

2. — BUT :

Le but essentiel de cette étude est de comparer l'action du T.K.S. avec celle de l'Eprozinol sur chacun des paramètres (cliniques, biologiques, spirométriques) constatant la crise d'asthme chez l'enfant.

**ESSAI THERAPEUTIQUE EN DOUBLE AVEUGLE :
TKS — EPROZINOL (EUPNERON)
DANS L'ASTHME DE L'ENFANT***

3. — MATÉRIEL D'ÉTUDE MODALITÉS D'EXPÉRIENCE TATIQUES

par
M. RASOLONJATOVO, A. ANDRIANARISOA,
M. RANDRETSIA et M. SCHAFFNER—RAZAFINDRAHABA
Service Laennec,
Hôpital Général de Befelatanana — Antananarivo

1. — **POURQUOI ET DANS QUELLES IDEES SOMMES—
NOUS AMENES A DECIDER CET ESSAI THERAPEU-
TIQUE EN DOUBLE AVEUGLE ? :**

Parce que :

1.1. Le T.K.S. est une plante trouvée presque partout à Madagascar. Il a été employé depuis des décennies par les Malgaches sous forme d'infusion pour guérir les crises de dyspnée, notamment l'asthme, et il réussissait.

1.2. Après des enquêtes et des recherches bien menées, le T.K.S. a été testé minutieusement et scientifiquement dans les Laboratoires du C.N.R.P.

1.3. Après des essais préliminaires «ouverts» chez l'homme adulte asthmatique, l'action bénéfique de T.K.S. est surprenante. Ainsi, nous pensions qu'il ne devait plus être considéré comme matière à réflexions. Il devrait être exploité.

1.4. Enfin, le souci permanent pour la découverte de nouveaux produits antiasthmatiques dans le Monde, et la pénurie manifeste de ces médicaments à Madagascar, notamment chez l'enfant, nous incitaient à travailler davantage sur l'étude clinique de cette plante en la comparant avec un produit étranger connu qu'est l'Eprozinol.

* Communication présentée à l'Académie Malgache le 14 Février 1985.

2. — BUT :

Le but essentiel de cette étude est de comparer l'action du T.K.S. avec celle de l'Eprozinol sur chacun des paramètres (cliniques, biologiques, spirographiques) constituant la crise d'asthme chez l'enfant.

3. — MATERIELS D'ETUDE ET MODALITES D'EXPERIMENTATION :

3.1. Les produits :

3.1.1. Le T.K.S. :

Ses propriétés nous ont été communiquées en détail par les Fondamentalistes du C.N.R.P.

3.1.2. L'Eprozinol :

C'est une molécule de synthèse dérivée de la Pipérazine. Sur le plan pharmacologique, l'Eprozinol présente une action bronchospasmodolytique doublée d'une action antitussive et sédatrice. On lui reconnaît différents travaux effectués à l'extérieur, notamment des Français, des Sud-Américains et des Italiens. Ainsi SORS et DUTARTRE de l'Hôpital Pitre la Salpêtrière à Paris ont trouvé de bons résultats dans 50 à 65 % des crises d'asthme. Il a été également testé dans le sevrage des « *Asthmatiques drogués* » dont le succès s'élevait à 50 % environ.

C'est dire que le produit que nous avons accepté comme référence est un médicament sérieux pouvant être mis en concurrence avec les autres antiasthmatiques existants.

3.2. Les malades :

3.2.1. Ce sont des enfants âgés de 3 à 15 ans, filles et garçons sans distinction de race.

3.2.2. Ils sont au nombre de 51 dont 27 garçons et 24 filles.

3.2.3. Ils nous sont adressés par différents dispensaires et hôpitaux de la ville.

3.3. La maladie :

3.3.1. Tous les types et catégories d'asthme sont acceptés.

3.3.2. Suivant les types :

- Type I Nombre : 14
- Type II Nombre : 13
- Type III Nombre : 10
- Type IV Nombre : 05

Equivalent asthmatique sous forme de quinte de toux spasmodique à répétition et gênant énormément l'enfant... Nombre 9.

3.4. Modalités expérimentales :

3.4.1. Chaque enfant reçoit au hasard l'un des produits.

3.4.2. Vingt six (26) sont ainsi compris dans le groupe T.K.S. et vingt cinq (25) dans le groupe Eprozinol.

3.4.3. La durée de la cure dans chaque groupe est de 15 jours.

3.4.4. Le produit est présenté sous forme de sirop, exactement de même goût et de même couleur que l'Eprozinol.

3.4.5. La posologie journalière, prise en référence sur celle de l'Eprozinol est la suivante :

- 1 c à café 3 fois par jour pour les enfants âgés de 3 à 7 ans,
- 2 c à café 3 fois par jour pour les enfants âgés de 7 à 15 ans.

3.4.6. Les enfants sont suivis à titre externe et contrôlés périodiquement (JO - J + 5 - J + 15).

3.4.7. Aucune adjonction d'autres médicaments n'est permise sans l'avis du médecin.

4. — CRITERES D'EVALUATION, DE CONTROLE ET DE SURVEILLANCE :

4.1. Critères particuliers à l'asthme :

4.1.1. Critères subjectifs (ressentis par le malade et/ou l'entourage). Ce sont :

4.1.1.1. la dyspnée,

4.1.1.2. le sifflement,

4.1.1.3. la toux,

4.1.1.4. l'expectoration.

4.1.2. Critères objectifs (recherchés par le Médecin) :

4.1.2.1. les râles sibilants,

4.1.2.2. les râles ronflants.

4.1.3. Critères biologiques :

4.1.3.1. mesure de l'éosinophilie sanguine,

4.1.3.2. recherche des éosinophiles dans les crachats

4.1.4. Critères fonctionnels ou spirographiques :

4.1.4.1. Calcul du Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS), de la capacité vitale (CV) et du rapport de Tiffeneau $\frac{VEMS}{CV} \times 100$

4.1.4.2. Destinés uniquement aux enfants âgés de plus de 7 ans et pour les plus jeunes jugés aptes à subir ce test.

4.2. Critères d'évaluation des effets secondaires éventuels :

4.2.1. Critères subjectifs et objectifs :

Tous les signes pouvant signaler des modifications dans le fonctionnement des différents organes sont notés : troubles cardiaques (rythme, palpitation, ...), troubles digestifs (douleur, diarrhée, vomissement ...), troubles nerveux (insomnie, agitation, somnolence...), trouble urinaire (diurèse...), etc...

4.2.2. Critères biologiques :

Des tests biologiques sont pratiqués pour détecter des anomalies au niveau de certains organes pouvant être la cible éventuelle de ces 2 produits : tests hépatiques, recherches glucosurie et albuminurie, formule et numération sanguines, etc...

4.3. Rythme de la surveillance et des contrôles :

Tous ces paramètres sont évalués et notés au début de la cure (JO), au 5ème jour (J + 5) et en fin de cure (J + 15).

5. — RESULTATS :

5.1. Dyspnée (Fig. 1 Annexe) :

Avant cure :		Après cure :						
	Nombre	Bons résultats		Résultats utiles		TOTAL		
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
T.K.S.	19							
Eprozinol	19							
TOTAL	38 soit 74,50 % de l'effectif							
		T. K. S.	15	78,94	1	5,6	16	84,25
		Eprozinol	11	57,89	2	10,52	13	68,42

Le TKS est supérieur à l'Eprozinol avec des différences de :

- 21,05 % dans les Bons résultats,
- 15,83 % dans l'amélioration générale (Bons + Utiles).

Différences non significatives

5.2. Sifflement (Fig. 2 Annexe) :

Avant cure :		Après cure :						
	Nombre	Bons résultats		Résultats utiles		TOTAL		
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
T. K. S.	15							
Eprozinol	17							
TOTAL	32 soit 62,74 % de l'effectif							
		T. K. S.	13	86,66	1	6,66	14	93,33
		Eprozinol	8	47,05	2	11,76	10	58,82

Le T.K.S. est nettement supérieur à l'Eprozinol avec des différences de :

- 39,61 % dans les Bons résultats,
- 34,51 % dans l'amélioration générale (Bons + Utiles).

Différences significatives

Le Bon résultat est considéré dans tous les cas où le signe est totalement jugulé ou tellement réduit que le malade et l'entourage ne le sentent pas ou le sentent à peine.

5.3. Toux (Fig. 3 Annexe) :

Avant cure :		Après cure :					
	Nombre	Bons résultats		Résultats utiles		TOTAL	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
T. K. S.	24						
Eprozinol	25						
TOTAL	49 soit 96,07 % de l'effectif						
T. K. S.		14	58,33	5	20,83	19	79,16
Eprozinol		14	56,00	2	8	16	64,00

Les 2 produits ont une action comparativement analogue dans les Bons résultats, mais le TKS se révèle supérieur dans l'amélioration générale avec une différence de 15,16 %.

Différence non significative

5.4. Expectoration (Fig. 4 Annexe) :

Avant cure :		Après cure					
	Nombre	Bons résultats		Résultats utiles		TOTAL	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
T. K. S.	8						
Eprozinol	11						
TOTAL	19 soit 37,25 % de l'effectif						
T. K. S.		7	87,5	0	0	7	87,5
Eprozinol		10	90,9	0	0	10	90,9

Les 2 produits ont une action comparativement analogue et relativement importante. Pourtant la fiabilité de ce résultat laisse un doute car les tout jeunes enfants, surtout ceux âgés de moins de 7 ans, et qui constituent 30 % de notre effectif, n'arrivent pas en général à cracher ou ne savent pas cracher. Ainsi, on

doit se fier à l'appréciation de l'entourage, notamment des parents. Pour nous, une marge d'erreur de 20 à 30 % pourra être retenue dans ce résultat.

Différence non significative

5.5. Râles sibilants (Fig. 5 Annexe) :

Avant cure :		Après cure :					
	Nombre	Bons résultats		Résultats utiles		TOTAL	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
T. K. S.	8	4	44,44	2	22,22	6	66,6
Eprozinol	11	7	77,77	—	—	7	77,7
TOTAL	19 soit 37,25 % de l'effectif						

L'Eprozinol se révèle supérieur au TKS dans les Bons résultats et dans l'amélioration générale avec une différence respective de 33,33 % et 22,11 %.

Différences non significatives



5.6 Râles ronflants (Fig. 6 Annexe) :

Avant cure :		Après cure					
	Nombre	Bons résultats		Résultats utiles		TOTAL	
		NB	%	NB	%	NB	%
T. K. S.	11	11	100	—	—	11	100
Eprozinol	10	7	70	—	—	7	70
TOTAL	21 soit 41,17 % de l'effectif						

Le T.K.S. est supérieur à l'Eprozinol avec une différence de 30 %.

Différence significative

Remarques :

Nous savons que la crise d'asthme infantile n'est pas en général très typique comme celle de l'adulte. Parfois, elle se présente sous forme de bronchites répétées qui se traduisent cliniquement par la présence de râles ronflants. Or, dans notre étude, nous avons relevé 41 % de présence de râles ronflants. Ceci nous fait penser que l'asthme intrinsèque, où l'infection joue un rôle

essentiel, occupe une place assez importante chez nos jeunes enfants. Ces ronchus sont associés aux sibilances dans 15 % de cas. Ces chiffres se rapprochent de ceux obtenus par J.M. PETIT* en 1973, portant sur 102 enfants et adolescents asthmatiques. Il a trouvé comme proportion de chacune des catégories d'asthme :

- Asthme intrinsèque : 45 %,
- Asthme extrinsèque : 31 %,
- Asthme mixte où le système bronchique du patient, non seulement réagit à un allergène, mais aux irritants bronchiques, notamment l'infection : 24 %.

5.7. Eosinophilie sanguine (Fig. 7 Annexe) :

Avant cure :		Après cure :					
	Nombre	Amélioration! Aggravation! Stationnaire					
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
T. K. S.	14	6	42,8	5	35,7	—	—
Eprozinol	14	3	21,4	4	28,5	2	14,28
TOTAL	28 58,33 % de l'effectif						

L'amélioration est deux fois plus importante dans le groupe T.K.S.

Différence non significative

5.8. Eosinophiles dans les crachats :

Avant la cure, 44 examens sont effectués avec 1 seul cas positif dans chaque groupe. Ces 2 cas se sont d'ailleurs négativés après la cure.

5.9. Spirographie (Fig. 8 Annexe) :

Présence d'obstruction :

Avant cure :		Après cure :					
	Nombres	Obstruction! Aggravation! Stationnaire					
		levée					
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
T. K. S.	12	4	33,33	1	8,33	6	50,00
Eprozinol	13	7	53,84	4	30,76	—	—

* Travail de la Clinique Médicale de Liège en 1973.

L'Eprozinol se montre plus efficace, mais comporte un pourcentage non négligeable d'aggravation, tandis que dans le groupe TKS, les tracés de la moitié des enfants restent inchangés après la cure.

Différence non significative

Remarques :

Le Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS) est un paramètre spécifique et particulier de l'asthme. Pourtant, il se révèle peu sensible ou non sensible dans l'immédiat. Ainsi GALLOUEDEC, par exemple, au cours de contrôle spirographique de 11 cas d'asthme traitée EFFICACEMENT de façon continue par les corticoïdes, a relevé 3 fois seulement une augmentation du VEMS et de la CV.

L'Américain Mac FADDEN a essayé de mettre en étude parallèle l'amélioration clinique et la valeur du VEMS. Selon lui, un patient en crise présente un VEMS égal à 40 %. Si tous les signes subjectifs ont été nettement améliorés, voire jugulés, le VEMS est à 60 %. Ce dernier arrive à 70 % après la disparition totale des signes objectifs et atteint seulement 95 % après 7 jours de traitement bien réussi.

CHAPELLE, quand à lui, a établi le rapport $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}} \times 100$ entre

2 groupes d'individus jeunes ayant en moyenne 22 ans. Dans le 1er groupe, sont inclus ceux ne présentant pas de dyspnée entre leurs crises, et dans le 2ème groupe, ceux ayant une dyspnée permanente. Il a trouvé respectivement 74,6 % et 72,3 %, soit seulement une différence de 2,3 %.

6. — CONCLUSIONS :

Lors de cette étude comparée en double aveugle, TKS-Eprozinol, qui a été limitée par le nombre assez restreint de l'échantillonnage, dû à la quantité insuffisante du produit de référence, on a pu quand même faire une approche approximative de l'action de chacun de ces 2 produits dans les signes cliniques, biologiques et fonctionnels composant l'asthme infantile. Egalement, elle a fait sortir l'importance de l'étiologie intrinsèque de l'asthme chez l'enfant Malgache car elle occupe environ 41 % des cas.

D'après les résultats, le TKS possède une action nettement supérieure dans l'amélioration globale des signes fonctionnels (85 % contre 70 % dans le groupe Eprozinol). Cette supériorité se révèle également dans les résultats considérés comme bons (77 % contre 62 %). L'amélioration est maximale au 5ème jour dans les 2 groupes et se maintient pendant toute la durée de la cure.

Du côté biologique, l'effet du TKS est aussi plus nettement apprécié, car il améliore deux fois plus de patients dans l'éosinophilie sanguine.

Par contre, du côté spirométrique, l'Eprozinol se montre plus efficace mais comporte également un pourcentage non négligeable d'aggravations. Cette «*Double action*» paradoxale de l'Eprozinol a été également retrouvée par SORS lors d'un contrôle spirométrique car, dans un même lot d'individus asthmatiques, il a trouvé 9 améliorations et 8 aggravations.

De leur côté, la moitié des enfants du groupe TKS ont leur tracé inchangé et seulement 8 % sont aggravés.

La tolérance, notamment digestive, est bonne dans les 2 groupes, à part quelques cas d'irritation de la gorge lors de la prise du médicament, due à la concentration de sirop nécessitant sa dilution.

Dans les effets secondaires, aucune anomalie des examens biologiques de surveillance n'est enregistrée, notamment en fin de cure. Seulement, on note :

— 1 cas d'éruption cutanée passagère en début de traitement, ne nécessitant pas l'interruption de ce dernier dans le groupe TKS, soit 3,84 %.

— 2 cas de somnolence assez marquée en début de cure ne nécessitant ni l'arrêt, ni la modification de la dose dans le groupe Eprozinol, soit 8 %.

RESUME

L'action bénéfique du TKS sur le plan clinique et biologique de l'asthme infantile est indiscutable par rapport à l'Eprozinol dont l'effet n'est toutefois pas à négliger.

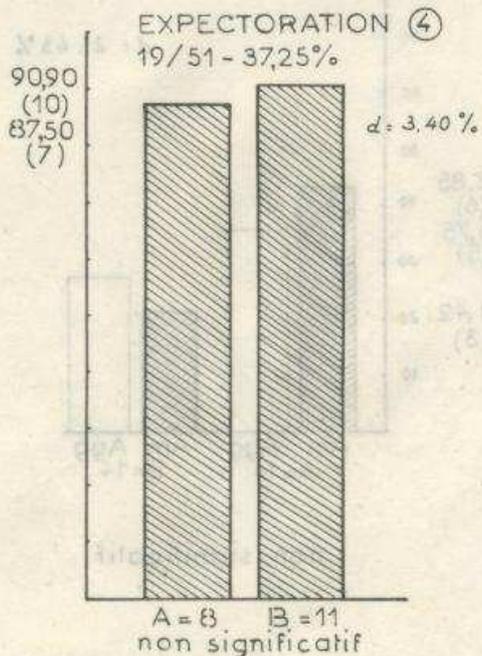
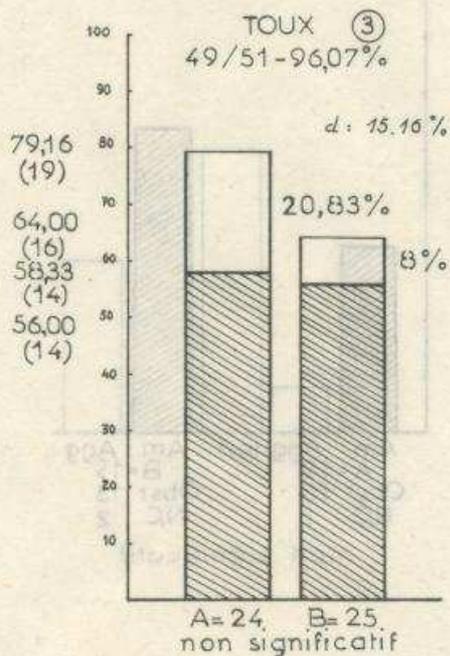
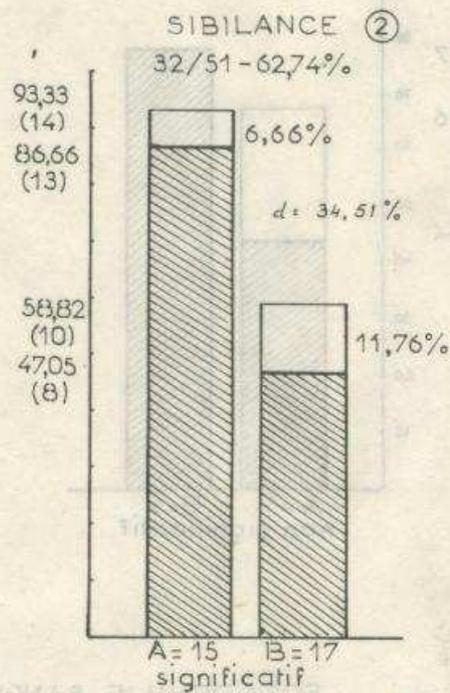
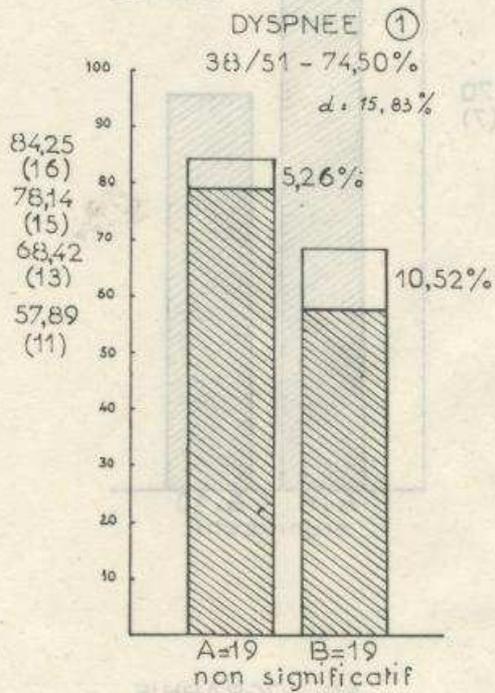
Des résultats spirométriques meilleurs pourront être obtenus après étude approfondie du seuil de dose efficace, surtout que le TKS présente l'avantage d'être très faiblement toxique en Laboratoire.

Sa tolérance est bonne et l'effet secondaire consistant en une manifestation cutanée bénigne et isolée peut être considérée comme minime.

N.B. : Dans les figures en annexe :

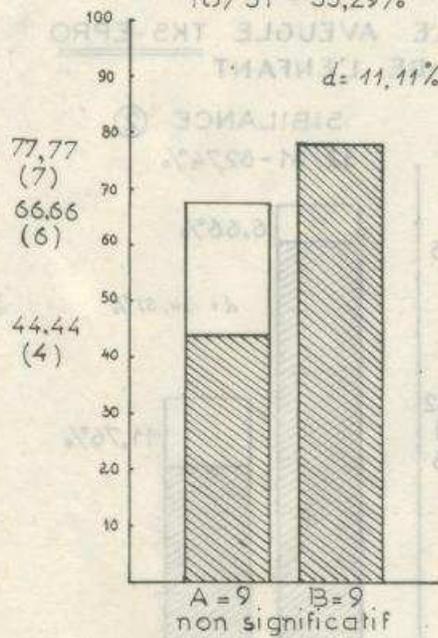
- a) la dénomination «*Siróp A*» ou simplement lettre «*A*» est le TKS,
- b) la dénomination «*Siróp B*» ou simplement lettre «*B*» est l'Eprozinol.

ESSAI THERAPEUTIQUE EN DOUBLE AVEUGLE TKS-EPRO
ZINOL SUR LA CRISE D'ASTHME DE L'ENFANT



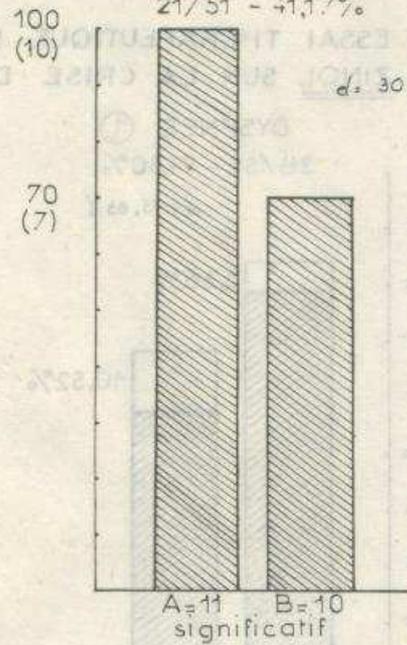
RALES SIBILANTS ⑤

18/51 - 35,29%



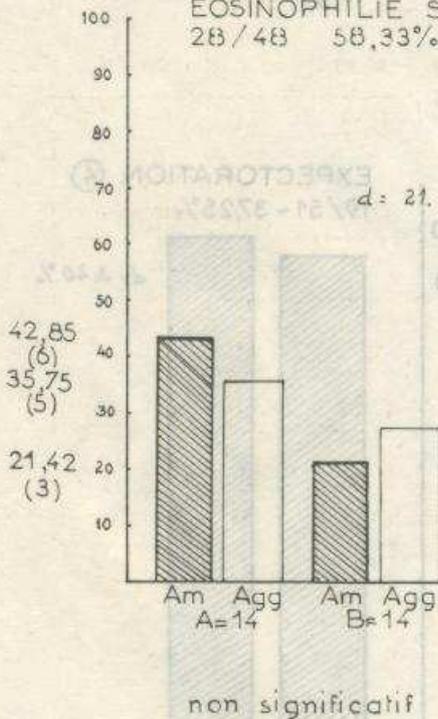
RALES RONFLANTS ⑥

21/51 - 41,17%



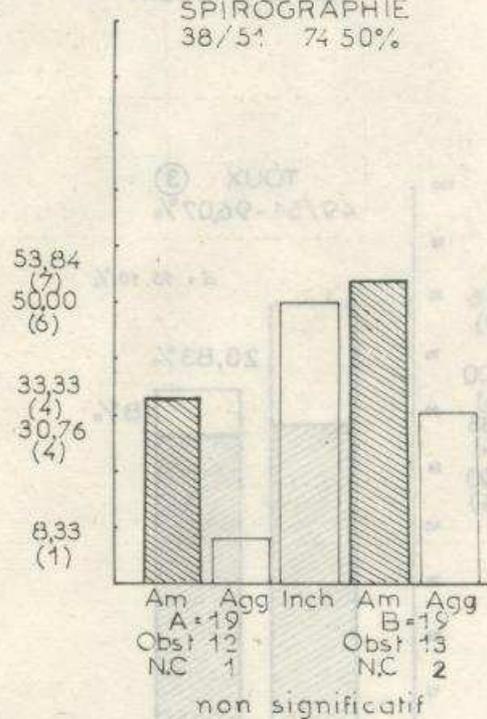
EOSINOPHILIE SANGUINE

28/48 58,33%



SPIROGRAPHIE

38/51 74,50%



EUPNEURON		SIROP B	SIROP A
SORS	MEYER-CLAUZEL	GILLY	JAIS
77,04	87,50	92,00	64,58

			SIROP A	SIROP B	d		
SIGNES S U B J E C T I F S	1	DYS-PNEE	BONS	78,94	57,89	21,05	A > B non significatif
			AMÉLIORATION GÉNÉRALE	84,21	68,42	15,79	
	2	SIF-FLÈMENTS	BONS	86,66	47,05	39,61	A > B significatif
			AMÉLIORATION GÉNÉRALE	93,33	58,82	34,51	
	3	TOUX	BONS	58,33	56,00	2,33	A > B non significatif
			AMÉLIORATION GÉNÉRALE	79,16	64,00	15,16	
	4	EX-PEC-TO-RATION	BONS	87,50	90,90	3,4	A ≈ B non significatif
			AMÉLIORATION GÉNÉRALE	97,50	90,90	3,4	
SIGNES O B J E C T I F S	5	SIBILANCES CLINIQUES	BONS	44,44	77,77	33,33	B > A non significatif
			AMÉLIORATION GÉNÉRALE	66,66	77,77	11,00	
	6	RON-FLANTS CLINIQUES	BONS	100,00	70,00	30,00	A > B significatif
			AMÉLIORATION GÉNÉRALE	100,00	70,00	30,00	
SIGNES S-P-I-R-O-G-R-A-P-H-I-QUES	7	AMÉLIORATION	33,33	53,84	20,51	B > A (amélioration) non significatif	
		AGGRAVATION	8,33	30,76	22,43		
		SANS CHANGEMENT	50,00	00,00	50,00		

EUPNEURON		SIROP B	SIROP A
SORS	GILLY	JAIS	SORS
24,00	29,00	26,00	28,33

AMELIORATION GLOBALE DES S. F.
(bons + utiles)

SIROP A	SIROP B	EUPNEURON			
		SORS	NEYER-CLAUZEL	GILLY	JAIS
85,63	70,53	77,04	87,50	95,00	64,28

A > E d = 4 B < E d = 11 M = 81

TALEAU COMPARATIF DES BONS RESULTATS

SIROP A	SIROP B	EUPNEURON			
		SORS	NEYER-CLAUZEL	GILLY	JAIS
77,85	62,96	a) 52,45 b) 60,00 c) 65,00	50,00	45,00	57,14

A > E d = 23 B > E d = 7 M = 55

BONS RESULTATS SUR LES SYMPTOMES

1 - DYSPNEE

SIROP A	SIROP B	EUPNEURON	
		GILLY	SORS
78,94	57,89	57,00	64,50

2 - TOUX

SIROP A	SIROP B	EUPNEURON	
		GILLY	SORS
58,33	56,00	59,00	54,00