacétylée en cystéine au niveau du foie. La majeure partie de cette cystéine est utilisée pour le métabolisme des acides aminés. Par ailleurs, elle forme des composés disulfures réversibles avec des acides aminés et des protéines comportant des groupes sulfhydryles libres. Enfin, elle est largement convertie en sulfate inorganique, qui est éliminé par voie rénale.

Les indications : Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

Les contre-indications :

Hypersensibilité à l'acétylcystéine ou à l'un des autres constituants.

Enfant de moins de 2 ans.

Les effets indésirables :

Risque de surencombrement bronchique, notamment **chez le nourrisson** et chez certains patients incapables d'expectoration efficace.

Réactions cutanées allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, urticaire et angiœdème.

Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.

Grossesse/allaitement/ Enfant :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'acétylcystéine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de l'acétylcystéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Le passage de l'acétylcystéine dans le lait humain n'est pas connu. Toutefois, à doses thérapeutiques, aucun effet de l'acétylcystéine n'est attendu chez le nourrisson allaité.

Les mucolytiques peuvent causer une obstruction des voies respiratoires chez les **enfants de moins de 2 ans** en raison des caractéristiques physiologiques des voies respiratoires dans cette tranche d'âge. La capacité à expectorer les mucosités bronchiques peut être limitée. Par conséquent, les mucolytiques ne doivent pas être administrés aux enfants de moins de 2 ans.

Interaction/incompatibilité : L'acétylcystéine peut réagir avec le caoutchouc et les métaux (par exemple le fer, le nickel, le cuivre) donc à éviter en cas de supplémentation en fer.

Il est conseillé d'utiliser un système d'administration en verre et/ou en plastique lors de l'administration par sonde nasogastrique ou naso-intestinale.

Ne pas mélanger l'acétylcystéine avec des antibiotiques avant l'administration, en raison de la possibilité d'une inactivation in vitro des antibiotiques (en particulier des β-lactamines).

Mise en garde :

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L’association de mucolytique avec un antitussif et/ou avec une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le **nourrisson**.

Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d’aggravation des symptômes ou de la pathologie.

LES MUCOREGULATEURS :

DERIVE DE LA CYSTEINE :

CARBOCYSTEINE :

Les spécialités : Bronchokod®, Bronchokod® sans sucre, Broncoclar®, Drill Expectorant®, Drill Expectorant® sans sucre, Fluditec Expectorant®, Fluditec® sans sucre, Rhinathiol Expectorant® Carbocistéine, Rhinathiol Expectorant® Carbocistéine sans sucre, Rhinathiol® Prométhazine.

La classe pharmacologique : Mucolytique (code ATC : R05CB03 ; R : système respiratoire).

La pharmacodynamie : La carbocistéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l’expectoration.

La pharmacocinétique :

Absorption :

La carbocistéine, après administration par voie orale, est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures.

Biotransformation :

La biodisponibilité est faible, inférieure à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

Élimination : La demi-vie d’élimination est de 2 heures environ. Son élimination et celle de ses métabolites se font essentiellement par le rein.

Les indications : Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment aux cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

Les contre-indications :

Antécédents d'hypersensibilité à la Carbocystéine.

Nourrisson (moins de 2 ans).

Les effets indésirables :

Troubles gatro-intestinaux (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées) ; Il est alors conseillé de réduire la dose.

Saignements gastro-intestinaux. Il est recommandé d'arrêter le traitement.

Possibilité de réactions cutanées allergiques telles qu'urticaire, angio-œdème, prurit, éruption érythémateuse.

Quelques cas d'érythème pigmenté fixe ont été rapportés.

Cas isolés de dermatoses bulleuses telles que syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.

Grossesse/allaitement/Enfant :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse.

Il n'existe pas de données concernant le passage de la carbocistéine dans le lait maternel.

Cependant, compte tenu de sa faible toxicité, les risques potentiels pour l'enfant apparaissent négligeables en cas de traitement par ce médicament. En conséquence l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

A l'instar des autres mycolitiques la carbocystéine est contre indiqué chez l'enfant de **moins de 2 ans** ; la posologie chez l'enfant de **2 à 5 ans** et de 200 mg par jour, répartis en 2 prises. Elle est de 300 mg par jour, répartis en 3 prises chez l'enfant de **plus de 5 ans**.

Durée du traitement : Elle doit être brève, de 8 à 10 jours, ne dépassera pas 8 à 10 jours sans avis médical.

Mise en garde :

En cas d'expectoration grasse et purulente, en cas de fièvre ou en cas de maladie chronique des bronches et des poumons, procéder à un réexamen de la situation clinique.

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.

L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent pas être utilisés chez le nourrisson.

Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie.

AUTRES MUCOMODIFICATEURS :

LA BROMHEXINE :

Les spécialités : BISOLVON ®

La classe pharmacologique : Mucolytique (R : Système respiratoire), code ATC : non encore attribué.

La pharmacodynamie : La bromhexine est un mucomodificateur de type mucolytique.

Il exerce son action sur la phase gel du mucus en activant la synthèse des sialomucines. En rétablissant l'état de viscosité et d'élasticité des sécrétions bronchiques, il favorise l'expectoration par un drainage bronchique efficace.

La pharmacocinétique :

Absorption:

La bromhexine est rapidement et complètement absorbée par le tube digestif.

La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de bromhexine est d'environ 22,2 +/- 8,5 % pour les comprimés et 26,8 +/- 13,1 % pour la solution.

La prise concomitante de nourriture entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bromhexine.

Distribution :

Après injection intraveineuse, le volume moyen de distribution (Vss) de la bromhexine est 1209 +/- 206 L.

Après injection intraveineuse et orale, les concentrations tissulaires pulmonaires en bromhexine deux heures après l'administration sont de 1,5 à 4,5 fois plus élevées dans les tissus bronchiolobronchiques et de 2,4 à 5,9 fois plus élevées dans le parenchyme pulmonaire que les concentrations plasmatiques.

La bromhexine inchangée se lie à 95 % aux protéines plasmatiques (liaison non restrictive).

Biotransformation :

Le métabolisme de premier passage représente environ 75-80 %.

La bromhexine est presque complètement métabolisée en divers métabolites hydroxylés et en acide dibromanthranilique. Tous les métabolites et la bromhexine elle-même sont conjugués très probablement sous forme de N-glucuronides et de O-glucuronides. Il n'y a pas d'élément suggérant une modification du profil métabolique par les sulfamides, l'oxytétracycline ou l'érythromycine. Il n'est pas attendu d'interaction significative avec les substrats du CYP 450 2C9 ou 3A4.

Élimination :

La clairance de la bromhexine observée varie de 843-1073 ml/min (coefficient de variabilité [CV] > 30 %).

Après administration orale de 8 à 32 mg, la pharmacocinétique de la bromhexine est linéaire. Après l'administration de bromhexine radiomarquée, environ 97,4 +/- 1,9 % de la dose sont retrouvés dans les urines, la molécule inchangée représentant moins de 1 %.

Après l'administration de doses orales uniques comprises entre 8 et 32 mg, la demi-vie d'élimination terminale varie de 6,6 à 31,4 heures. Il n'a pas été observé d'accumulation après administration de doses multiples (facteur d'accumulation 1,1).

Les indications : Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

Les contre-indications **:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Les effets indésirables :

- Affections du système immunitaire:

Rare : réactions d'hypersensibilité Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Rare : éruption cutanée, urticaire Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de StevensJohnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

- Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales hautes incluant les gastralgies.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Risque de majoration de l'encombrement bronchique chez certains patients incapables d'expectoration efficace.

Grossesse/allaitement/enfant :

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation de la bromhexine pendant la grossesse. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Bisolvon pendant la grossesse.

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la bromhexine dans le lait. La prise durant l'allaitement devra se faire en fonction du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et en fonction du bénéfice thérapeutique pour la mère.

Réservé à l'adulte**.**

Mise en garde :

- Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

- L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou avec une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

- Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de StevensJohnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de bromhexine ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par bromhexine doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.

AMBROXOL :

Les spécialités : Lysopaïne maux de gorge® ambroxol cassis sans sucre (Chlorhydrate), Lysopaïne maux de gorge® ambroxol citron sans sucre (Chlorhydrate), Lysopaïne maux de gorge ambroxol® menthe sans sucre (Chlorhydrate), Muxol (Chlorhydrate), Surbronc® Expectorant Ambroxol (Chlorhydrate), Surbronc® Expectorant Ambroxol sans sucre (Chlorhydrate).

La classe pharmacologique : Mucolytiques (code ATC : R05CB06).

La pharmacodynamie : L'ambroxol possède des propriétés mucokinétiques et expectorantes. Il stimule, par son action sur les cellules sécrétrices, la sécrétion bronchique et favorise la production d'un mucus plus mobilisable. Il augmente l'activité ciliaire.

La pharmacocinétique :

Absorption :

Après administration orale, l'ambroxol est rapidement et bien absorbé par le tractus gastrointestinal.

Distribution :

Compte tenu de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité est d'environ 70 %.

Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ.

L'augmentation des concentrations est proportionnelle à la dose.

Aux doses thérapeutiques, la fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 %.

Les valeurs élevées des volumes de distribution témoignent d'une diffusion extravasculaire importante, notamment dans les poumons.

Biotransformation :

Le métabolisme de l'ambroxol implique en partie le CYP3A4.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés et les insuffisants hépatiques. Il n'y a pas de données chez l'insuffisant rénal.

Elimination :

La demi-vie d'élimination est comprise entre 7 et 12 heures. Aucune accumulation du produit n'a été observée après administration répétée.

L'élimination est essentiellement urinaire (83 % de la dose) avec deux métabolites principaux excrétés sous forme glycuroconjuguée.

Les indications : Traitement des troubles de la sécrétion bronchique de l'adulte, notamment au cours des affections bronchiques aiguës et des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.

Les effets indésirables :

- Possibilité de survenue de troubles gastro-intestinaux mineurs à type de nausées, vomissements, gastralgies, cédant rapidement à la diminution de la posologie.

- Ont été également très rarement décrits des cas de céphalées et de vertiges.

- **Affections du système immunitaire** :

Rare : réactions d'hypersensibilité.

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.

- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** :

Rare : éruption cutanée, urticaire.

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de StevensJohnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Grossesse/allaitement/enfant :

GROSSESSE :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En

effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate d'ambroxol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le chlorhydrate d'ambroxol pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée.

ENFANT :

Ce produit est réservé à l'adulte par conséquent, ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans.

ANTITUSSIFS ANTIHISTAMINIQUES CHOLINERGIQUES :

ANTITUSSIFS ANTIHISTAMINIQUES EN MONOTHERAPIE :

ALIMEMAZINE :

Les spécialités : Théralène® cp pellic séc, sirop, sol buv

La formule chimique : antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique,

La classe pharmacologique : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie ; N : système nerveux)

La pharmacodynamie : Alimémazine : antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale

- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;

- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

La pharmacocinétique : Les données de pharmacocinétique sur l'alimémazine font défaut. Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :

- la biodisponibilité est généralement moyenne ;

- le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;

- la demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne

- la liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Les indications :

Comprimé, sirop et solution buvable en gouttes : insomnies occasionnelles, insomnies transitoires.

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

Solution buvable en gouttes : prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant.

Les contre-indications :

Comprimé, sirop et solution buvable en gouttes :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques.

- **Nourrisson (moins de 2 ans) dans l'indication du traitement symptomatique de la toux (sirop et solution buvable en gouttes).**

- Antécédents d'agranulocytose à d'autres phénothiazines.

- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Comprimé :

- **Enfant de moins de 6 ans**.

Les effets indésirables :

Les caractéristiques pharmacologiques de l'alimémazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose :

Effets neurovégétatifs :

- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.

- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire.

- Hypotension orthostatique.

- Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration.

- Incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé).

- Confusion mentale, hallucinations.

- Plus rarement : effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

- Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante.

- Œdème, plus rarement œdème de Quincke.

- Choc anaphylactique.

- Photosensibilisation.

Effets hématologiques :

- Leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle.

- Thrombocytopénie.

- Anémie hémolytique.

Grossesse/ Allaitement/ Enfant :

GROSSESSE : Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser l'alimémazine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données animales sont insuffisantes pour conclure et les données cliniques sont rassurantes, mais encore limitées. En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du **nouveau-né**.

ALLAITEMENT : Le passage de l'alimémazine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des **possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né**, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

ENFANT : La forme solution buvable en gouttes contient des dérivés terpéniques (menthol) qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions **chez le nourrisson et chez l'enfant**. Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques **facteurs de risque** dans la survenue de **mort subite du nourrisson**, l'alimémazine ne doit pas être utilisée **chez l'enfant de moins de 2 ans**.

Interactions/incompatibilités : L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Mise en garde :

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un **expectorant ou un mucolytique** à ce médicament **antitussif**.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

OXOMEMAZINE :

Les spécialités : Toplexil® sans sucre sol buv , Toplexil® sirop ,

La classe pharmacologique : Antihistaminique à usage systémique (code ATC : R06AD08 ; R : système respiratoire)

La pharmacodynamie : Antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

Un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;

Un effet anticholinergique, à l'origine d'effets indésirables périphériques ;

Un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

La pharmacocinétique : Les données de pharmacocinétique sur l'oxomémazine font défaut. Pour l'ensemble des antihistaminiques, notamment phénothiaziniques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :

La biodisponibilité est généralement moyenne ;

Le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;

La demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne ;

La liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Variation physiopathologique : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les indications : Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

Les contre-indications :

Hypersensibilité aux antihistaminiques.

Nourrisson (moins de 2 ans)

Antécédents d'agranulocytose.

Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Association avec cabergoline, quinagolide.

Les effets indésirables :

Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule d'oxomémazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose :

Effets neurovégétatifs :

Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;

Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;

Hypotension orthostatique ;

Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration (plus fréquents chez le sujet âgé) ;

Incoordination motrice, tremblements ;

Confusion mentale, hallucinations ;

Plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;

Œdème, plus rarement œdème de Quincke ;

Choc anaphylactique ;

Photosensibilisation.

Troubles hématologiques :

Leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;

thrombocytopénie ;

Anémie hémolytique.

Grossesse/allaitement/ Enfant **:**

GROSSESSE :

Aspect malformatif **:**

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'oxomémazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Aspect fœtotoxique :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3e trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du **nouveau-né**.

ALLAITEMENT :

Le passage de l'oxomémazine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né et, plus encore, des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

ENFANT :

Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme d'hypothétiques **facteurs de risque** dans la survenue de **mort subite du nourrisson**, l'oxomémazine ne doit pas être utilisée chez **l'enfant de moins de 2 ans**.

En cas d'utilisation chez **l'enfant**, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser l'oxomémazine comme antitussif.

Interaction/incompatibilité : La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement. Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Mises en garde :

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un **expectorant** ou un **mucolytique** à ce médicament antitussif.

Avant de prescrire un traitement **antitussif**, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

PIMETHIXENE :

Les spécialités : Calmixène sirop®

La classe pharmacologique : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).

La pharmacodynamie **:** Antihistaminique H1, qui se caractérise par :

Un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;

Un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;

Un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres

bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

Une activité antisérotonine pour le piméthixène a été mise en évidence, à l'origine d'effets utérotoniques.

La pharmacocinétique : Les données pharmacocinétique avec le piméthixène font défaut. Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :

La biodisponibilité est généralement moyenne ;

Le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines ;

la demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne ;

la liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

Variation physiopathologique : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les indications : Traitement symptomatique des **toux non productives gênantes**, en particulier à prédominance nocturne

Les contre-indications : Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

Nourrisson (moins de 2 ans).

Hypersensibilité.

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Risque de rétention urinaire.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé tout au long de la grossesse et en cas d'allaitement.

Les effets indésirables : Les caractéristiques pharmacologiques du piméthixène sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose :

Effets neurovégétatifs :

Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;

Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire, tarissement de la sécrétion lactée ;

Hypotension orthostatique ;

Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;

Incoordination motrice, tremblements ;

Confusion mentale, hallucinations ;

Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Effets hématologiques :

Leucopénie, neutropénie ;

thrombocytopénie ;

Anémie hémolytique.

Réactions de sensibilisation :

Érythèmes, eczéma, purpura, urticaire éventuellement géante ;

Œdème, plus rarement œdème de Quincke ;

Choc anaphylactique.

Grossesse/Allaitement/ Enfant :

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène avec le piméthixène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du piméthixène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestres) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).

Compte tenu de sa composante antisérotonine, à l'origine d'un effet utérotonique, l'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse.

ALLAITEMENT :

Il existe un passage faible mais réel du piméthixène dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du **nouveau-né**, l'allaitement est déconseillé.

ENFANT :

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Interaction/incompatibilité : l'association de pimetixene avec l'alcool ou d'autres médicaments sédatifs est déconseillée en raison de la potentialisaion de l'effet sédatif des antihistaminiques H1.

Mises en garde :

Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un **expectorant ou un mucolytique** à ce médicament **antitussif**.

Avant de prescrire un traitement **antitussif**, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un **antitussif** administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique dans les insuffisances hépatiques et/ou rénales sévères, en raison du risque d'accumulation.

Il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser le piméthixène comme **antitussif**.

ANTITUSSIFS ANTIHISTAMINIQUES EN ASSOCIATION A UN AUTRE ANTITUSSIF :

PROMETAZINE :

Les spécialités : Fluisédal sirop®, Rhinathiol Prométhazine sirop®

La classe pharmacologique : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire)

La pharmacodynamie : Antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

Un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;

Un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;

Un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des **antitussifs centraux** morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les amines sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

La pharmacocinétique : La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75-80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.

Variation physiopathologique : risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les indications : Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne.

Les contre-indications :

Nourrisson (moins de 2 ans)

Hypersensibilité aux antihistaminiques.

Antécédents d'agranulocytose.

Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Les effets indésirables :

Les caractéristiques pharmacologiques de la prométhazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose :

Effets neurovégétatifs :

Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.

Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire.

Hypotension orthostatique.

Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration.

Incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé).

Confusion mentale, hallucinations.

Plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante.

Œdème, plus rarement œdème de Quincke.

Choc anaphylactique.

Photosensibilisation.

Effets hématologiques :

Leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle.

Thrombocytopénie.

Anémie hémolytique.

Grossesse/allaitement/ enfant :

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas établi de données fiables de tératogenèse pour la prométhazine.

En clinique l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect fœtotoxique (2ème et 3ème trimestres) :

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'unnantihistaminique anticholinergique comme la prométhazine ont été rarement décrits des signes digestifs, liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...). Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier

trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3ème trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du **nouveau-né**.

ALLAITEMENT :

Compte tenu d'un passage faible, mais réel, des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

ENFANT :

Dans la mesure où les phénothiazines ont été considérées comme **d'hypothétiques facteurs de risque** dans la survenue de mort subite du **nourrisson**, la prométhazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Interaction/incompatibilité :

Médicaments abaissant le seuil épileptogène : L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru.

Médicaments atropiniques : Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc.

Médicaments sédatifs : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance.

Hypnotique : Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable.

Mises en garde :

Les **toux productives**, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un **expectorant ou un mucolytique** à ce médicament **antitussif**.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

LES ANTITUSSIFS NON OPIOÏDES NON ANTIHISTAMINIQUE :

OXELADINE :

Les spécialités : Paxéladine sirop®

La classe pharmacologique : Antitussif (R : système respiratoire).

La pharmacodynamie : Antitussif central, non opiacé, non antihistaminique.

La pharmacocinetique : Les données relatives à la pharmacocinétique de l'oxéladine sont très faibles.

Les indications : Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

Contre-indications : Allergie à l'un des constituants.

Effets indésirables : Des réactions d'hypersensibilité ont parfois été rapportées (urticaire, éruption cutanée, angiœdème).

Grossesse/allaitement/ enfant :

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse pertinente chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au citrate d'oxéladine est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament chez la femme qui allaite.

ENFANT :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg. Ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 30 mois en l'absence de données étayant l'efficacité et la sécurité dans cette tranche d'âge.

Interactions/incompatibilités :

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

Mises en garde :

- Les **toux productives**, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

- Il est illogique d'associer un **expectorant ou mucolytique** à un **antitussif**.

- Avant de prescrire un traitement **antitussif**, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

- Si la toux résiste à un **antitussif** administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

LES ANTITUSSIFS OPIOÏDES :

LA CODEINE :

Les spécialités : CodeDrill® sans sucre sol buv, Euphon® sirop, Néo-Codion® ad sirop, Néo-Codion® cp enr, Néo-Codion® enf sirop, Padéryl® cp enr, sirop, Poléry® ad sans sucre sirop, Poléry® ad sirop, Pulmosérum® sol buv, Tussipax® cp pellic, sirop, sol buv.

La classe pharmacologique : Classe pharmacothérapeutique : Antitussif (code ATC : R05D ; R : système respiratoire).

La pharmacodynamie : Codéine est un alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale, ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.

La pharmacocinetique :

- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre de 1 heure.

- Métabolisme hépatique.

- Environ 10 % de la codéine sont déméthylés et transformés en morphine dans l'organisme.

- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

- Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

Les indications : Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

Les contre-indications :

- Hypersensibilité (allergie).

- Allaitement.

- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

- Insuffisance respiratoire.

- Toux de l'asthmatique.

Les effets indésirables :

Aux doses thérapeutiques :

Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés.

Possibilité de : constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.

Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire.

Aux doses suprathérapeutiques :

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et **chez le nouveau-né** de mère intoxiquée à la codéine.

Grossesse/allaitement/enfant :

GROSSESSE :

Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence un effet malformatif particulier de la codéine dans l'espèce humaine.

Cependant, en fin de grossesse, des posologies élevées de codéine sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le **nouveau-né**.

De plus, il existe un risque de syndrome de sevrage chez le **nouveau-né** de mère toxicomane.

Compte tenu de ces données, il est possible d'utiliser ce médicament chez la femme enceinte pendant les deux premiers trimestres.

Pendant le troisième trimestre, la codéine peut être administrée ponctuellement en cas d'indication formelle.

ALLAITEMENT :

La codéine passe dans le lait maternel.

Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez **des nourrissons**, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques.

ENFANT :

D'une façon générale, la codéine est contre-indiquée chez les **enfants âgés de moins de 12 ans** en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital.

Interactions/incompatibilités :

Contre-indiquées : agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées : alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs, sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques), en particulier chez le sujet âgé.

Mise en garde :

Un traitement prolongé de codéine ou de codéthyline à forte dose peut conduire à un état de dépendance.

Les **toux productives**, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

Il est illogique d'associer un **expectorant ou mucolytique** à un **antitussif.**

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la **toux** qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un **antitussif** administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux. Les prises doivent être espacées de 6 heures minimum.

LA PHOLCODINE :

Les spécialités : Biocalyptol sans sucre sirop®, Biocalyptol sirop®, Broncalène voie orale®, Clarix Pholcodine Erysimum voie orale®, Codotussyl voie orale®, Dimétane sans sucre sirop, Pholcodyl voie orale®, Poléry enf sirop®, Pulmosodyl voie orale®, Respilène voie orale®.

La classe pharmacologique : Antitussifs (code ATC : R05DA08).

La pharmacodynamie : Pholcodine : dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine.

La pharmacocinetique :

La pholcodine est complètement absorbée après administration orale.

L'élimination s'effectue principalement dans les urines et 30 à 50 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée.

Le cinéole est absorbé par les muqueuses du tractus gastro-intestinal.

Son élimination s'effectue par voie urinaire et pulmonaire.

Les indications : Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

Les contre-indications :

- Hypersensibilité.

- Insuffisance respiratoire.

- Toux de l'asthmatique.

- Enfant de moins de 30 mois.

- Allaitement.

Les effets indésirables :

Possibilité de constipation, de somnolence, d'états vertigineux, de nausées, de vomissements, de bronchospasme, de réactions cutanées allergiques.

Grossesse/allaitement/enfant :

GROSSESSE :

Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de pholcodine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la pholcodine pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :

La pholcodine passe dans le lait maternel ; avec la codéine, quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses suprathérapeutiques. En cas d'allaitement, et par extrapolation avec la codéine, la prise de ce médicament est contre-indiquée.

ENFANT :

La dose quotidienne de pholcodine à ne pas dépasser est de 1 mg/kg chez l'enfant de 6 à 15 ans et de 0,5 mg/kg chez l'enfant de 30 mois à 6 ans.

Interactions/incompatibilités :

L'alcool est déconseillé : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux.

Les Autres dépresseurs du système nerveux central, les Autres dérivés morphiniques sont à prendre en compte.

Mise en garde :

- Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.

- Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique

NON DEPRESSEURS RESPIRATOIRES :

DEXTROMETHORPHANE :

Les spécialités : Biocadextro® sans sucre sirop, Dextrocidine® sirop, Drill Toux® sèche sans sucre sirop, Fluditec® Toux sèche sol buv, Fluimucil® toux sèche dextrométorphane sans sucre sirop, Fluimucil® toux sèche dextrométorphane sans sucre sol buv, Nodex® sirop, Pulmodexane® cp pellic, Pulmodexane® sans sucre sol buv, Surbron® toux sèche dextrométorphane sans sucre sol buv, Tussidane® cp pellic séc, sirop, Tussidane® sans sucre sol buv.

La classe pharmacologique : antitussifs, alcaloïdes de l'opium et dérivés (code ATC : R05DA09).

La pharmacodynamie : Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.

La pharmacocinetique : Le dextrométhorphane est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie, et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

Les indications : Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productives gênantes).

Les contre-indications :

- Allergie.

- Insuffisance respiratoire.

- Toux de l’asthmatique.

- Antidépresseurs de type IMAO, linézolide

Les effets indésirables :

Possibilité de constipation, somnolence.

Rarement : états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.

Grossesse/allaitement/enfant :

GROSSESSE :

Concernant la présence de dextrométhorphane, il n’y a pas de données fiables de tératogenèse chez l’animal.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphane.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d’entraîner une dépression respiratoire chez le **nouveau-né**.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphane par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l’origine d’un syndrome de sevrage chez le **nouveau-né**.

Compte tenu de la présence d’alcool, l’utilisation de ce médicament pendant la grossesse est à éviter.

ALLAITEMENT :

Le dextrométhorphane passe dans le lait maternel ; quelques cas d’hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des **nourrissons** après ingestion par les mères d’autres antitussifs centraux à doses suprathérapeutiques.

En conséquence, la prise de ce médicament est contreindiquée pendant l’allaitement.

ENFANT :

En l’absence d’autre prise médicamenteuse apportant du dextrométhorphane ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de dextrométhorphane à ne pas dépasser est **de 1 mg/kg chez l’enfant de plus de 10 ans**.

Les interactions/incompatibilités :

Contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

- IMAO sélectifs (moclobémide, toloxatone), par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs.

- Linézolide : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : Diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Déconseillées : **alcool** provoque une majoration de l'effet sédatif des **antitussifs centraux**. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; clonidine et apparentés ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression du système nerveux central.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.

Mise en garde :

Le dextrométhorphane peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool, ont été rapportés.

La prudence est particulièrement recommandée chez les **adolescents** et les **jeunes adultes** ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphane doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

NOSCAPINE :

Les spécialités : Tussisédal sirop

La classe pharmacologique : Antitussif opiacé, antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire).

La pharmacodynamie : La noscapine, dérivé opiacé, antitussif d'action centrale.

Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne ni dépression des centres respiratoires, ni accoutumance, ni toxicomanie.

La pharmacocinetique :

Les indications : Traitement symptomatique des **toux non productives gênantes**, en particulier à prédominance nocturne.

Les contre-indications :

- Antécédent d'hypersensibilité.

- Enfant de moins de 30 mois.

- Insuffisance respiratoire.

- Toux de l'asthmatique.

- Agonistes-antagonistes morphiniques.

Les effets indésirables :

Possibilité de : constipation, somnolence.

Rarement : états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques.

Grossesse/allaitement/enfant :

GROSSESSE :

Aspect malformatif (1er trimestre) :

Chez l'animal : Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse pour la noscapine et la prométhazine.

En clinique : Il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles pour la noscapine et, à ce jour, aucun effet nocif particulier n'a été signalé.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Aspect fœtotoxique (2e et 3e trimestre) :

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit par la suite que si nécessaire (indication formelle relevant d'un antitussif central), en se limitant à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du **nouveau-né**.

ALLAITEMENT :

La présence de prométhazine conditionne la conduite à tenir pendant l'allaitement.

Compte tenu d'un passage réel mais faible des antihistaminiques dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la prométhazine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

ENFANT :

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser la noscapine.

Interactions/incompatibilités :

Contre-indiquées : Agonistes, antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

A prendre en compte : Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques, en particulier chez le sujet âgé.

Déconseillées : Alcool, majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux.

Mise en garde :

Les **toux productives** qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire sont à respecter.

Il est illogique d'associer un **expectorant ou un mucolytique** à un **antitussif.**

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la **toux** qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Ce médicament contient des sulfites qui peuvent entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

ANTITUSSIFS D'ACTION PERIPHERIQUE :

HELICIDINE :

Les spécialités **:** Hélicidine sans sucre sirop®.

La classe pharmacologique **:** Antitussif d'action périphérique (R : système respiratoire).

La pharmacodynamie **:** L'hélicidine est une mucoglycoprotéine extraite d'Helix pomatia L.

Les indications **:** Traitement symptomatique des **toux non productives** gênantes.

Les contre-indications **:**

- Antécédent d'hypersensibilité.

- Nourrisson (moins de 2 ans).

Les effets indésirables :

Risque de surencombrement bronchique, notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace.

Annexe 2 : tableaux des antitussifs muccomodificateurs au Maroc.

Tableau 5: les spécialités pharmaceutiques contenant l'acétylcystéine.

DCI	Spécialités	Présentation	Age minimal d'utilisation
N-Acétylcystéine	**EXOMUC®**	Sachet	2ans
Acétylcystéine	**FLUIMUCIL®**	Sachet	2ans
Acétylcystéine	**MUCOLATOR®**	Poudre pour solution buvable	2ans

Tableau 6: les spécialités pharmaceutiques contenant la carbocysteine

Désignations	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
BRONCHOKOD®	Sirop enf (flacon de 125 ml) Sirop ad (flacon 300&125ml)	2% 5%	2ans
BRONCHATHIOL®	Sirop enf-nour (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 150ml)	2% 5%	2ans
BRONCHOCIST®	Sirop enf (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 125ml)	….. 5%	
BRONCHOFLUIDE®	Sirop enf-nour (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 300&125ml)	2% 5%	2ans
DRILL EXPECTORANT®	Sirop ad (flacon 150ml)	5%	15ans
HUMEX EXPECTORANT®	Sirop enf-nour (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 200ml)	2% 5%	2ans 15ans
MEDIBRONC®	Sirop enf (flacon 150ml)	2g/100ml	2ans
MUCICLAR®	Sirop ad (flacon 125 & 300ml) Sirop enf et nour (flacon 125ml)	5% 2%	5ans
MUCOCIL®	Sirop enf (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 125&300ml)	2% 5%	2ans 15ans
MUCOSTEINE®	Sirop (flacon 125ml)	5%	
RHINATHIOL®	Sirop enf-nour (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 125&200ml)	2% 5%	2ans

Tableau 7: les spécialités pharmaceutiques contenant du sulfogaiacol.

Désignation	Présentation	Age minimal d'utilisation
PECTRYL® (Bromhexine Chlorhydrate Sulfogaiacolate De Potassium)	Sirop (flacon 250&150ml)	2ans
TUSSIPHAN® (Chlorphenoxamine Chlorhydrate Sulfogaiacolate De Potassium Benzoate de Sodium Paracetamol)	Sirop (flacon 125ml)	2ans

Tableau 8: les spécialités pharmaceutiques contenant du guaifenesine,

Désignation	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
PULMOFLUIDE® (Acide benzoique, Guaifenesine, Terpine, Cineole, Extrait fluide d'Ipéca codéine)	Sirop (flacon 150ml)		
TOPLEXIL® (Oxomemazine, Guaifenesine)	Sirop (flacon 150ml)	0.0257%	1ans

Tableau 9: les spécialités pharmaceutiques contenant du bromhexine

Désignation	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
BISOLVON®	Solution buvable	0.2%	
PECTRYL® (bromhexine, Chlorhydrate Sulfogaiacolate De Potassium)	Sirop (flacon 150&250ml)		2ans

Tableau 10: les spécialités pharmaceutiques contenant l'ambroxol

Désignation	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
AMBROLYS®	Solution buvable (flacon 200ml)	15 MG / 5 ML	
BROCLAR®	Sirop (flacon 200ml)	15mg/5ml	
BROMAX®	Solution buvable (flacon 200ml)	15 mg/5 ml	2ans
BRONCOLIBER®	Solution buvable (flacon 200ml)	15 MG / 5 ML	2ans
BRONXOL®	Sirop (flacon 150ml)	0.3%	
BROXYL®	Solution buvable (flacon 250ml)	0.3%	
EUMOXOL®	Solution buvable (flacon 125ml)	0.3%	2ans
FLUIBRON®	Sirop (flacon 200ml) Suppositoire ad&enf	0.3%	
MUXOL®	Solution buvable (flacon 125&250ml)		2ans

Annexe 3 : tableaux des antitussifs centraux opiaces narcotiques au Maroc.

Tableau 11: les spécialités pharmaceutiques contenant la codéine.

Désignations	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
CODEFAN®	Sirop (flacon 200ml)	1	
CODETUX®	Sirop enf (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 180 ml)	90 140	30 mois
EUCALYPTINE LE BRUN®	Sirop (flacon 125ml)		30 mois
EUPHON®	Sirop ad (flacon 150 ml)		12ans
NEO-CODION®	Sirop enf (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 150ml)	85.6 161.1	Plus de 13Kg
POLERY®	Sirop ad (flacon 200ml)		15 ans
PULMOFLUIDE®	Sirop (flacon 150ml)	72	

Tableau 12: les spécialités pharmaceutiques contenant la pholcodine

Désignations	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
HEXAPNEUMINE®	Sirop (flacon 200ml)		15ans
TROPHIRES®	Sirop enf (flacon 125ml) Sirop ad (flanco 125ml)		6ans

Tableau 13: les spécialités pharmaceutiques contenant la noscapine

Désignations	Présentation	Dosage (mg)	Age minimal d'utilisation
GRILINTUS®	Sirop (flacon 125ml)	250	30mois

Tableau 14: les Spécialités pharmaceutiques contenant l'extrait de d'OPIUM

Désignations	Présentation	Dosage	Age minimal d'utilisation
PECTO-PUNCH®	Sirop (flacon 100ml)	47	

Tableau 15: les spécialités pharmaceutiques contenant le dextromethorphane

Désignation	Présentation	Dosage	Age minimal d'utilisation
AKINDEX ®	Sirop enf (flacon 125ml) Sirop ad (flacon 200ml)	100 133	30mois 15ans
DRILL TOUX SÉCHE®	Sirop ad (flacon 150ml)	15mg/5ml	15ans

Annexe 4 : tableau des antitussifs antihistaminiques au Maroc

Tableau 16: tableau des antitussifs antihistaminiques au Maroc

DCI	Spécialité	Présentation	Age minimal d'utilisation
Alimemazine	THERALENE®	Sirop (flacon 150ml)	
Oxomémazine	TOPLEXIL®	Sirop (flacon 125ml)	2ans
Piméthixène	CALMIXENE®	Sirop (flacon 150ml)	2ans
Promethazine	PHENERGAN®	Sirop (flacon 125ml)	2ans

Annexe 5 : tableau des antitussifs non opiaces, non antihistaminiques au Maroc

Tableau 17: tableau des antitussifs non opiaces, non antihistaminiques au Maroc

DCI	Spécialités	Présentation	Age minimal d'utilisation
Oxeladine citrate	PAXELADINE®	Sirop (flacon 125ml)	30mois

Annexe 6 : tableau des antitussifs issus des plantes au Maroc

Tableau 18: tableau des antitussifs issus des plantes au Maroc

Plante	Spécialités	Présentation	Age minimal d'utilisation
Extrait de lierre Grimpant	PROSPAN®	Sirop (Flacon 100ml et 200ml)	30mois
Grindelia Gelsemium Niaouli (paracétamol)	COQUELUSEDAL® ad, enf, nour	Suppositoire	
Terpine Huilles Essentielles	TERPONE® PULMOFLUIDE®	Sirop (flacon 200ml) Sirop (flacon 150ml)	30mois
Huille Essentielle d'Eucalyptus Ténoate de Sodium	TROPHIRES® ad, enf	Suppositoire	30mois

Annexe 7 : tableau des antitussifs d'homéopathie au Maroc

Tableau 19: tableau des antitussifs d'homéopathie au Maroc

Spécialité		Présentation	Age minimal d'utilisation
STODAL®		Sirop (flacon 200ml)	2ans

Annexe 8 : les données de l'IMS Health concernant les médicaments antitussifs (2014/2015).

Tableau 20: les donnes de l'IMS concernant les médicaments antitussifs (2014/2015)

			PAR UNITE			PAR DIRHAM		
		PA	Unités ANNEE/14	Unités ANNEE/15	% Evo	Dirhams ANNEE/14	Dirhams ANNEE/15	% Evo
Expectorants		ACETYLCYSTEINE	120 225	119 610	-1	2 832 333	2 833 344	0
		AMBROXOL	1740350	1946284	12	40 186 702	43 099 532	7
		BROMHEXINE	1 051 060	789 745	-25	17 570 351	12 654 741	-28
		CARBOCISTEINE	2 275 033	2 397 376	5	32 736 775	33 899 126	4
		CYSTEINE	4	1	-75	404	101	-75
		GUAIACOL	0	5		0	26	
		GUAIFENESIN	2 504 391	2 590 195	3	27 063 062	27 613 667	2
		SULFOGAIACOL	741 324	709 784	-4	11 149 236	10 464 081	-6
Antitussifs	Antihistaminique	ALIMEMAZINE	7 219	9 952	38	60 104	81 706	36
		FENSPIRIDE	3 880	4 357	12	158 711	173 326	9
		OXOMEMAZINE	681 789	780 585	14	6 547 311	7 298 471	11
		CHLORPHENAMINE				102 898 057	93 768 385	-9
		PROMETHAZINE	1 714 892	1 597 344	-7	15 514 159	14 282 248	-8
	Opioïde	CODEINE	5 655 339	6 077 228	7	71 716 372	76 231 524	6
		DEXTROMETHORPHAN	5 562 411	5 500 255	-1	7 314 968	8 319 683	14
	Périphérique	GLYCEROL	972 699	1 026 392	6	5 399 030	5 541 087	3
Homéopathie		BRYONIA DIOICA	119 488	131 500	10	2 046 781	2 192 103	7
		CEPHAELIS IPECACUANHA	1 774 938	1 855 250	5	19 406 576	20 580 493	6
		DROSERA ROTUNDIFOLIA	223 810	234 471	5	2 878 496	2 979 231	3
Phytothérapie		ALTHAEA OFFICINALIS	6 133	6 186	1	263 119	262 909	0
		EUCALYPTUS GLOBULUS	1 649 923	1 651 548	0	19 644 717	21 146 280	8
		GELSEMIUM SEMPERVIRENS	3 302 020	2 791 212	-15	38 110 558	31 644 620	-17
		GRINDELIA ROBUSTA	3 436 228	2 915 023	-15	39 165 989	32 574 413	-17
		HEDERA HELIX	215 622	342 113	59	4 075 257	6 465 937	59
		MARRUBIUM VULGARE				535 078	369 701	-30
		NIAOULI OIL	3 142 756	2 703 379	-14	37 393 658	31 940 748	-15
		PAPAVERINE	185 326	160 532	-13	4 295 837	4 482 027	4
		PAPAVER RHOEAS	268 594	334 609	25	6 825 788	8 692 983	27
		PINUS SYLVESTRIS	95 675	147 189	54	591 812	884 612	49
		PROPOLIS	267 218	332 884	25	8 581 710	10 596 418	23
		ROSMARINUS OFFICINALIS				61306	47677	-22
		THYMUS VULGARE	393 350	343 241	-13	4 195 536	3 769 079	-10
		TOLU BALSAM	257 674	272 967	6	3 476 054	3 634 243	5

Bibliographie

[1] Abdo-Rabbo A. Patient's care regarding consultation and dispensing in some of the public hospitals and private clinics in Sana'a. INRUD news 1995; 2 (5): 22-3.

[2] Cibotaru A. Iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie: Etude sur les difficultés rencontrées par les infirmiérs et les pharmaciens lors de la préparation des médicaments.

[3] Edouard B. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication de médicaments, A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard. Masson, Issy-les-Moulineaux (2009). ISBN: 978-2-294-61204-6. ed.: Elsevier Masson.

[4] Gasnier M. Les erreurs de dispensation à l'officine: de la réalité à la prévention.

[5] Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. Health policy and planning 2001; 16 (1): 13-20.

[6] Le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health policy and planning 1999; 14 (2): 89-102.

[7] World Health O. Promouvoir l'usage rationnel des médicaments-éléments principaux 2002.

[8] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. Bmj 2000; 320 (7227): 79-82.

[9] Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. Fundamental & clinical pharmacology 2003; 17 (1): 125-31.

[10] Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, A.P.Jonville-Béra. L'enfant et les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. Archives de pédiatrie 2006; 13 (2): 181-85.

[11] Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, Jonville A-PE, Autret E, Bavoux Fo, *et al.* Characteristics of medication errors in pediatrics. Dicp 1991; 25 (10): 1113-18.

[12] Tréluyer JM, Hubert P. Erreurs d'administration des médicaments chez le nouveau-né. Pons, G, C Huon et G Moriette Les médicaments en réanimation néonatale, editions Springer, Paris 1999.

[13] ANSM. Signaler une erreur ou risque d'erreur médicamenteuse 2013.

[14] Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique 2006.

[15] Françoise Brion, Anne Rouault, Bourdon O. Pharmacie clinique et pédiatrique 2012; (Pharmacie clinique et thérapeutique): 1227.

[16] AFSSAPS. Cas graves de surdosage rapportés avec Perfalgan® Nourrisson et enfants 10 mg/ml, solution pour perfusion 2011.

[17] Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clinical pharmacokinetics 2006; 45 (11): 1077-97.

[18] Martinot A, Najaf-Zadeh A, Pruvost I, Hue V, Amalberti R, Dubos F. Deaths from acute dehydration in young children: lessons and analysis of data from an insurance company database. Archives de Pédiatrie; 17 (2): 182-83.

[19] Arnaud P, Brion F. Formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant: aspects galéniques, pharmaceutiques et réglementaires. Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992: 41-47.

[20] Pons G. Modifications du devenir des médicaments dans l'organisme au cours de la maturation de l'enfant. Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992: 18-22.

[21] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. New England Journal of Medicine 2003; 349 (12): 1157-67.

[22] Bernheim C. Problèmes posés par l'adaptation d'une forme médicamenteuse à l'usage pédiatrique. Thérapie 1989; 44: 145-50.

[23] Saint-Martin C, Kanagaratnam L, de Boissieu P, Azzouz B, Taam MA, Trenque T. Les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie: expérience d'un centre régional de pharmacovigilance. Thérapie; 71 (5): 467-73.

[24] Tafuri G, Trotta F, Leufkens HGM, Martini N, Sagliocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? European journal of clinical pharmacology 2009; 65 (2): 209.

[25] Autret-Leca E, Marchand MS, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP. Pharmacovigilance en pédiatrie. Archives de pédiatrie; 19 (8): 848-55.

[26] Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide. Drug safety; 34 (5): 415-28.

[27] Vidal E. Vidal 2017.

[28] Autret-Leca E. Le bon usage des médicaments en pédiatrie. Médecine & enfance 2010; 30 (8): 374-79.

[29] G. PREVOT, M. MURRIS, A. DIDIER, D. LAUQUE, RANCE F. Toux chez l'enfant et l'adulte 2008.

[30] Toux de l'adulte [Available from: www.vidal.fr/recommandations/2737/toux_de_l_adulte/la_maladie/.

[31] Brouard J, Bach N, Kauffmann D, Duhamel JF. La toux incessante chez le nourrisson. Journal de pediatrie et de puericulture 2003; 16 (5): 262-66.

[32] Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. European Respiratory Journal 1995; 8 (7): 1193-202.

[33] Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax 2008; 63 (Suppl 3): iii1-iii15.

[34] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 2004 Philadelphia. WB Saunders.

[35] Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract 2002; 52 (478): 401-09.

[36] Eccles R. Placebo effects of antitussive treatments on cough associated with acute upper respiratory tract infection. Cough: causes, mechanisms and therapy 2003: 259.

[37] Lee PCL, Cotterill-Jones C, Eccles R. Voluntary control of cough. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2002; 15 (3): 317-20.

[38] Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. Respiration physiology 1998; 114 (1): 5-15.

[39] Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. Journal of Applied Physiology 1988; 65 (3): 1007-23.

[40] Fontana GA. Motor mechanisms and the mechanics of cough. Cough: Causes, mechanisms and therapy 2003: 193-205.

[41] Leith DE, B.J., Sneddon SI. Handbook of physiology 1986.

[42] Moinard J, G M. Physiologie de la toux. 2000.

[43] Kian Fan Chung, MD, DSc. COUGH.

[44] Nishino T, Tagaito Y, Isono S. Cough and other reflexes on irritation of airway mucosa in man. Pulmonary pharmacology 1996; 9 (5-6): 285-92.

[45] Canning BJ, Mori N, Mazzone SB. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. Respiratory physiology & neurobiology 2006; 152 (3): 223-42.

[46] Pierre A. Toux et reflexe respiratoire decapité. presse medicale 1941.

[47] Yernault JC, Tuchais E. Symptomatologie et sémiologie des maladies respiratoires. Encycl Med Chir. Pneumologie: 6-000.

[48] Gajdos V, Adam C, Allali S, Bouchireb K, Cuinet A, Ecochard E, *et al.* Pédiatrie Elsevier Masson.

[49] BELLONG M. Bronchopathies chroniques obstructives de l'enfant. Revprat 1988.

[50] PIACAUX M, SAINT PD. La toux d'origine rhinopharyngée. Rev prat 1973.

[51] LEBEAU B. Diagnostic de la toux. Enc med Chir 1990.

[52] BONNAUD J, MALAUZAT F, EICHLER C, GERMOUTY B. Les grands axes du traitement de la bronchite chronique. Gaz Méd 1982.

[53] Polu JM, Puchelle E, Sadoul P. Les fluidisants bronchiques: pharmacologie des mucomodificateurs bronchiques. La Semaine des hôpitaux de Paris 1984; 60 (9): 643-58.

[54] HERNAN R, HAVEZ DP. Antitussif et expectoraants. CHIRURGIE, ENCYCLOPEDIE MEDICALE 1988.

[55] AIACHE J.M, PRADELLE J, C.L. M. La rhéologie des expectorations 1970.

[56] HAKKOU F, JAOUEN, BOUZOUBAA A. Les fluidifiants. Phamacologie spéciales 2eme partie. Casablanca Univ Hassan II; 1989-1990.

[57] Keal E. Modifications des propriÃ©tÃ©s physico-chimiques de l'expectoration dans divers Ã©tats pathologiques, et leur traitement. Poumon Coeur 1970; 26 (1): 25-34.

[58] Ziment; I. Respiratory pharmacology and therapeutics. . In: W.B. Saunders Company editor; 1978. p 41-104.

[59] Lenoir G. Mucolytiques et mucorégulateurs que sait-on?: Quelle action clinique? Journal de Pédiatrie et de Puériculture 1990; 3 (3): 157-60.

[60] Effets des médicaments sur la clairance muco-ciliaire [Available from: www.respir.com/EffetsMedicamentsClearance

[61] Dalibon P. Thérapeutique antitussive, faire le bon choix. Actualités Pharmaceutiques; 55 (561): 23-31.

[62] Antitussifs et expectorants (mucolytiques) [Available from: http://gillot55.free.fr/Articles/2008-01-06_Antitussifs_et_expectorants.htm.

[63] Weiss; T, Dorow; P, Felix; R. Mukoziliare clearance unter sekretolytischer beeinflussung durch ambroxol. In: Pneumol. P editor; 1981. p 343-86.

[64] Weiss; T, Dorow; P, Felix; R. Effect of a beta-adrenergic drug and a secretolytic agent on regional mucociliary clearance in patients with cold. Chest 1981. p 881-85.

[65] Grassi; C. Biomedical and functional changes in bronchoalveolar parameters induced by ambrol treatement of chronic brochitis. . In: E.V. Cosmi EMS, Eds editor. Pumonary surfactant system; 1983. p 361-70.

[66] Bertoli; L. Action of ambroxol on mucociliary clearance. In: E.V. Cosmi EMS, Eds editor. Pulmonary surfactant system; 1983. p 349-60.

[67] K Morgenroth, W Schlake. Unspezifische Begleitreaktion in der Bronchialwand bei der lungentuberkulose und irhe Behandlung mi NA 872. In: Wien Med. Wschr. editor; 1975. p 34-43.

[68] Catena; E. The components of alveolar surfactant of the human lung in normal and in pathological states. In: E.V. Cosmi EMS, Eds editor. Pulmonary sufactant system 1983. p 33-38.

[69] Curti; PC. Clinical study of the effect of ambroxol on lung function test in cigarette smokers without other pulmonary disease. Ospedale generale Sondalo-Italie. Taormina (Italie) 27 mars 1983.

[70] A Cornette, Polu JM. Les antitussifs. E.M.C poumon ed.; 1988.

[71] Zawaki JK, Irwin RS, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Hour osophageal Ph monitoring in evalusting gastroesophagea reflex so the cause of chronic cough. Am.Rv.Med ed.; 1988.

[72] Vidal E. antitussifs. Guide national des prescriptions; 1995.

[73] pharmacie PDDe. Thérapeutique antitussive, faire le bon choix. Actualités pharmaceutiques, n° 561 Décembre 2016: 29.

[74] Médicaments de la toux [Available from: http://p2r0910.free.fr/dl/Roneos%20P2%20%282eme%20quad%29/Pharmaco%20PP/Pharmacologie_PP_-_Pr_DAMASE-MICHEL.pdf.

[75] Désencombrement bronchique. Techniques. [Available from: www.respir.com/doc/abonne/base/KineDesencombrementTechniques.asp.

[76] Oligomed. Se soigner par l'oligothérapie [serial on the Internet]rom|: URL|.

[77] Nouvelles modalités de prise en charge de la toux chez le nourrisson (enfant de moins de 2 ans). Point d'information [Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouvelles-modalites-de-prise-en-charge-de-la-toux-chez-le-nourrisson-enfant-de-moins-de-2-ans-Point-d-information.

[78] Rafouk A Connaissances, attitudes et pratiques de la population en matière d'infections respiratoires aigue de lenfant (enquête auprès de 148 pharmaciens) Casablanca 1990.

[79] AGLILI. F.Z, R. M. A., BARKAT. A, EL HASSANI. A (2017). "THE INTEREST OF MUCOLYTIC DRUGS IN BRONCHIAL AIRWAY CLEARENCE IN LITTLE CHILDS." WORLD JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL AND MEDICAL RESEARCH.

[80] Classement vault 2012

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
— الرباط —
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب اللّه في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"واللّه على ما أقول شهيد"

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط

سنـة : 2019

أطروحة رقم: 07

الشراب الرئوي في طب الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيد امادو ديادي مايكا

المزداد في 16 دجنبر 1992 بـمالـي

لـنـيـل شـهـادة

دكـتـور فـي الصيدلة

الكلمات الأساسية : طفل؛ شراب؛ رئة؛ سعال

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد أمين الحسني أستاذ في طب الأطفال	رئيس
السيد يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة والسموم	مشرف
السيدة أمينة آيت القاضي أستاذة في علم الصيدلة والسموم	عضو
السيدة نعيمة الحفيظي أستاذة في طب الأطفال	عضو