

**UE 066**

# **Modificateurs de la respiration**

**Janvier 2025**

**Pr Y. MALLEM**

# Plan du cours

## 17 chapitres

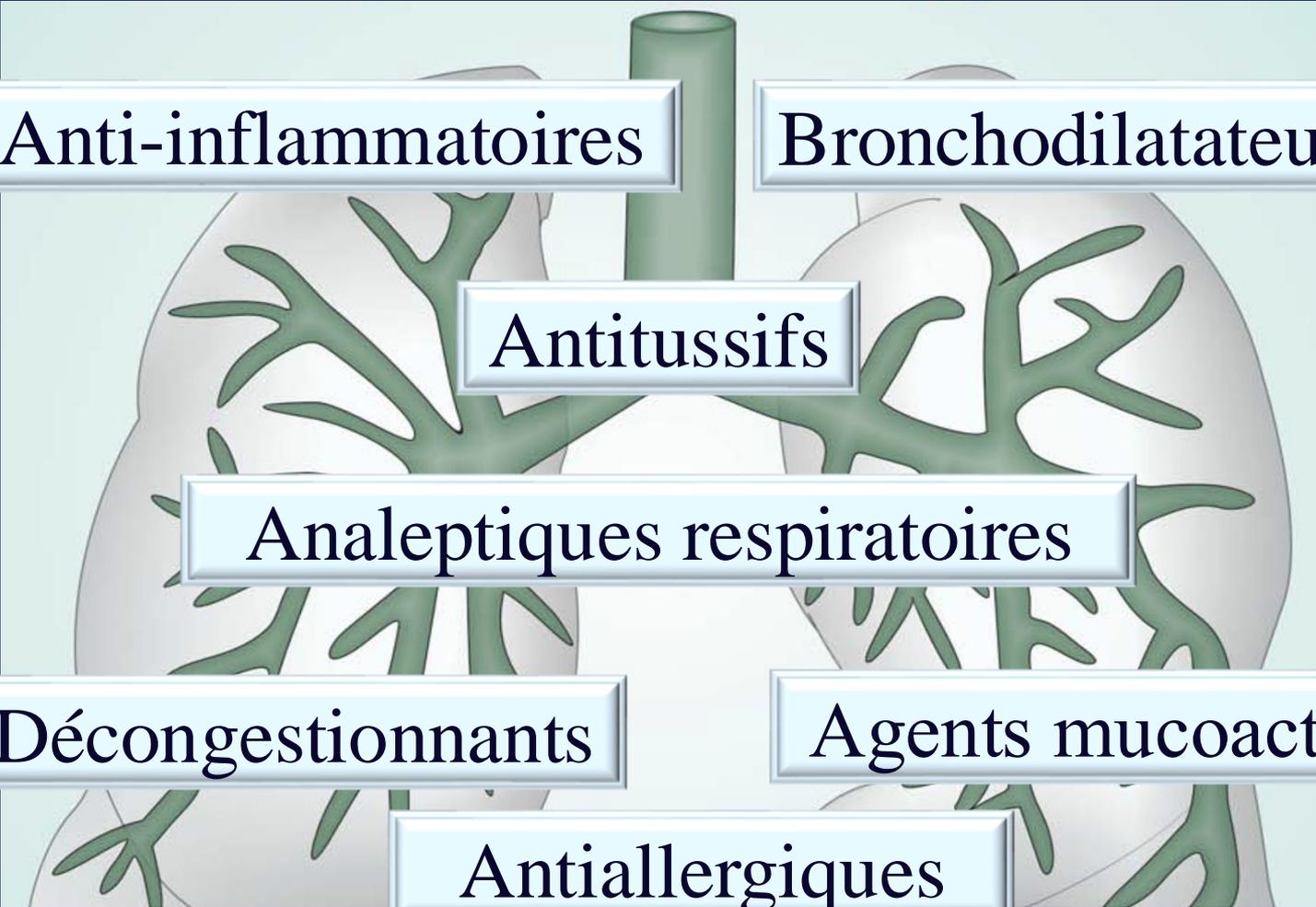
- Les anti-inflammatoires (chapitres 1 et 2)
- Les modificateurs de la fonction circulatoire (5 à 7)
- Les modificateurs de la fonction urinaire (4)
- Les modificateurs des fonctions digestive et hépatique (3)
- Les modificateurs respiratoires (8)
- Les modificateurs de la fonction de reproduction (16)
- Les modificateurs du système nerveux (9 à 15)
- Les promoteurs de croissance en élevage (17)

# Objectifs

- **Etre capable de :**
- Citer les principales molécules utilisées en thérapeutique respiratoire
- Connaitre les grandes lignes de leur mode d'action
- Préciser leurs effets, y compris les effets secondaires et toxiques
- Citer et évaluer leurs principales indications et contre-indications éventuelles
- Tenter d'analyser les choix thérapeutiques associés à leur usage

# Plan

- Introduction
- Éléments de physiopathologie
- Bronchodilatateurs
- Modificateurs sécrétoires
- Analeptiques respiratoires
- Antitussifs
- Composés divers



Anti-inflammatoires

Bronchodilatateurs

Antitussifs

Analeptiques respiratoires

Décongestionnants

Agents mucoactifs

Antiallergiques

Médicaments de la respiration en  
médecine vétérinaire

# Modificateurs respiratoires

## ❑ Médicaments symptomatiques :

- ❑ assurer la perméabilité des voies aériennes
- ❑ normaliser les échanges alvéolo-capillaires
- ❑ relancer la ventilation

## ❑ Complément du traitement étiologique :

- ❑ anti-infectieux
- ❑ antiallergique

# Plan

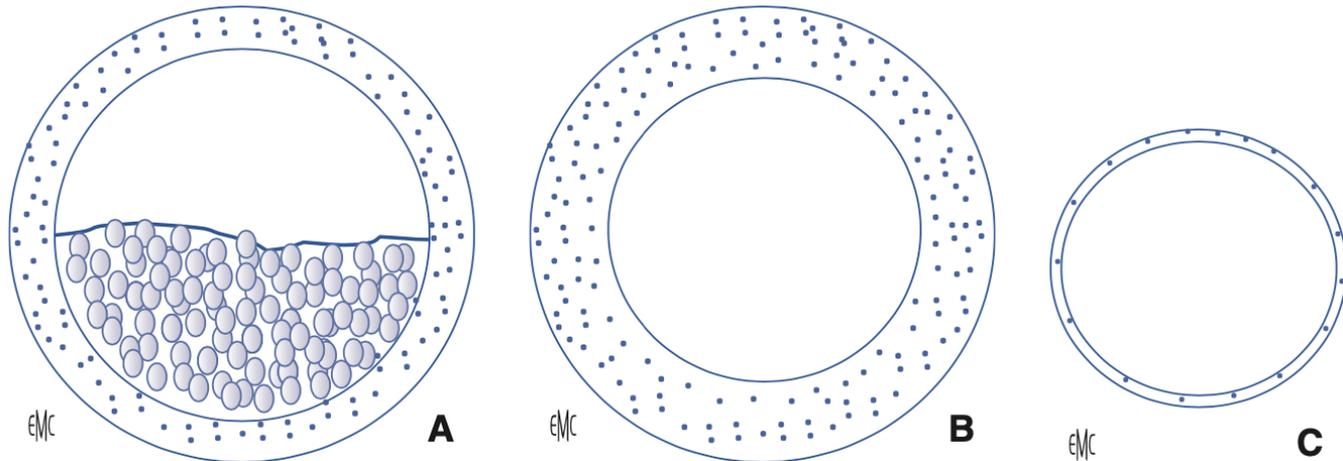
- Introduction
- Éléments de physiopathologie
- Bronchodilatateurs
- Modificateurs sécrétoires
- Analeptiques respiratoires
- Antitussifs
- Composés divers

# A vous la parole...

Quelles sont les propositions probablement vraies concernant les causes de l'obstruction bronchique ?

- Un œdème inflammatoire
- Un bronchospasme
- Une hypertrophie du muscle bronchique
- Une perturbation des sécrétions bronchiques
- Un rétrécissement des voies aériennes

# L'obstruction bronchique



**A : Hypersécrétion**

**B : Epaissement de la paroi bronchique**

**C : Rétrécissement aérien**

# L'inflammation

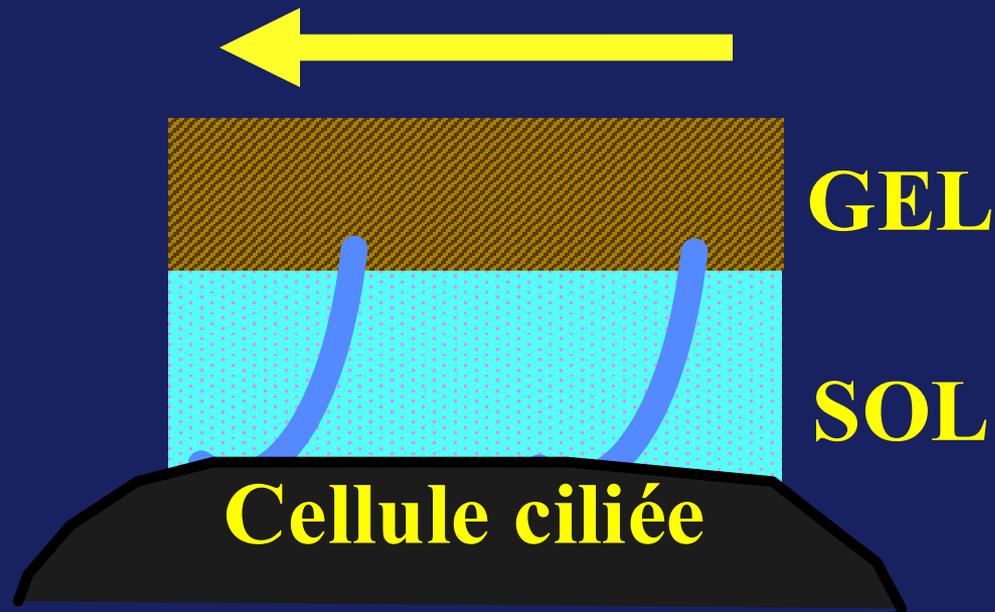
- rétrécissement de la lumière (oedème)
- lésions alvéolo-capillaires
- modifications du surfactant

# Le spasme bronchique

- Facteurs nerveux
  - parasympathique
    - ◆ hyperréceptivité et hyperréactivité
  - orthosympathique (à long terme)
    - ◆ hyporéactivité  $\beta_2$
    - ◆ hyperréceptivité  $\alpha_1$
- Facteurs humoraux
  - nombreux médiateurs

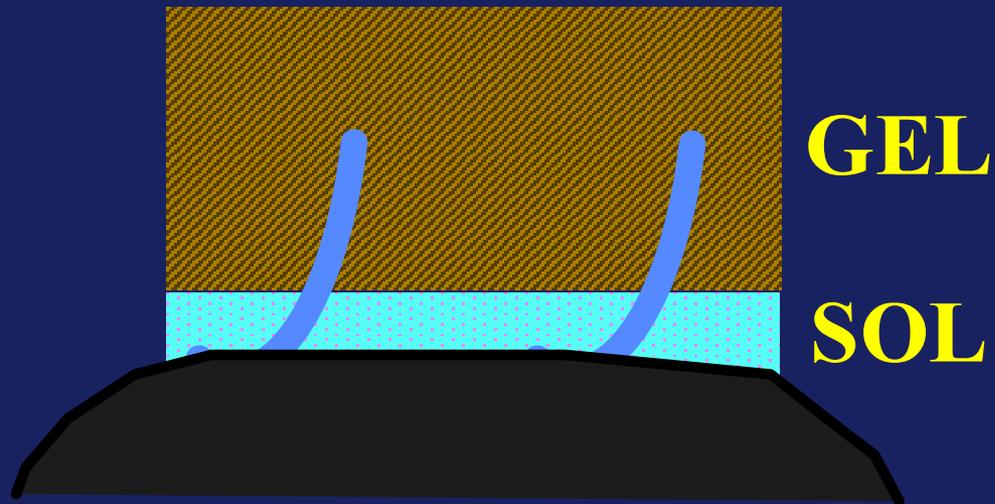
# Sécrétions normales

- Escalator mucociliaire



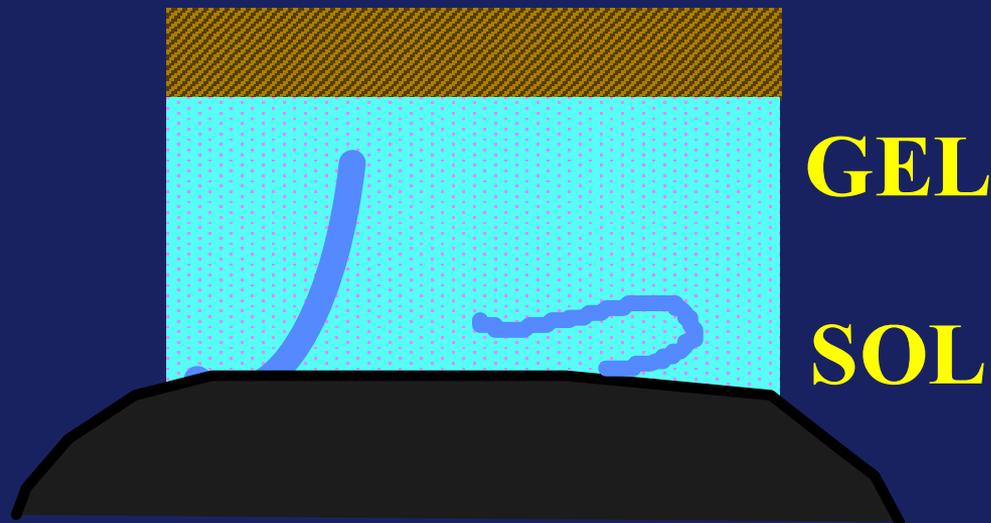
# Hypersécrétion muqueuse

*hyperviscosité - cils "englués"*



# Hypersécrétion aqueuse

*hypoviscosité - cils désynchronisés*



# Extension vers les alvéoles

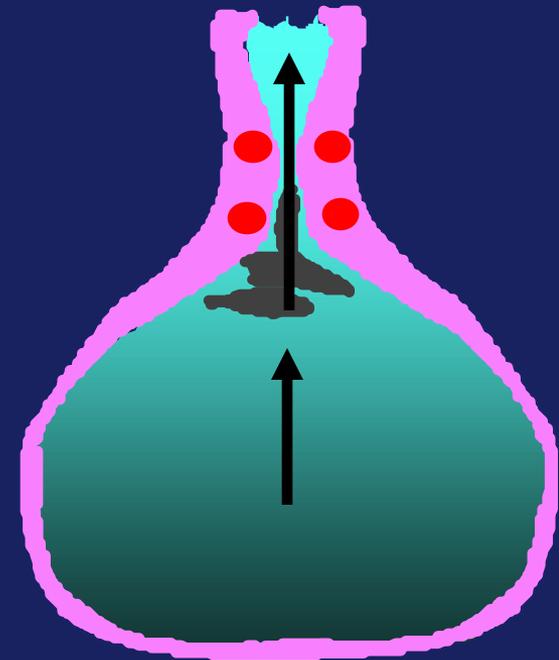
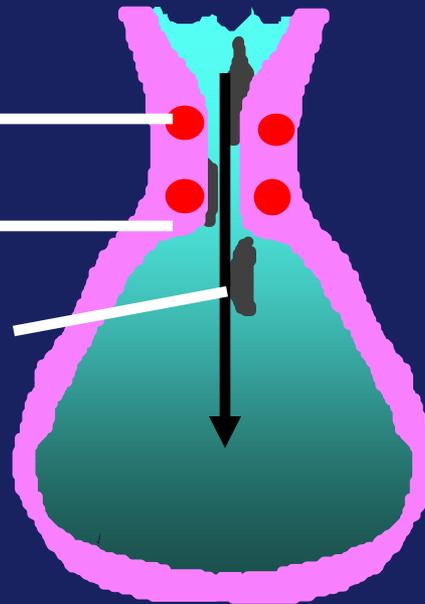
*Inspiration*

*Expiration*

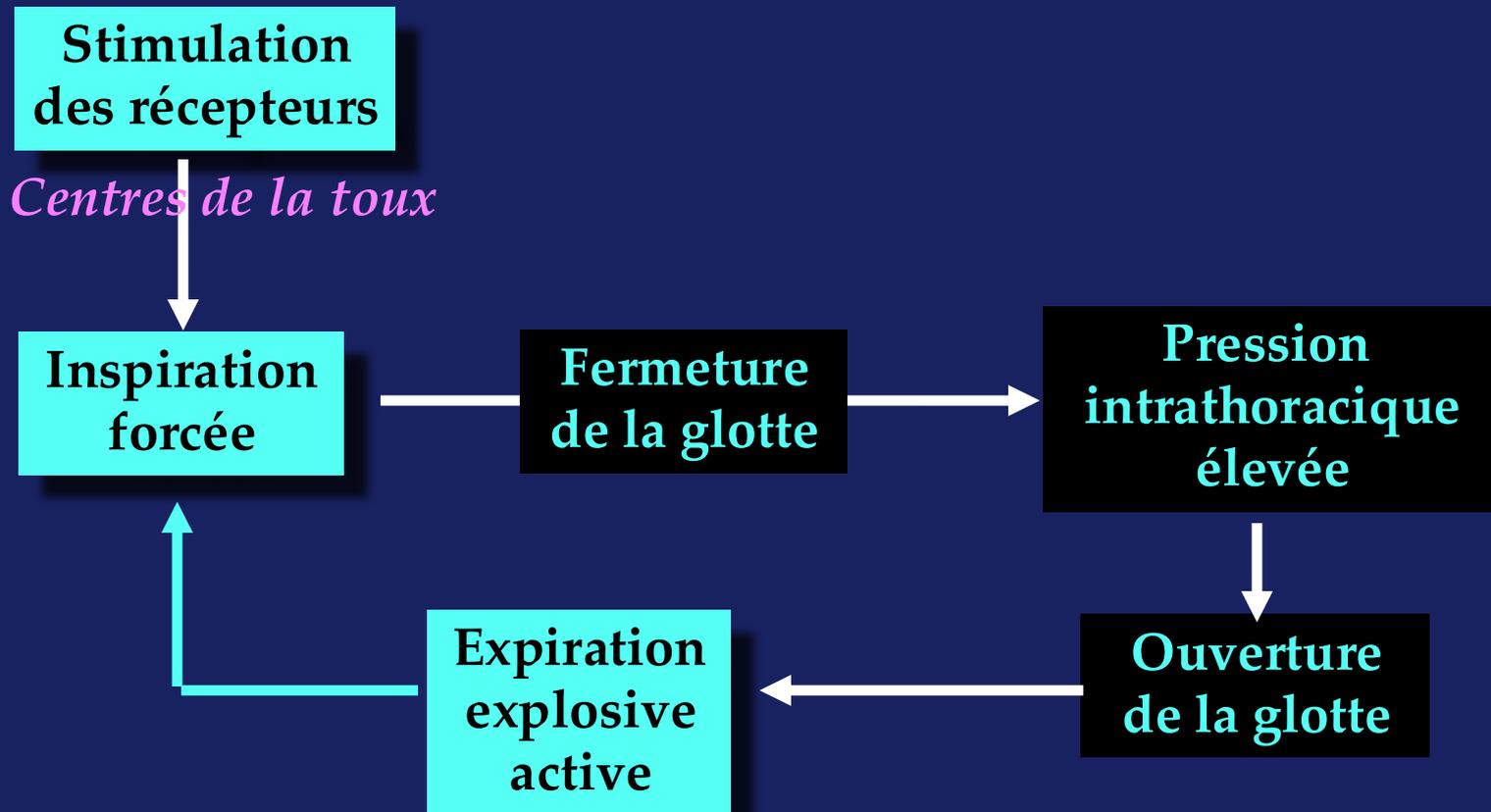
Spasme

Oedème

Hypersécrétion



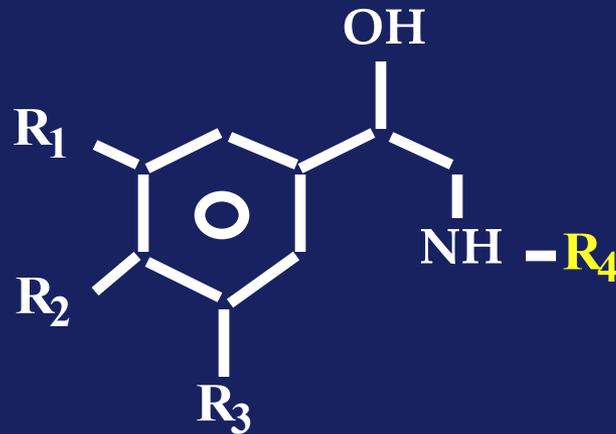
# La toux



# Plan

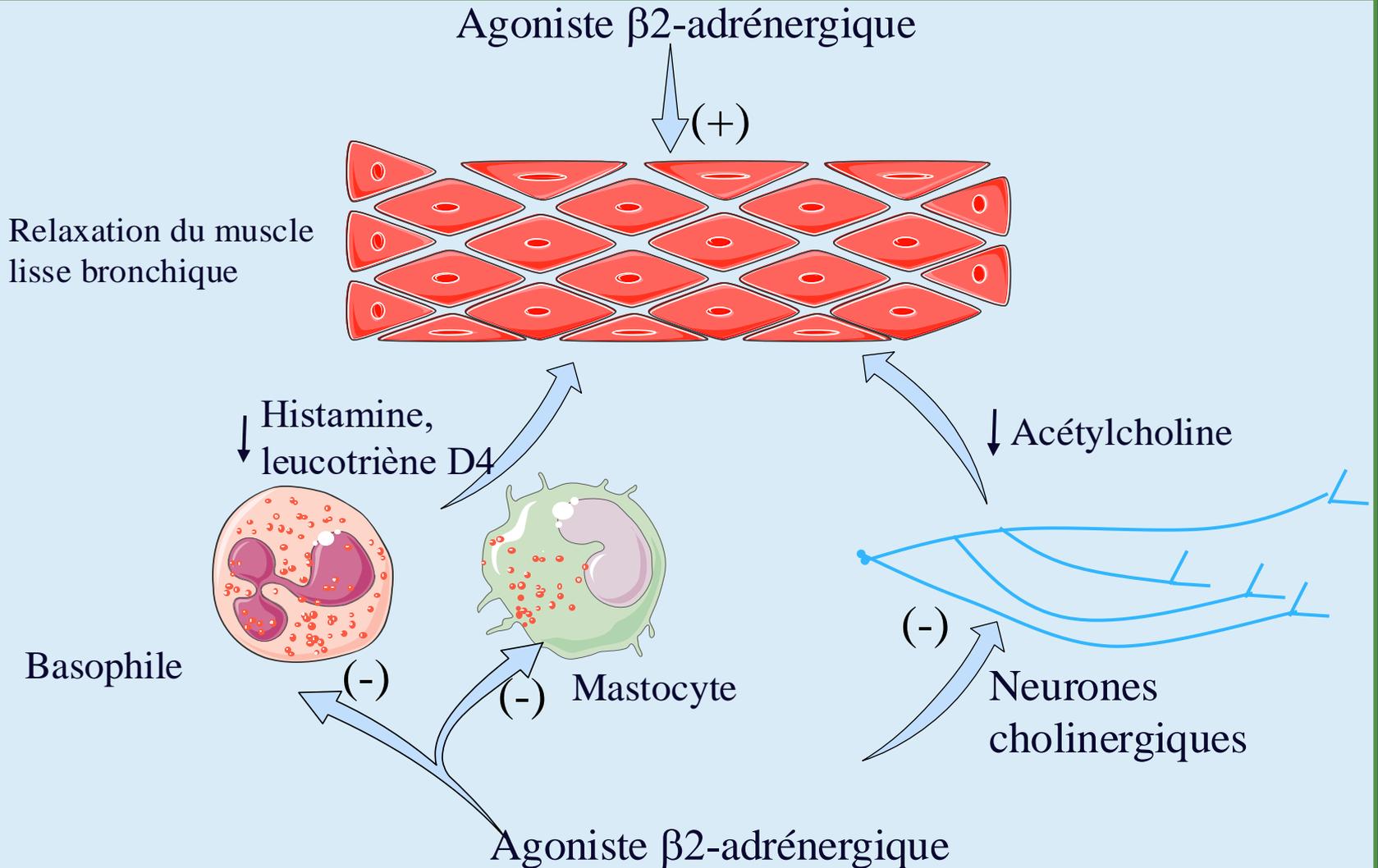
- Introduction
- Éléments de physiopathologie
- **Bronchodilatateurs**
  - $\beta$ 2-sympathomimétiques
    - Bases xanthiques
    - Parasympatholytiques
- Modificateurs sécrétoires
- **Analeptiques respiratoires**
- Antitussifs
- Composés divers

# $\beta$ 2-Sympathomimétiques



DENOMINATION COMMUNE	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<i>salbutamol</i>	CH <sub>2</sub> OH	OH	H	
<i>terbutaline</i>	OH	H	OH	
<i>clenbutérol</i>	Cl	NH <sub>2</sub>	Cl	

# $\beta$ 2-Sympathomimétiques



## $\beta$ 2-sympathomimétiques

- réduisent le tonus bronchique (*par effet antagoniste fonctionnel*)
- inhibent la dégranulation des mastocytes et des basophiles (*effet antiallergique, et bronchodilatateur indirect*)
- réduisent la viscosité du mucus et augmentent l'activité de l'escalator muco-ciliaire
- sont plus efficaces par voie inhalée qu'en *per os*

# β2-Sympathomimétiques

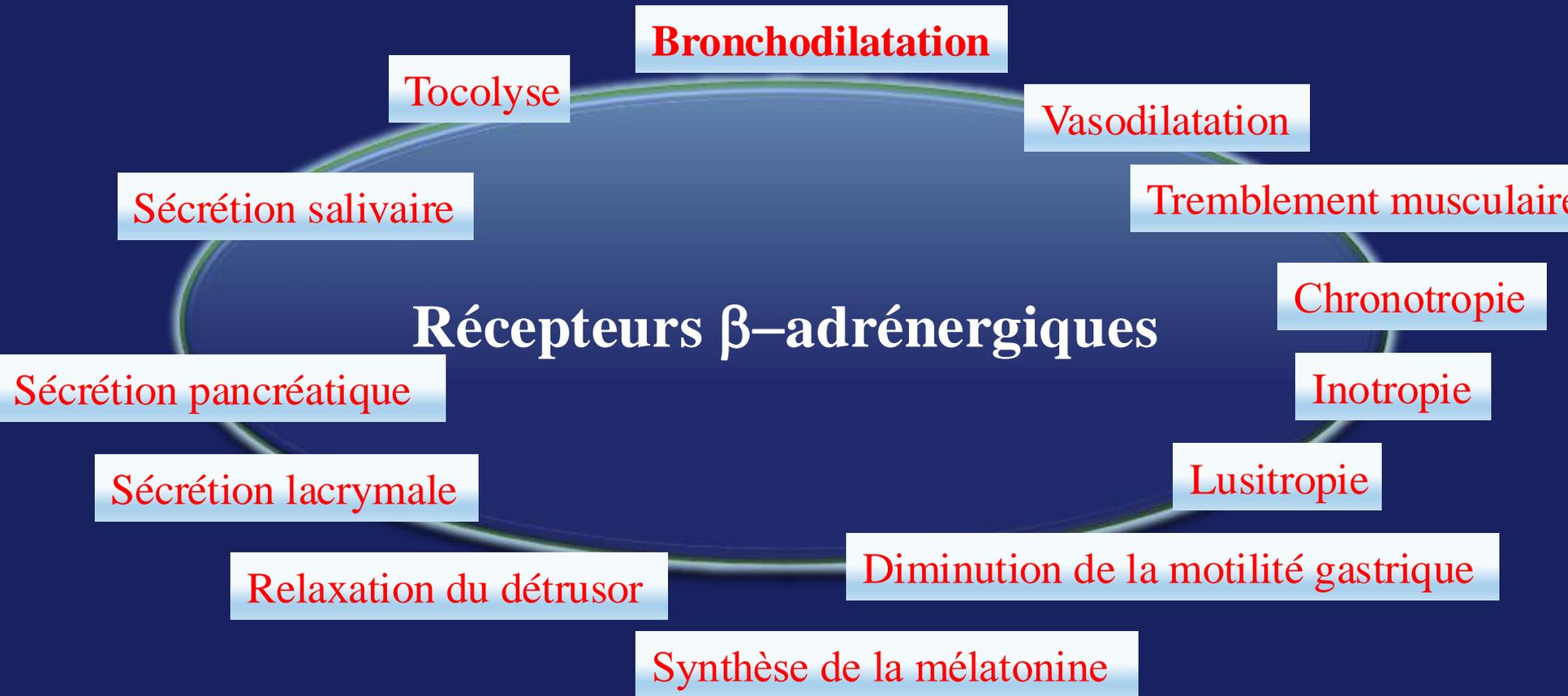
	Dénomination commune	Spécialité pharmaceutique (®)	Voie d'administration	Posologie (µg/kg/j)
<b>Molécules à durée d'action moyenne</b>	Clenbutérol	Ventipulmin <sup>a</sup> Equipulmin <sup>a</sup> Dilatérol <sup>a</sup>	p.o., i.v.	CV : 0,8–3,2 (2 fois)
	Salbutamol	Ventoline (H) Salbumol (H)	Inhalation	CT : 100–300 (2 fois, en urgence <sup>b</sup> )
	Terbutaline	Bricanyl (H)	p.o. i.v., i.m.	CT : 150 (2 fois en urgence) CT : 10 (2–3 fois long terme)
<b>Molécules à durée d'action prolongée</b>	Salmétérol	Sérévent (H)	Inhalation	CT : 25–50/animal (2 fois, long terme)
	Formotérol	<i>in</i> Flutiform (H) Foradil (H), Formoair (H)	Inhalation	Non déterminé

CT : chat ; CV : cheval ; H : spécialité pharmaceutique humaine ; h : heure ; i.m. : voie intramusculaire ; i.v. : voie intraveineuse ; p.o. : per os.

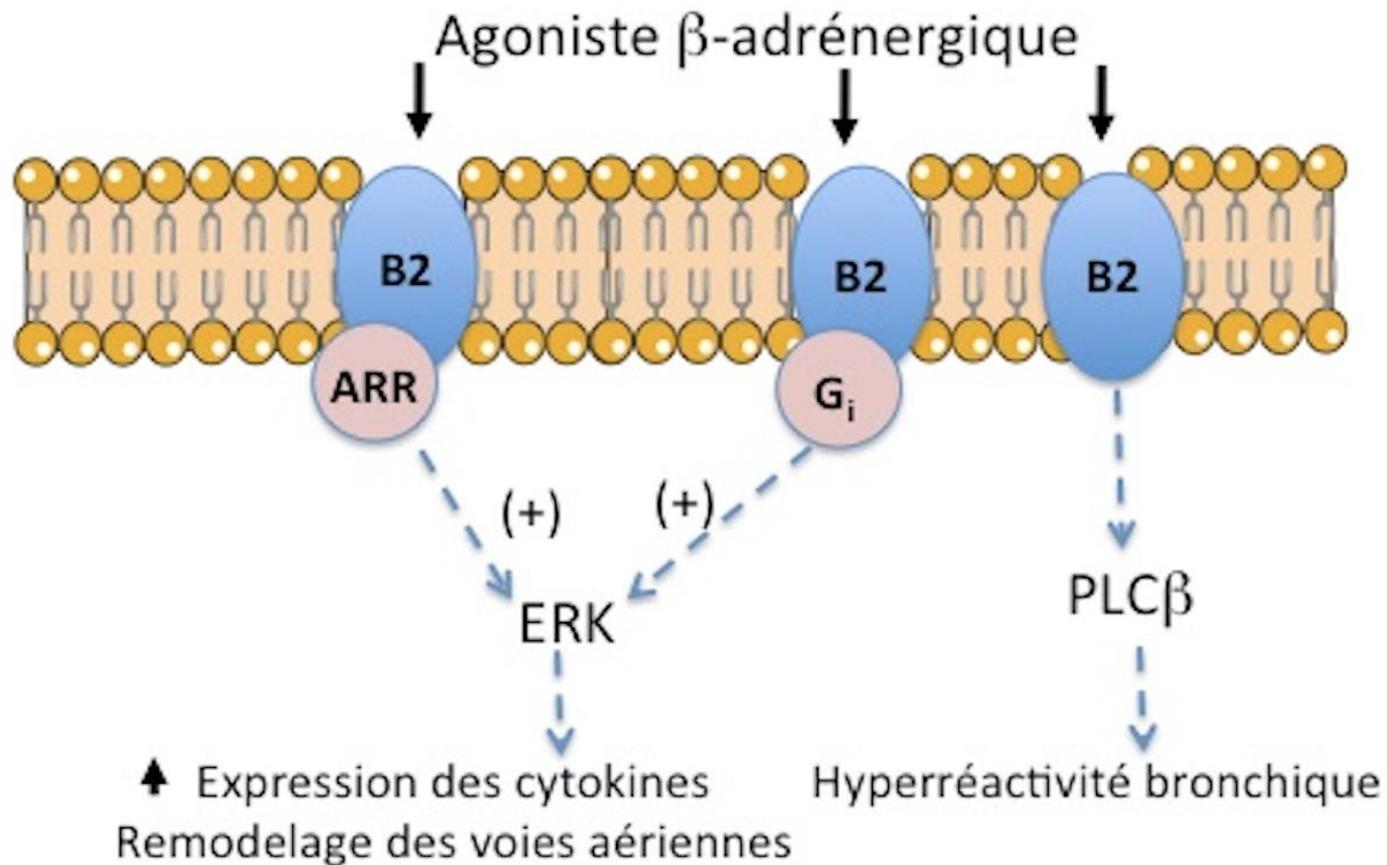
<sup>a</sup>Spécialité pharmaceutique validée seulement chez le cheval.

<sup>b</sup> Ne doit pas être utilisé en traitement à long terme chez des chats souffrant de crises quotidiennes en raison de ses effets pro-inflammatoires.

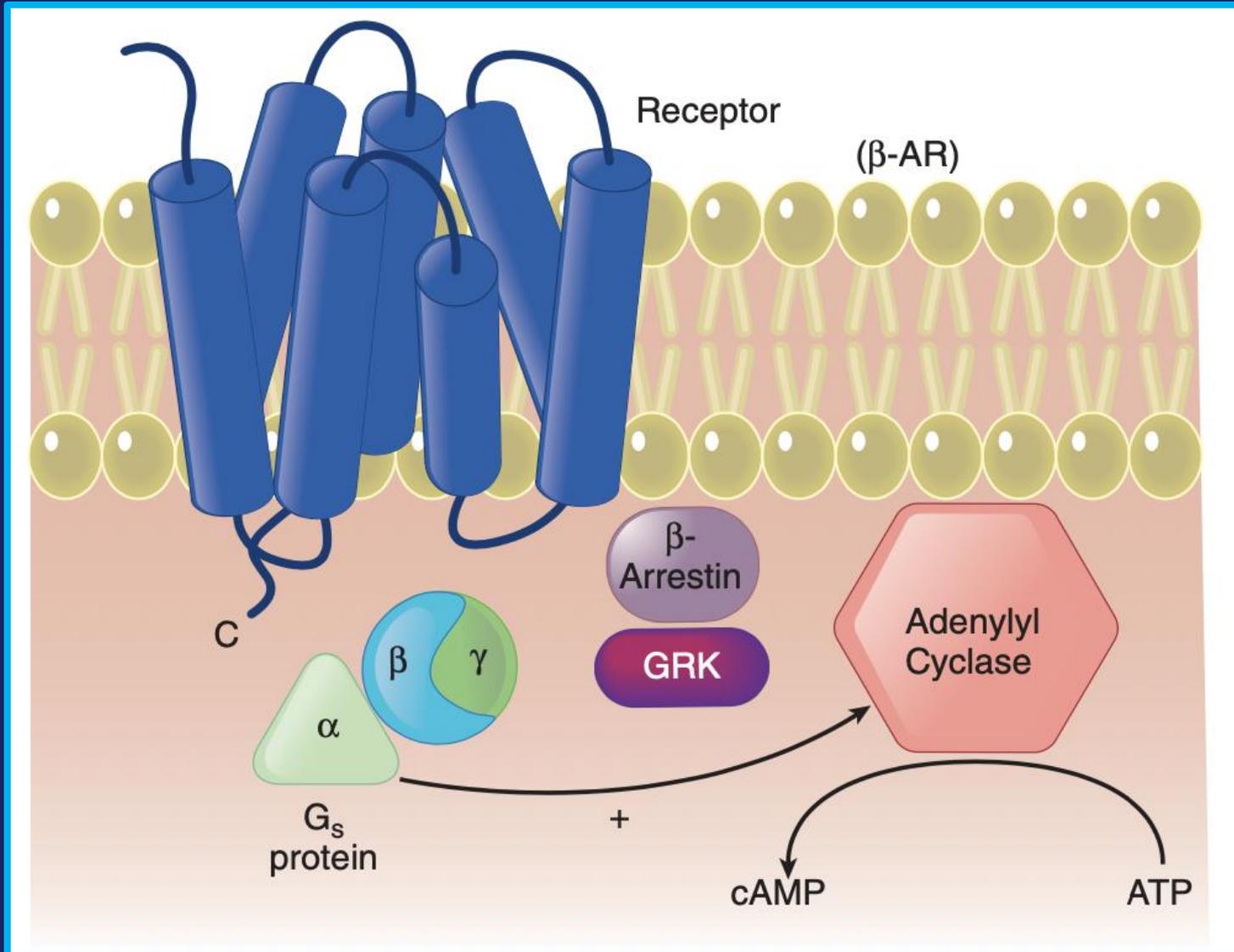
# $\beta$ 2-Sympathomimétiques : effets systémiques



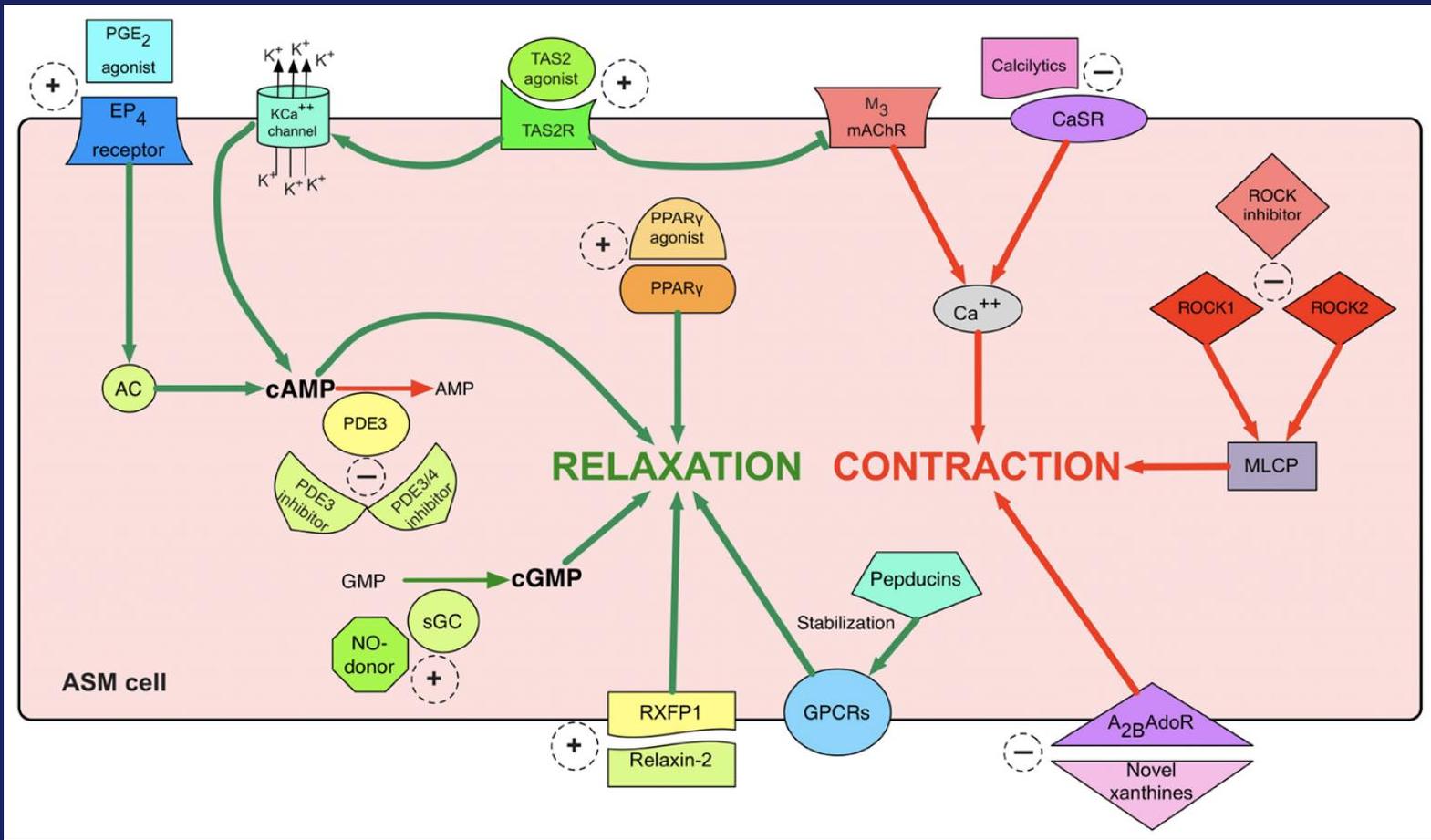
# $\beta$ 2-mimétiques : quels risques à long terme ?



# $\beta$ 2-mimétiques : quelles alternatives ?



# $\beta$ 2-mimétiques : quelles alternatives ?



# Parasympatholytiques

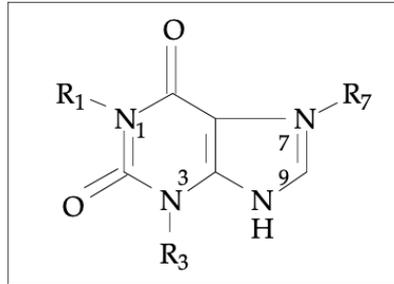
Dénomination commune	Nom déposé (®)	Doses ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ )
Atropine	Atropine sulfate aguettant (H)	CT: 25–50 (s.c., i.v.)
Glycopyrrolate	Robinul-V	CT, CN: 10–20 (i.v., s.c.)
Bromure d'ipratropium	Atrovent (H)	CT: non déterminé CV: 180–450 $\mu\text{g}/\text{cheval}$ toutes les 6 h avec un nébulisateur mécanique

CN: chien; CT: chat; CV: cheval; H: spécialité pharmaceutique humaine; i.v.: voie intraveineuse; s.c.: voie sous-cutanée.

# Parasympatholytiques

- assèchement des muqueuses
- tarissement des sécrétions
- effets cardio-vasculaires, digestifs, oculaires
  
- **à réserver aux crises aiguës graves**

# Les bases xanthiques



DENOMINATION COMMUNE	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>
<i>théophylline</i>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<i>aminophylline*</i>	H	CH <sub>3</sub>	H
<i>acéfylline</i> = <i>acépifylline</i>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> — COOH
<i>diprophylline</i> = <i>dyphylline</i>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH} - \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$
<i>bamiphylline</i>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2 - \text{N} - (\text{CH}_2)_2\text{OH} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$

Structure générale des bases xanthiques  
 (\* aminophylline = théophylline + éthylènediamine)

# Les bases xanthiques

Principales bases xanthiques.

Dénomination commune	Nom déposé (®)	Doses (mg/kg/j)
Théophylline	<i>in</i> Ser <del>X</del> vapulmyl Théostat (H), Dilatrane (H), Xanthium (H), Euphylline (H)	CN : 20 (p.o., une fois) CT : 10 (p.o., deux fois)
Aminophylline	Aminophylline Renaudin (H)	CN : 10 (p.o., trois fois) CT : 2-5 (p.o., deux fois) CT : 1-2 (i.v. lente)
Diprophylline	<i>in</i> Pulmozonol <i>in</i> Didropulmine <i>in</i> Bio-pulmone	CN, CT : 100 à 250/animal (i.m., s.c., i.v.)

CN: chien; CT: chat; H: spécialité pharmaceutique humaine; i.m.: voie intramusculaire; i.v.: voie intraveineuse; p.o.: per os; s.c.: voie sous-cutanés.

Dermine  
Biocanina



Les bases xanthiques relâchent les fibres musculaires lisses, avec un tropisme bronchique marqué. Leur mode d'action passe par une inhibition des phosphodiesterases, donc une augmentation de l'AMPc intracytoplasmique, et par un antagonisme des récepteurs A1 de l'adénosine.

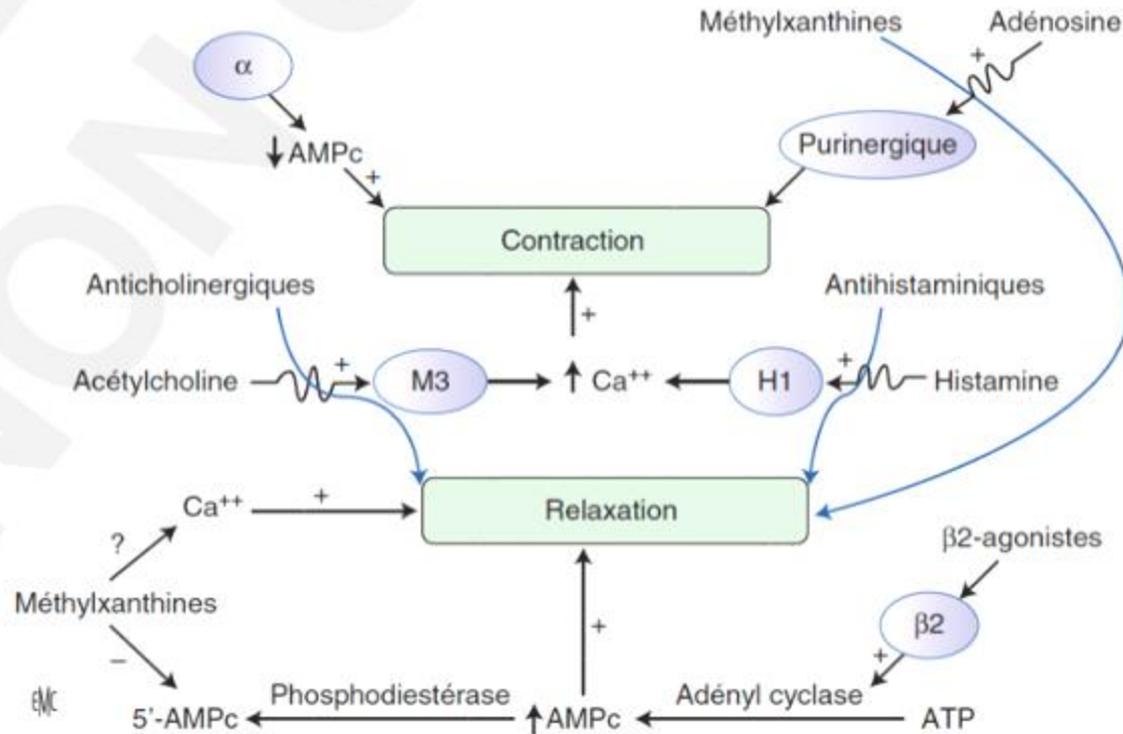
# Les bases xanthiques

## ▲ *Attention*

### **Autres effets biologiques des bases xanthiques**

- Autres effets respiratoires :
  - stimulation centrale ;
  - inhibition de la dégranulation mastocytaire ;
  - stimulation des battements ciliaires.
- Effets cardiovasculaires :
  - effets inotrope et surtout chronotrope positifs ;
  - effet vasodilatateur.
- Effets rénaux :
  - effet diurétique.
- Effets digestifs :
  - effet antispasmodique ;
  - augmentation de la sécrétion gastrique.
- Effets centraux :
  - effet excitateur ;
  - convulsions à doses toxiques.

# Bronchodilatateurs : résumé



**Figure 3.** Mode d'action des bronchodilatateurs. Les agonistes  $\beta 2$ -adrénergiques et les méthylxanthines dilatent les bronches par augmentation intracellulaire de l'AMPc. Les méthylxanthines peuvent également exercer un effet bronchodilatateur par diminution de l'influx calcique et inhibition des effets contractiles induits par l'adénosine. Les récepteurs histaminiques (H1) et les récepteurs muscariniques (M3) sont exprimés dans le muscle lisse bronchique. Leur inhibition compétitive par les antihistaminiques et les anticholinergiques induit un effet bronchodilatateur.  $\alpha$  : récepteur  $\alpha$ -adrénergique; AMPc : adénosine monophosphate cyclique;  $\beta 2$  : récepteur  $\beta 2$ -adrénergique; ATP : adénosine triphosphorique; Ca : calcium.

# Les modificateurs sécrétoires

**- Les modificateurs sécrétoires regroupent trois catégories d'intérêt très différent :**

- les mucolytiques vrais, qui hydrolysent directement le mucus, provoquant une fluidification des sécrétions (acétylcystéine)
- les mucorégulateurs, qui normalisent la synthèse du mucus en agissant sur les cellules elles-mêmes (carbocystéine)
- les expectorants, qui augmentent le volume de la phase sol (NaCl, terpènes)

# Les modificateurs sécrétoires

- réduisent l'oedème sous-muqueux
- améliorent la clairance muco-ciliaire
- diminuent la viscosité et l'élasticité des sécrétions
- améliorent l'hydratation des sécrétions

# Les modificateurs sécrétoires

Agents mucoactifs	Mécanisme	Exemple
<i>Expectorants</i>	Augmente le volume et l'hydratation des sécrétions	Solution hypertonique, guaïfénésine, ambroxol, tween 20
<i>Agents mucolytiques</i>	Réduisent la viscosité du mucus	
Substances à groupement thiol libre	Clivage des ponts disulfures des protéines et des glycoprotéines	N-Acétylcystéine, éthylcystéine
Peptides (enzymes protéolytiques)	Hydrolyse des liaisons peptidiques de protéines et de glycoprotéines	Trypsine, $\alpha$ -chymotrypsine
Désoxyribonucléase	Destruction des fibres de l'acide désoxyribonucléique	Ribonucléase
<i>Agents mucokinétiques</i>	Augmentent « la cinétique » (les battements ciliaires) du mucus et facilitent son transport par la toux	Agonistes $\beta$ 2-adrénergiques
	Réduisent l'adhérence du mucus à l'épithélium	Le surfactant
<i>Agents mucorégulateurs</i>	Réduisent l'hypersécrétion chronique du mucus	Glucocorticoïdes, antibiotiques
	Activent la synthèse des sialomucines	Carbocystéine

# Les analeptiques respiratoires

## Doxapram

- puissant stimulant des centres bulbaires, essentiellement respiratoires
  - par stimulation des chémorécepteurs aortiques et sino-carotidiens
- indice thérapeutique très élevé ( $\approx 70$ )
- INDICATIONS
  - anesthésie
    - ◆ apnées d'induction
    - ◆ reprise respiratoire après thoracotomie
    - ◆ accélération du réveil
  - Nouveaux nés : premiers mouvements respiratoires

# Les antitussifs

## **Essentiellement centraux :**

- dépriment le centre de la toux
- neutralisent la bronchoconstriction
- suppriment l'irritation au niveau  
des zones réflexogènes

# Les antitussifs

Lors de **toux sèche, improductive et quinteuse**, génératrice de fatigue, d'agitation.

Lorsque la toux provoque des reflux gastro-oesophagiens chez l'animal couché, ou des syncopes bénignes consécutives à la surpression thoracique qui gêne le retour veineux.

Administrés soit en permanence, soit seulement à certaines heures de la journée ou de la nuit.

Contre-indiqués lors de **toux grasse** qui permet l'élimination brutale des sécrétions en excès ou des produits de la lyse obtenue par les thérapeutiques mucolytiques, anti-inflammatoires et anti-infectieuses.

**- à utiliser de manière ponctuelle !**

# Les antitussifs

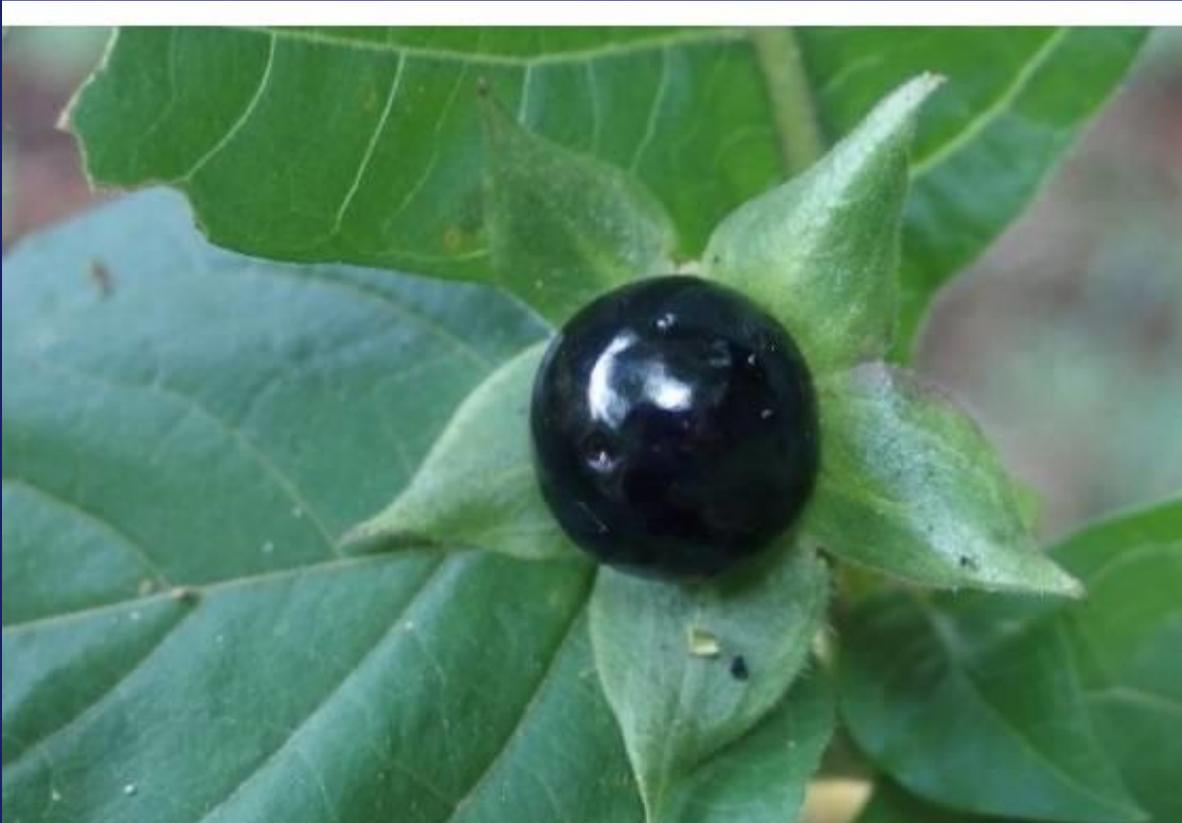
Dénomination commune	Spécialité pharmaceutique <sup>(®)</sup>	Posologie (mg/kg/j)
Codéine	<i>in</i> Bronchocanis gouttes, <i>in</i> Néo-Codion comprimés (H), <i>in</i> Claradol codéine (H)	CT, CN: 1 à 2 (p.o.)
Codéthyline	<i>in</i> Broncho-sédatyl	CN: 6 à 48 mg/animal (p.o., à répartir en 2 prises quotidiennes)
Pholcodine	Biocalyptol sirop (H) Dimétane sirop (H) <i>in</i> Héxapneumine sirop (H)	CT, CN: 0,03–0,05
Dextrométorphane	Euphonyll dextrométorphane sirop (H)	CN: 0,001–0,002 (p.o.)
Butorphanol tartrate	Alvégésic Vet	CN: 0,055–0,11 (i.m., s.c.)
Noscapine	<i>in</i> Tussisédal sirop (H)	Non déterminé
Butopirine	Félitussyl	CT: 0,04 (p.o., 2 fois)
Pentoxyvérine	<i>in</i> Sepvapulmyl	CN: 2 (p.o.)

CN: chien ; CT: chat ; H: spécialité pharmaceutique humaine ; i.m. : voie intramusculaire ; p.o. : per os ; s.c. : voie sous-cutanée.

# Anti-inflammatoires

- réduisent l'oedème de la muqueuse
- diminuent le spasme bronchique
- normalisent les sécrétions
- limitent les accès de toux
- inhibent la production de médiateurs inflammatoires

**Merci**





## Thérapeutique en pathologie respiratoire

Y. Mallem, M. Gogny

*La thérapeutique médicale des affections respiratoires repose sur l'usage de médicaments dont l'objectif est de s'attaquer à la triade pathologique de la maladie pulmonaire : le bronchospasme, l'inflammation des voies aériennes, et la perturbation des sécrétions et de l'escalator mucociliaire. Les agents utilisés pour traiter ces anomalies sont les anti-inflammatoires, les bronchodilatateurs, les agents mucoactifs et les antitussifs. Ils sont le plus souvent utilisés en complément des traitements étiologiques, anti-infectieux, antiparasitaires et antiallergiques.*

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés** : Appareil respiratoire ; Bronchospasme ; Inflammation ; Bronchodilatateur ; Antitussif ; Médecine vétérinaire

# Références

## Inhalation Therapy in Horses



Mandy L. Cha, BS, BVSc<sup>a</sup>, Lais R.R. Costa, MV, MS, PhD<sup>b,\*</sup>

### KEYWORDS

• Inhalation • Pharmacology • Respiratory • Equine • Nebulizer

### KEY POINTS

- Inhalation therapy in horses can be accomplished with nebulizers or pressured metered dose inhalers.
- Nasal or muzzle masks can be used for delivery of inhalation therapy in horses.
- Inhalation therapy is important in the treatment of inflammatory airway disease in horses.
- Inhaled antimicrobial therapy may be adjunctive to systemic therapy for treatment of pneumonia.

## Exercise-induced Pulmonary Hemorrhage Is It Important and Can It Be Prevented?



Eleanor J. Crispe, BVMS, PhD<sup>a</sup>,  
Guy D. Lester, BVMS, PhD, Dipl ACVIM (LAIM)<sup>b,\*</sup>

### KEYWORDS

• Exercise-induced pulmonary hemorrhage • Furosemide • Tracheobronchoscopy

### KEY POINTS

- Exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH) is a common condition of horses undergoing strenuous exercise.
- Racing in cold weather increases the risk of EIPH.
- In competitive Thoroughbred racing, EIPH may negatively affect performance when severe, but this occurs in a small number of competitors.
- Within individual horses, EIPH often is erratic in consistency, although there is evidence that the disease is weakly progressive over a race career.
- Management factors, including avoidance of cold weather racing, increasing the intervals between races, and altering the racing strategy, may reduce the risk of EIPH.