

La répartition des malades de chaque groupe par tranche d'âge peut se schématiser ainsi :

Tableau I - Répartition des malades selon l'âge

ESSAI D'IDENTIFICATION DES PROPRIETES THERAPEU- TIQUES DU T.K.S. ET DU RP 009 DANS L'ASTHME, EN ATTITUDE PRAGMATIQUE

L. RANAIVO-HARIMANANA

I - BUT DE L'ETUDE :

Les propriétés pharmacologiques du TKS donnent au produit le profil d'un bronchodilatateur hautement actif. Mais l'expérimentation clinique (PHASE II), menée sur quelques cas d'asthme « atopique ou non », a permis d'observer des discordances entre l'activité in vitro du TKS et son efficacité réelle en clinique.

Il nous a donc paru intéressant de déterminer son effet probable sur l'asthme et sur les autres formes cliniques. Trois approches thérapeutiques ont été étudiées :

- le traitement préventif,
- le traitement de la crise,
- et le traitement de fond.

D'autre part, dans l'asthme, l'encombrement bronchique est habituel avec des sécrétions très visqueuses. La stase favorisée par la distension thoracique entraîne le cercle vicieux de l'infection qui aggrave le bronchospasme (3).

Le deuxième impératif du traitement d'un sujet asthmatique (1), quel que soit son type, est donc d'assurer un bon drainage des sécrétions bronchiques.

Après avoir étudié les propriétés thérapeutiques du RP 009 (2) dans les bronchopathies aiguës et chroniques, nous nous sommes attachés à étudier les caractéristiques de son action dans le traitement de différents gênes respiratoires de l'asthme.

II - MATERIEL ET METHODES :

1. Malades :

Notre étude porte sur 58 malades « tout venant » des deux sexes, entre le mois de Juin 84 et le mois de Décembre 85, suivis à la consultation du Département d'Expérimentation Clinique du C.N.R.P.

La répartition des malades de chaque groupe par tranche d'âge peut se schématiser ainsi :

Tableau I — Répartition des malades selon l'âge

Tranche d'âge	Nombre de cas
0 - 2 ans	3
2 - 16 ans	22
16 - 40 ans	19
40 - 74 ans	14

Le diagnostic de l'asthme est confirmé soit par l'interrogatoire, soit par l'enquête immuno-allergologique.

Tableau II — Données cliniques

Diagnostic	A g e			Total	%
	0 - 2	2 - 16	> 16		
ASTHME INTRINSEQUE	—	4	8	12	20,68
ASTHME EXTRINSEQUE	1	8	25	34	58,62
BRONCHITE ASTHMATIFORME	2	6	—	8	13,79
EQUIVALENTS ASTHMATIQUES	—	2	2	4	6,89

Dans cette étude, la prédominance des facteurs extrinsèques est très nette (79,31% des cas). Seulement 20,68% des cas sont de type intrinsèque.

Au point de vue clinique :

— dans 79,31% des cas, la maladie s'est présentée sous son aspect classique de bradypnée expiratoire, sibilante et intermittente,

— dans 13,79% des cas, il s'agissait d'une forme moins typique de l'asthme, caractérisée par une gêne respiratoire bruyante et récidivante,

— dans 6,89% des cas, il s'agissait de formes dégradées de la maladie à type de bronchite à répétition, de toux spasmodique et coqueluchoïde.

2. Les produits utilisés :

Le TKS est conditionné sous trois formes :

- sirop, dosé à 6,66 g/l,
- comprimés dosés à 100 et 200 mg,
- comprimés dragéifiés dosés à 50, 100 et 200 mg.

Le RP 009 est présenté sous deux formes :

- sirop dosé à 600 et 1 200 mg/l
- comprimés dosés à 10 et 15 mg.

3. Modalités d'administration :

La posologie appliquée comprend des doses minimales (doses standard) et des doses maximales.

Doses standard :

- Adultes et enfants de plus de 12 ans :
 - . sirop : 1 c. à S. trois fois par jour,
 - . comprimés: 1 compr. trois fois par jour.

- Enfants :

- . de 0-2 ans, on a utilisé la forme sirop, à raison de 1 c. à C. trois fois par jour,
- . de plus de 2 ans :
 - sirop : 2 c. à C. trois fois par jour,
 - comprimés : 1 compr. trois fois par jour.



Dans un certain nombre de cas, nous avons adopté des posologies supérieures allant jusqu'à tripler les posologies indiquées ci-dessus. Il s'agissait des cas où la crise dyspnéique était plus intense : la posologie est alors augmentée d'emblée.

4. Conduite de l'étude :

Pour apprécier de façon valable l'action des produits, on s'est imposé les conditions suivantes :

- l'administration des produits a été faite en ambulatoire,
- limitation de l'expérimentation à deux périodes de l'année : saison hivernale et saison de pluie,
- la durée du traitement porte sur de longues périodes allant parfois jusqu'à 8 mois (soit cures),

- chaque cure a été suivie d'une fenêtre thérapeutique de 10 à 15 jours,
- au bout de 8 mois, on évalue l'effet thérapeutique après traitement à l'aide de contrôles réguliers mensuels (auto-évaluation).

4.1. *Devant les crises :*

4.1.1. Pour les asthmatiques non-drogés, deux attitudes ont été adoptées :

- à la phase sèche de la maladie, le TKS a été prescrit seul, puis associé au RP 009 au bout de la 48^e heure ;

- à la phase catarrhale, on a instauré d'emblée l'association TKS-RP 009.

4.1.2. Pour les asthmatiques drogués (tableau III) :

Nous avons adopté la technique classique de sevrage.

Pendant la première cure de 20 jours, l'association TKS-RP 009 a été administrée simultanément avec les thérapeutiques anti-asthmatiques de fond, en réduisant progressivement la posologie de ces dernières, toutes les 48 heures.

4.2. *En dehors des crises :*

Le TKS a été prescrit seul d'emblée. La durée du traitement varie en fonction de l'extension de l'asthme dans le temps :

- 15 jours par cure, en cas d'asthme saisonnier,
- en cure continue pour l'asthme apériodique.

Tableau III - Répartition des malades selon le type de traitement antérieur

Traitement antérieur	Nombre de cas
ANTI-HISTAMINIQUES	12
CORTICOIDES	11
XANTHIQUES	18
SYMPATHOMIMETIQUES	3
KETOTIFENE	6
DESENSIBILISATION	8

5. Surveillance du traitement :

Nous avons effectué une étude longitudinale pour apprécier l'état évolutif de la maladie.

Les malades ont été soumis aux examens cliniques réguliers. Au bout de 7 jours de traitement est faite une première évaluation des symptômes ainsi que de la tolérance. Puis la posologie est adaptée selon l'évolution. Une deuxième appréciation des symptômes est faite au 14^e jour : on évalue alors les résultats du traitement. Des contrôles réguliers sont faits tous les mois.

Les paramètres cliniques étudiés sont les suivants :

5.1. L'hyperréactivité bronchique :

- nombre,
- index asthmatique, cumulant la notion de fréquence et d'intensité,
- durée de crises.

5.2. La gêne fonctionnelle :

- dyspnée,
- toux,
- expectoration,
- sibilance,
- cyanose.

5.3. Le retentissement général de la maladie :

- sommeil,
- activités scolaires, professionnelles et physiques.

5.4. La consommation des autres médicaments de fond.

5.5. La tolérance clinique :

- tension artérielle et pulsation,
- température,
- fréquence cardiaque,
- effets secondaires.

III - RESULTATS :

Deux remarques préliminaires doivent être faites :

- Les malades que nous avons eu à traiter sont tous des malades ambulatoires. Le critère d'efficacité ne saurait donc être nuancé : c'est simplement la réduction de l'hyperréactivité trachéo-bronchique et de la gêne fonctionnelle.

— Cependant, le fait de déterminer l'action du RP 009 sur les composantes de l'asthme nécessite souvent l'étude objective de la gêne fonctionnelle, sous l'effet de chaque produit séparé et/ou associé, l'amélioration ne pouvant guère être espérée en moins d'une cure. D'où, l'opportunité d'une évaluation intermédiaire de l'évolution souvent difficile à fixer.

1. Efficacité thérapeutique :

Avant toute analyse, a été pratiquée une étude de régularité de la prise des produits prescrits.

1.1. Résultats globaux pour l'ensemble des paramètres :

Tableau IV — Résultats thérapeutiques

Diagnostic	Traitement	Nb de cas	Résultats			Observations
			Excellents	Moyens	Nuls	
ASTHME INTRINSEQUE	TKS	5	—	2	1	2 dossiers ininterprétables
	TKS-RP 009	7	5	—	2	—
ASTHME EXTRINSEQUE	TKS	14	12	2	—	—
	TKS-RP 009	20	18	2	—	—
BRONCHITE ASTHMATIFORME	TKS-RP 009	8	8	—	—	—
EQUIVALENTS ASTHMATIQUES	TKS	4	4	—	—	—

Nous entendons par :

- Résultat excellent : la disparition totale de tout symptôme pendant la durée d'observation.
- Résultat moyen : la diminution des crises dyspnéiques paroxystiques en intensité et en fréquence, mais la guérison n'est pas totale.
- Résultat nul : l'absence totale d'amélioration de la symptomatologie clinique subjective et objective.

Nos résultats ont été appréciés avec un recul variant selon le cas de 6 mois à 18 mois.

La durée de l'observation fut :

- inférieure à 6 mois dans 22% des cas,
- supérieure à 6 mois dans 78% des cas.

Nous devons faire mention des échecs. Ils concernent trois cas d'asthme intrinsèque compliqué de déformations thoraciques qui rendent difficiles tous moyens thérapeutiques.

1.2. Résultats globaux sur chaque symptôme :

Les résultats thérapeutiques sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau V — Résultats thérapeutiques en traitement d'attaque

	Symptômes	Effet du traitement			
		TKS	TKS-RP 009-A	TKS-RP 009-B	
CARACTERES DES CRISES DYSPNEIQUES	PERMANENTES	+	+	++	
	PAROXYSTIQUES	+	+	++	
	PAROXYSTIQUES SUR FOND PERMANENT	+	+	++	
	DYSPNEE D'EFFORT	PAROXYSTIQUE	+	+	+
		PERMANENTE	0	0	+
	MODEREES	+	+	++	
	MOYENNES	+	+	++	
	INTENSES	0	0	+	
AUTRES SYMPTOMES	TOUX	0	0	+	
	EXPECTORATION	0	+	++	
	ENCOMBREMENT BRONCHIQUE	0	0	++	
	SURINFECTION BRONCHIQUE	+	+	++	
	CYANOSE	0	0	++	

L'efficacité a été appréciée en :

- 0 : résultats peu valables ou nuls,
- +
- ++ : efficacité certaine avec disparition des signes fonctionnels de façon lente.

RP 009-A : 1,2 g/l de sirop ou 15 mg/comprimé,

RP 009-B : 600 mg/l de sirop ou 10 mg/comprimé.

Le tableau V résume les résultats sur les crises dyspnéiques et les autres symptômes.

Il apparaît que, dans le traitement des crises dyspnéiques, l'association TKS-RP 009-B a des effets sédatifs plus nets que ceux du TKS seul ou du TKS-RP 009-A.

Pendant la durée de notre étude, nous avons constaté que :

— même dans les résultats plus favorables, la suppression complète des manifestations ne s'obtenait qu'au-delà de 48 heures ;

— la dyspnée s'atténuait progressivement et ne cédait totalement qu'au bout de 12 heures en moyenne.

3. Résultats selon le type étiologique :

3.1. Dans l'asthme extrinsèque :

Les résultats apparaissent particulièrement satisfaisants dans tous les cas (tableau IV).

Remarques : Nous avons observé le phénomène de REBOND léger et transitoire dans le cas d'asthme atypique (9 cas sur 34) :

— soit à l'issue des 5 premiers jours de traitement en monothérapie par TKS,

— soit dès qu'on a suspendu brutalement le traitement pendant les deux premières cures.

Mais ces malades ont bénéficié d'une grande amélioration de leur état dans les jours suivants.

L'action préventive du TKS était beaucoup plus évidente si l'on employait des doses sensiblement plus élevées dès le début du traitement et en cure continue pendant 2 mois (doses de charge).

En outre, parmi les 46 malades (asthme typique et atypique) ayant présenté cette évolution plus favorable, l'administration rapprochée du TKS, en cas de crise, toutes les 3 heures (5 prises/24 h au total) ramenait une sédation progressive de la gêne fonctionnelle.

3.2. Dans l'asthme intrinsèque (12 cas) :

Une des caractéristiques de l'asthme intrinsèque réside dans la complexité étio-pathogénique. Dans nos observations (5 cas sur 12) la cause infectieuse a été fréquemment rencontrée.

— Traitement par TKS seul (5 cas) :

Le nombre des malades est trop faible pour que les résultats soient interprétables. Ils sont nuls dans une observation. Ils sont moyens sur l'hyper-réactivité bronchique dans 2 cas.

D'une manière générale, l'action du TKS n'apparaît pas manifeste sur ce type d'asthme.

Les meilleures chances de succès thérapeutiques sont obtenues par l'association TKS-RP 009 (5 cas améliorés sur 7).

4. Influence de traitements associés :

Utilisé seul, le TKS a permis d'obtenir 20 bons résultats sur 23 cas. En association avec RP 009, les résultats apparaissent particulièrement satisfaisants dans 33 cas sur 35.

Le RP 009 a été employé à titre curatif dans 23 cas. Dans ces circonstances, le RP 009 procure des résultats remarquables avec 82,6% de succès.

Un traitement préventif a été appliqué dans 12 cas. Là, les résultats sont encore plus probants dans tous les cas.

Il apparaît donc dans cette étude que le profil thérapeutique du RP 009 (tableaux IV et V) touche ainsi quatre des cinq dimensions fondamentales de la symptomatologie de l'asthme :

- bon drainage des sécrétions bronchiques avec amélioration du flux aérien,
- amélioration de l'hématose,
- stérilisation des crachats purulents,
- prévention des surinfections bactériennes.

Par contre, l'action du RP 009 apparaît moins spécifique sur la dyspnée et la toux.

L'association TKS-RP 009 donne de meilleurs résultats que la monothérapie par TKS, surtout dans la gêne fonctionnelle de l'asthme.

5. Tolérance en clinique :

Sur un total de 58 observations, quelques incidents ont été notés, notamment sécheresse de la gorge (5 cas), polyurie (3 cas). Ces incidents étaient bénins n'entraînant pas la suspension du traitement, et leur caractère diversifié et non spécifique n'a pas permis de leur attribuer une action secondaire du TKS ou du RP 009.

L'extension de l'utilisation clinique du TKS et du RP 009 n'a pas mis en évidence d'autres effets indésirables et n'a pas augmenté la fréquence d'apparition de ces incidents.

IV – CONCLUSION :

Notre étude a permis d'appréhender de façon plus ou moins précise les différentes caractéristiques de l'action du TKS et du RP 009.

Les propriétés qui nous ont paru les plus intéressantes dans le domaine de l'asthme, sont les suivantes :

1. TKS :

– efficacité en traitement de fond, complétée par une action préventive des crises d'asthme ;

– réduction de l'hyper-réactivité trachéo-bronchique d'origine allergique ;

– bonne tolérance, en particulier sur le plan neuro-psychique et cardiovasculaire.

L'expérimentation que nous avons pratiquée dans notre Département d'Expérimentation Clinique, sur 46 cas d'asthme extrinsèque typique et atypique confirme l'ensemble de ces propriétés.

Les malades justifiables du traitement au TKS sont ceux qui présentent un asthme extrinsèque atypique ou non.

2. RP 009 s'est montré un anti-infectieux particulièrement efficace :

– dans l'asthme intrinsèque, il est actif dans 5 cas sur 7, et il constitue un appoint utile au traitement de fond ;

– les autres symptômes sont améliorés dans 33 cas sur 35 ; mais le RP 009 ne dispense pas des traitements spécifiques (bronchodilatateurs) ;

– son profil thérapeutique touche aussi d'autres signes fonctionnels de l'asthme :

. bon drainage des sécrétions bronchiques avec amélioration du flux aérien et de l'hématose,

. amélioration du flux aérien et de l'hématose ;

– la tolérance est très satisfaisante du point de vue clinique, puisqu'on n'a enregistré aucun incident.

3. L'association thérapeutique TKS-RP 009 nous a permis de dispenser un nombre assez important de malades de prescriptions abusives :

– d'antibiotiques répétés dans 24 cas (malades soumis antérieurement aux corticoïdes et aux antibiotiques),

– de sympathomimétiques dans 3 cas.

En conclusion, cette expérimentation clinique a montré l'intérêt de l'utilisation de l'association TKS-RP 009 dans le traitement de fond de l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

1. PUJET J.C.
Thérapeutique de l'encombrement bronchique.
Edit. Biopharma., 1979, 2, 19.
2. RANAIVO-HARIMANANA L.
Etude de l'activité anti-tussive du RP 009.
Arch. C.N.R.P. Madagascar, 1984, 3, 135-136.
3. WOLFROMM R.
Les traitements complémentaires de l'asthme.
Encycl. Méd. Chir. (Paris) Thérapeutique 1978, 25162 B-50, 6.