

**EXPERIMENTATIONS CLINIQUES DU TKS
SUR L'ASTHME BRONCHIQUE :
EVALUATIONS DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE
CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT (144 CAS)***

par

A. ANDRIANARISOA, M. RANDRETSA,
M. RASOLONJATOVO et M. SCHAFFNER-RAZAFINDRAHABA

Service Laënnec,

Hôpital Général de Befelatanana — Antananarivo

1. — RAPPEL CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE :

L'asthme occupe le 1/3 des lits du Service de Pneumo-phtisologie (Salle Laënnec) de l'Hôpital Général de Befelatanana. Il représente les 10 % des affections respiratoires chez l'enfant. Ainsi, par sa fréquence, par son retentissement socio-professionnel, par ses relations privilégiées avec les facteurs d'environnement, l'asthme bronchique est un vrai problème de Santé Publique.

L'asthme est un syndrome fait de paroxysmes dyspnéiques sibilants, spontanés, à prédominance vespéro-nocturne, et caractérisé sur le plan fonctionnel par l'existence d'un syndrome obstructif spontané, variable, et par une hyperréactivité toute particulière des bronches, lorsqu'elles sont soumises à des irritants divers, et en particulier aux médiateurs cholinergiques (3).

1.1. Physiopathologie (6,8) :

La physiopathologie de l'asthme est basée sur la bronchosténose. Celle-ci est due au bronchospasme, auquel s'ajoutent l'œdème et l'hypersécrétion bronchique. La régulation de la bronchomotricité dépend de 2 phénomènes :

- nerveux,
- hormonaux.

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

a) Régulations nerveuses :

Le SNA parasympathique a une action bronchoconstrictrice. Le SNA sympathique est bronchodilatateur : le mode de réponse à la stimulation des récepteurs adrénergiques, dans la bronche, est de type bêta-2.

b) Régulations hormonales :

Elles font intervenir le système de nucléotides cycliques : l'AMPc et son antagoniste le GMPc. Les agents bronchodilatateurs, générateurs de formation d'AMPc intracellulaire, inhibent la libération des médiateurs chimiques.

Les médiateurs chimiques appartiennent à 2 catégories :

— les médiateurs membranaires : prostaglandines, thromboxanes et les leukotriènes.

— les médiateurs granulaires, issus de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, comprennent l'histamine, la kinine. Les cellules éosinophiles et neutrophiles sont des médiateurs sécréteurs de facteurs agressifs pour les bronches, et en particulier, bronchoconstricteurs.

1.2. Clinique (5,9) :

La crise d'asthme est dominée par la dyspnée. Après quelques quintes de toux sèches, le malade se met à siffler. L'existence de ces sibilances fines, diffuses, audibles à l'extérieur comme à l'auscultation est le grand symptôme de l'asthme.

Chez l'enfant, l'asthme est fébrile. Il prend l'aspect d'une bronchite; c'est une fausse bronchite, car malgré la fièvre élevée, l'enfant joue. Le caractère très sibilant et dyspnéisant, la répétition de ces curieuses bronchites où l'on constate l'échec de l'antibiothérapie, mais le succès spectaculaire de la théophylline, font finalement poser le diagnostic d'asthme.

1.3. Traitement (5, 9, 10, 11, 1, 7, 4) :

La démarche thérapeutique de l'asthme peut se situer à quatre niveaux différents : traitement préventif, traitement protecteur, traitement antibiotique, traitement de fond (11).

Classiquement, les médicaments de l'asthme sont représentés sur un quadrant (9) dominé par les bases xanthiques, les sympathomimétiques, les corticostéroïdes et les divers.

Nous vous proposons un pentagone où, dans les divers figurent :

- les antihistaminiques (PHENERGAN*, DOXERGAN*),
- les antispasmodiques (DIASPASYL*, KHELLINE*),

— les cromones : LOMUDAL*, un antispasmodique non spécifique,

— le ketotifen : ZADITEN*,

— la plante de la famille des ASCLEPIADACEES, *TYLIPHORA INDICA*, est réputée aux Indes pour ses propriétés antiasthmatiques depuis de longues années. Des études en double aveugle semblent montrer qu'il y a dans cette plante une substance «cromone-like» qui n'est pas dénuée d'intérêt (4). C'est ainsi que nous avons le 5ème volet du pentagone représentant la phytothérapie (Fig. 1).

La phytothérapie est dominée par les infusions (TAMBAVY) bien connues par les Malgaches. C'est une grande nébuleuse, mais pleine d'espérance, qu'il nous reste à déchiffrer, où le TKS figure au 3e rang pour les essais contrôlés, derrière le JEAN ROBERT (14) et le VOLOMBORONA (13), qui ont des propriétés antihistaminiques connues depuis de longues années par les Malgaches. Vient ensuite le RAMBIAZINA, qui n'a pas été encore l'objet d'études contrôlées, mais dont l'emploi dans l'asthme est d'une efficacité certaine.

2. — ETUDE COMPARATIVE DES RESULTATS OBTENUS SUR 144 CAS D'ASTHME :

Les 144 cas d'asthme, objet de cette étude, sont répartis en :

— essai ouvert (TKS sous forme d'infusion, de sirop ou de comprimés) : 93 observations chez l'adulte ;

— essai en double aveugle (TKS et EPROZINOL sous forme de sirop) : 51 observations chez l'enfant, des 2 sexes, âgé de 3 à 14 ans.

Au terme de cet essai thérapeutique, nous avons constaté l'action antispasmodique du TKS sur l'asthme bronchique chez nos malades traités en ambulatoire ou hospitalisés.

2.1. Evaluation des signes cliniques (Fig. 2 B) :

En essai ouvert, les améliorations concernent la disparition de la dyspnée et du sifflement intrathoracique. Les résultats ont été très appréciables car ceux-ci représentent plus de 70 % dans nos observations (74 à 81 %).

La toux et l'expectoration paraissent stationnaires. La persistance de celles-ci se rencontre au-delà du 13ème jour de traitement dans plus de 50 % des cas (57,80 %).

Chez les enfants (étude en double aveugle), le sirop au TKS entraîne des améliorations cliniques (dyspnée, sifflement intrathoracique) beaucoup plus notables que celui à l'EPROZINOL. Nous avons retrouvé les

mêmes résultats que les auteurs (15) ayant expérimenté l'EPROZINOL en double aveugle, où la disparition des signes cliniques se chiffre aux environs de 60 % des cas (Fig. 2 A).

Les signes objectifs relevés par le Médecin s'améliorent de façon notable chez l'adulte (69,9 %). Chez l'enfant, nous constatons la supériorité de l'EPROZINOL sur le TKS où nous ne relevons que 44 % de disparition des râles sibilants.

2.2. Evaluation des valeurs spirométriques (Fig. 3 C) :

Malgré les difficultés techniques rencontrées chez les enfants, nous constatons une amélioration du VEMS de plus de 30 % (33,3 %) ; chez l'adulte, il est augmenté dans 68 % des cas (68,8 %).

Les expérimentations faites avec l'EPROZINOL (2,12), où l'EFR a été pratiquée, montrent que les variations du VEMS ou du TIFFENEAU sont très minimes. BACIGALUPPI (2) sur les 31 cas d'asthme présentés, a vu une augmentation du TIFFENEAU de 5,4 % seulement sur la valeur initiale, et 2,4 % sur le placebo (Fig. 3 B). MEYER et Coll. (12) rapportent une augmentation du VEMS dans 52 % des cas et une diminution du VEMS dans 47 % (Fig. 3 A). Ces valeurs spirométriques correspondent à celles que nous avons relevées lors de nos essais.

3. — DISCUSSION ET CONCLUSION A PROPOS DES EVALUATIONS CLINIQUES DU TKS SUR L'ASTHME BRONCHIQUE :

3.1. Discussions :

Le TKS est très efficace sur la disparition des signes cliniques de l'asthme. Les signes subjectifs (dyspnée, sifflement intrathoracique) se sont améliorés dans plus de 74 % des cas, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Quant aux râles sibilants : le TKS agit de façon efficace chez l'adulte avec une amélioration de 79 % des cas, alors que chez l'enfant, nous n'en relevons que 44 %.

Si la posologie du TKS semble convenir aux adultes, elle serait beaucoup plus efficace chez l'enfant en augmentant la dose journalière. Les expérimentations animales, faites au laboratoire du C.N.R.P. n'ont pas relevé de signes d'intolérance ou de toxicité, et les essais cliniques démontrent cette tolérance parfaite du TKS chez l'adulte et chez l'enfant.

Une dose de TKS supérieure à celle que nous avons prescrite pourrait aussi améliorer les résultats spirométriques chez l'enfant.

Le nombre des cas aggravés est faible par rapport à celui entraîné par l'EPROZINOL. Le TKS ne donne que 8,9 % d'aggravation chez l'enfant, et

15,5 % chez l'adulte ; alors que l'EPROZINOL montre une aggravation dans 39,76 % des cas d'asthme chez l'enfant : valeurs assez identiques à celles des autres auteurs (2,12).

Des améliorations pourraient être apportées aux cas d'asthme inchangés, tant cliniques que spirométriques, si la dose du TKS était supérieure à celle prescrite dans ce travail.

3.2. Conclusions :

De ces essais thérapeutiques, il découle que le TKS *n'est pas un traitement de la crise d'asthme*. L'efficacité du médicament n'est pas immédiate. Les effets du TKS se font remarquer par les améliorations cliniques au cours du traitement, constatées à partir du 5ème jour de la prise du médicament.

Il faudrait souligner une acquisition importante lors de ces essais thérapeutiques.

3.2.1. Les malades traités *n'ont pas eu recours aux autres médicaments symptomatiques* (les asthmes du type IV s'améliorent dès le 5ème jour, les râles sibilants disparaissent au 7ème jour).

3.2.2. Chez certains malades, *on a pu réduire, voire sevrer la corticothérapie* dont on connaît les risques d'usage prolongé. Notre expérience chez l'enfant, en remplaçant l'ACTH par le TKS, a permis d'arrêter nette la crise, et de voir les crises suivantes s'espacer à 1 fois tous les 3 mois (alors qu'avant, sous ACTH, elles étaient espacées de 1 fois par semaine). L'enfant a pu reprendre les activités scolaires le lendemain de la crise après la prise du TKS.

Malgré le caractère marginal de cette observation, nous sommes bien obligés d'avancer l'effet retard ou semi-retard de ce TKS, effet que nous ne cherchons pas au départ, car il ne figurait pas comme objectif de notre étude.

Forts de cette expérience unique et encourageante, nous nous sommes permis d'administrer le TKS aux enfants qui reviennent en consultation de pneumologie infantile.

Bien nous a pris, car nous eûmes la surprise de constater :

a) l'espacement des crises d'asthme, beaucoup plus long qu'avant le traitement du TKS,

b) l'atténuation des crises en quelques jours dès la prise du sirop,

c) l'amélioration des modes de vie des enfants (absentéisme scolaire peu fréquent, sommeil non perturbé).

3.2.3. Une étude longitudinale serait intéressante pour confirmer l'action préventive du TKS sur l'asthme bronchique.

3.2.4. La tolérance clinique et biologique nous a paru très bonne.

Le TKS n'aurait-il pas un effet «*cromone-like*» qui inhiberait la libération des médiateurs chimiques responsables de la crise d'asthme ?

Une réserve cependant; nous soulevons l'analogie possible du mode d'action du LOMUDAL* et du TKS car les substrata biochimiques intrinsèques des deux molécules peuvent ne pas être identiques. Le LOMUDAL* est aussi un antispasmodique non spécifique.

Pour conclure, il nous semble que le TKS présente un effet:

— bronchodilatateur certain superposable à celui de l'EPROZINOL,

— sédatif et protecteur probable.

La présente étude confirme l'intérêt du TKS en clinique, mais il serait intéressant d'éclaircir son mécanisme d'action qui semble avoir un impact intracellulaire d'après nos collègues fondamentalistes du C.N.R.P.

4. — REFERENCES :

1. K.F. AUSTEN, R.P. ORANGE,
Branchial asthma, the possible role of the chemical mediators of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of subacute chronic disease.
Am. Rev. Resp. Dis., 1975, 112, 423—435.
2. E. BACIGALUPPI,
Etude comparative double aveugle et croisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'EPROZINOL dans le traitement des B.P.C.O.
Vie Med. 1979, jan. n° 3.
3. J. CHARPIN,
Asthme bronchique.
In Allergologie, 1 Vol., Paris, 1980, p. 344—361, Flammarion Edit.
4. J. CHARPIN,
Le traitement de fond de l'asthme bronchique.
Revue du Prat. 1982, 32, 9, 663—677.
5. J. CHARPIN,
Asthme bronchique.
In Pathologie bronchopulmonaire, 1 Vol., Marseille 1977, 213 pages 226
Edit. Librairie des Facultés.
6. J. CHARPIN, J. OREHEK,
Caractères physiopathologiques de l'asthme bronchique
Bulletin de l'Acad. Nat. de Med. Paris 1977. T. 161, n° 2.

7. M.R. GILBERT, J. GILBERT, R.L. ASSELAIN,
Essai du ZADITEN sur le traitement des asthmes allergiques,
Gaz Med France, 1980, 87, 37, p. 5306–5308.
8. B. LEBEAU,
Asthme,
In Pneumologie 1 Vol. p. 168–183, Paris 1983, Edit Marketing.
9. F.B. MICHEL,
Asthmatologie,
1 Vol., 300 pages, Paris 1981, Edit SANDOZ.
10. M. MATHIEU, J. CERRINA, O. SIMONNEAU, P. DUROUX,
Traitement de la crise d'asthme,
Revue du Prat. 1982, 132, 9, 653–660.
11. F.B. MICHEL, A.M. CLAUZEL, L.C. TERRA,
Traitement de l'asthme : une synergie thérapeutique.
Med. et Hyg. 1978, 36, 2933–2936.
12. A. MEYER, A.M. CLAUZEL,
Etude clinique et fonctionnelle d'un nouvel eupnéisant.
Hop. Information Thérap., 1971, 2, 2, 62–65.
13. S. RATSIMAMANGA-URVERG, M. MORDELET-DAMBRINE,
E. RAJAONARISON, S. RALAIVAO, A. LOISEAU,
Etude expérimentale et clinique de l'activité antiasthmatique d'une légumineuse de Madagascar le Volomborona (*Albizia fastigiata*),
Horus, 1978, Vol. 1, 3e Année, Numéro spécial, 2e congrès International des Sciences Médicales de Madagascar, p. 107–110.
14. R. RAZAFINDRAMBAO,
Expérimentation clinique du Jean Robert sur l'asthme (Travaux en cours).
15. Ch. SORS, D. DUTARTRE,
Etude clinique d'un bronchospasmolytique original :
l'EPROZINOL.
Lyon Médit. Méd. 1972, n° 15.

M.R. GILBERT, J. GILBERT, R.L. ASSALAIN
 Essai du ZADITEN sur le traitement des asthmes allergiques
 Gaz Med France, 1980, 87, 37, p. 2308-2308.

B. LEBEAU

Fig. 1: TRAITEMENT DE L'ASTHME

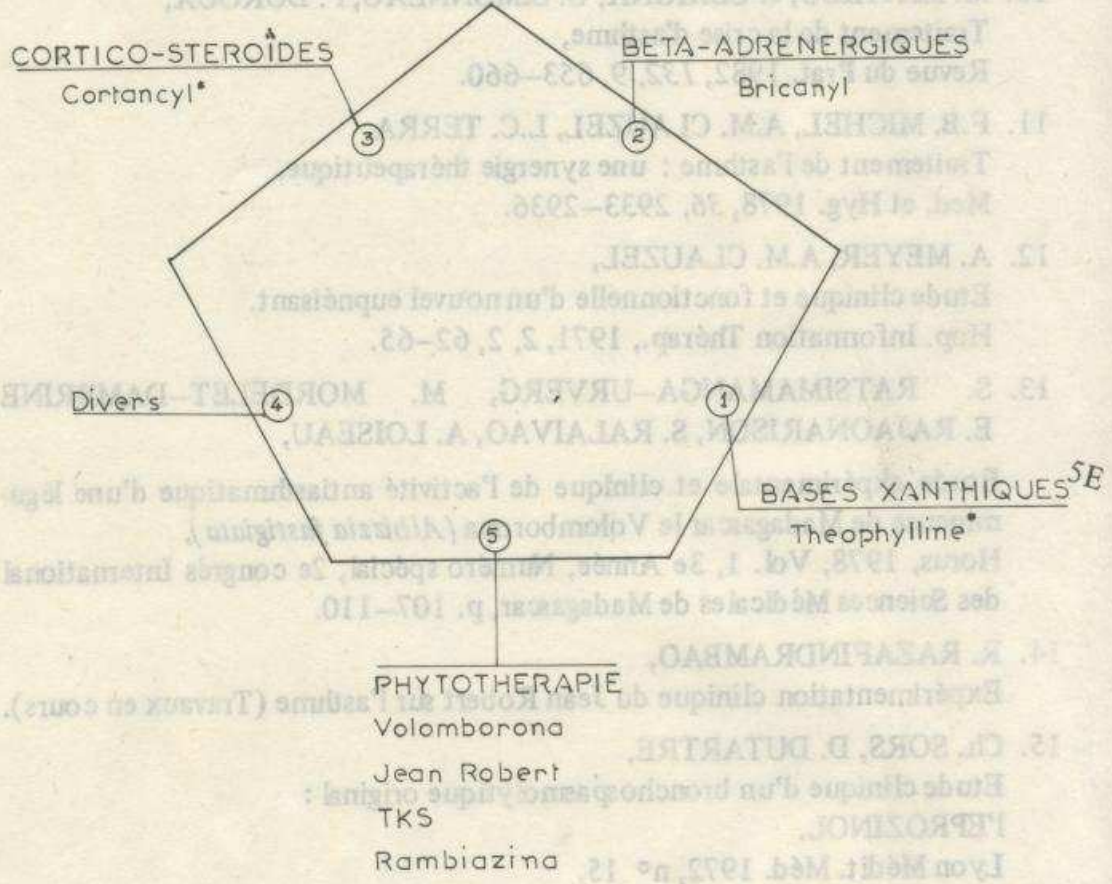
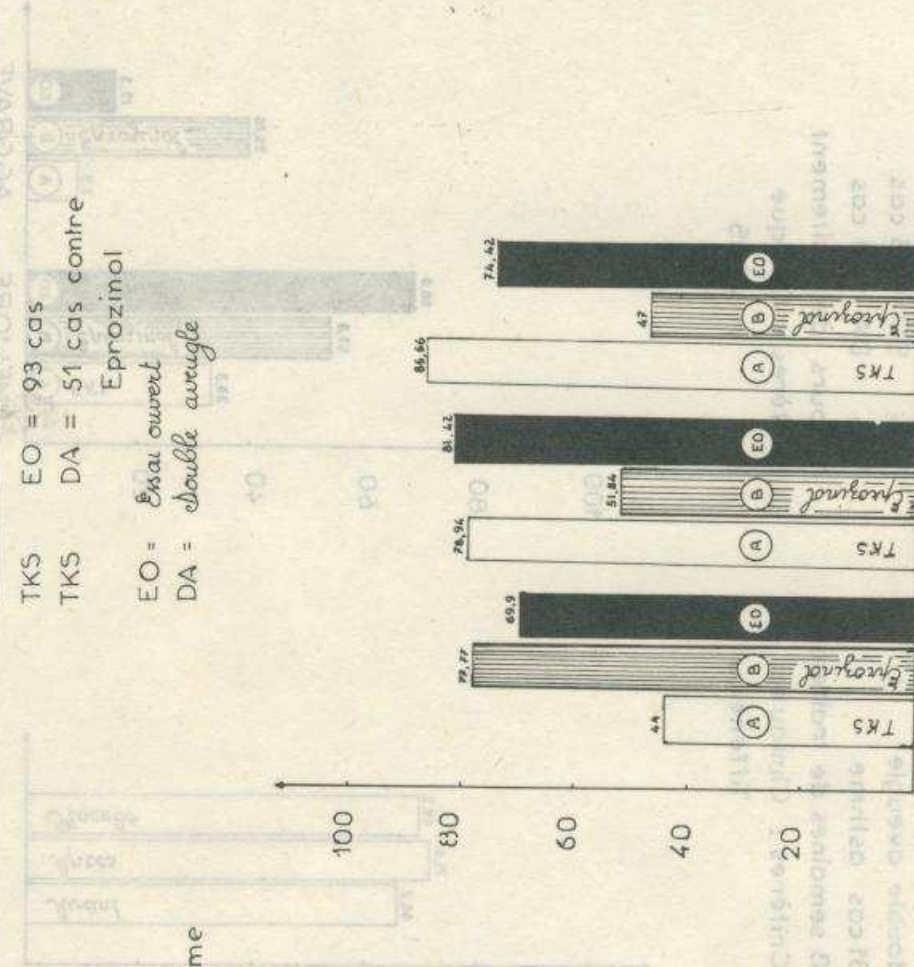


Fig:2 DISPARITION DES SIGNES CLINIQUES

SORS C, DUTARTRE D. (1972)

111 cas : Eprozinol
 40 cas : Double insu contre placebo
 3 semaines de traitement
 Critères : Clinique
 succès : disparition des symptômes
 utile : amélioration
 echec : médiocre

Eprozinol
 Placebo



NOS RESULTATS (1984)

TKS EO = 93 cas
 TKS DA = 51 cas contre Eprozinol
 EO = Essai ouvert
 DA = Double aveugle

Fig: 2A

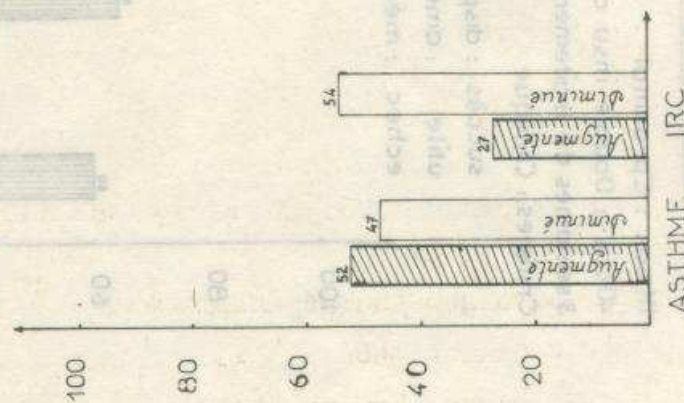
SIBILANCE DYSPNEE SIFFELEMNT INTRATHORACIQUE

Fig: 2B

Fig: 3 VARIATIONS DES SIGNES FONCTIONNELLS

MEYER A. CLAUZEL A.M
(1971)

essai ouvert
32 malades : 21 asthmes
11 IRC
8 semaines de traitement
Critères : Dyspnée, VEMS



ASTHME IRC

Fig: 3A

BACIGALUPPI E
(1979)

double aveugle
31 cas asthme
8 semaines de traitement
Critères : Clinique
Tiffeneau

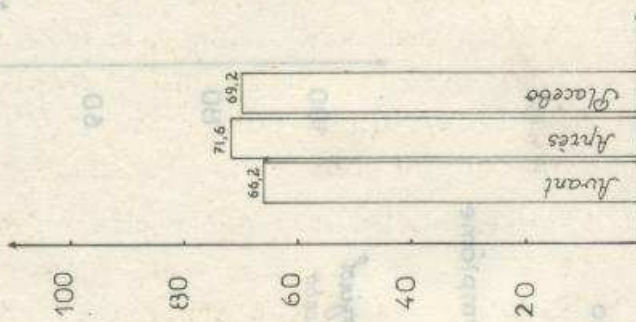
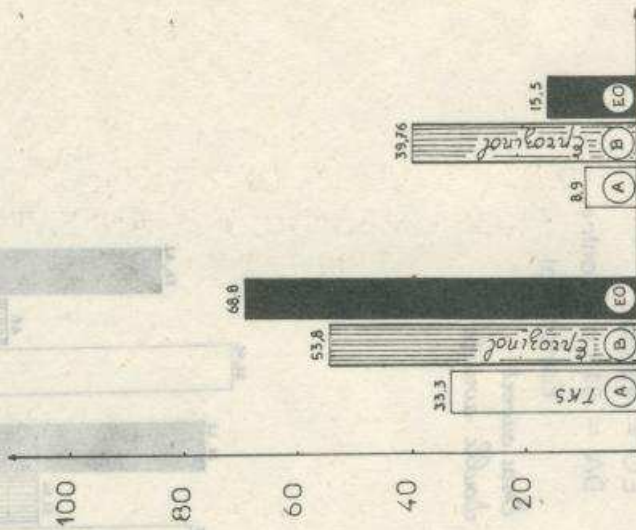


Fig: 3B

NOS RESULTATS
(1984)

TKS EO = 93 cas
TKS DA = 51 cas
15 jours de traitement
Critères : Clinique
VEMS



AMELIORE AGGRAVE

Fig: 3C