

Clinica de Propedeutica Médica (Prof. Ducla-Soares) Hospital Universitário,
Lisboa, Portugal.

LE TRAITEMENT DE L'ASTHME BRONCHIQUE PAR LE BP-400

Par

A. G. PALMA CARLOS, J. GALVÃO LUCAS
& MARIA LAURA PALMA CARLOS

Pour le traitement non spécifique de l'asthme bronchique, on dispose, en plus des médicaments bronchodilateurs «classiques», les sympathomimétiques, dont il n'est plus nécessaire de souligner les inconvénients, l'aminophylline et ses dérivés, des corticostéroïdes et des antihistaminiques. Si l'effet des hormones surrénaliennes est très net, son emploi, surtout à long terme comporte des risques non négligeables (1). De son côté, les antihistaminiques sont en général très peu efficaces dans le traitement de l'asthme et pas du tout bénéfiques dans les crises et états de mal asthmatique. On peut penser d'une part que la marge entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques est très faible, d'autre part que ces composés sont pharmacologiquement limités en tant que inhibiteurs du processus biochimique de la réaction allergique (6). Il y a, en plus de l'histamine, d'autres médiateurs chimiques impliqués dans ce processus: la bradykinine, la sérotonine, probablement aussi l'acétylcholine, l'héparine, la slow-reacting substance A (SRSA) et quelques autres qu'on appelle génériquement substances H (4). L'importance relative de ces médiateurs est variable pour chaque espèce. L'absence du pouvoir histaminopexique ou antihistaminique dans les sérums des malades allergiques est un fait qui paraît bien établi (9). Cependant il est probable que cette baisse du pouvoir antihistaminique s'accompagne, du moins chez certains allergiques, d'une baisse des

pouvoirs anti-bradykininique et antisérotoninique, comme paraissent l'indiquer nos derniers travaux (9).

L'introduction d'un médicament qui puisse suppléer ce défaut des mécanismes de défense, c'est à dire d'un inhibiteur polyvalent des principales amines médiatrices de l'organisme humain: histamine, bradykinine, sérotonine, acétylcholine, représente donc un apport très intéressant pour le traitement des maladies allergiques, surtout si cette nouvelle substance est capable de se substituer, au moins dans une certaine mesure, aux corticostéroïdes. On peut appeler antaminiques les substances présentant ces caractéristiques (10). Le BP400 (*Sandoz*) peut être considéré comme le prototype de cette nouvelle classe de médicaments.

Chimiquement le BP400 est le 9-(N-méthyl-pipéridylène-4') thioxantène, appartenant à un groupe d'où sont dérivés nombreux antihistaminiques: pharmacologiquement le BP400 se comporte *in vitro* et *in vivo* comme un antagoniste de l'histamine, de l'acétylcholine, de la sérotonine, de l'adrénaline, de la bradykinine et, à plus fortes concentrations, de l'ocytocine. Dans les essais sur les animaux le BP400 exerce un effet broncholitique et tussilegique marqué. Sa toxicité est comparable à celle d'autres antihistaminiques, mais comme son action antihistaminique est très forte, la marge entre doses thérapeutiques et doses toxiques est assez large (10).

MATERIEL ET METHODES

Nous présentons dans ce travail les résultats d'un essai thérapeutique du BP 400 dans l'asthme bronchique et les bronchites chroniques asthmatiformes.

Nous avons essayé le BP 400 chez 40 malades présentant des syndromes asthmatiformes, parmi ceux de la Consultation d'Allergie de l'Hôpital Universitaire de Lisbonne dont certains ont été hospitalisés pendant la période de l'essai. Ce groupe comportait 12 hommes et 28 femmes dont les âges étaient compris entre 62 et 15 ans: 25 avaient des asthmes allergiques, surinfectés pour la plupart, et 15, des bronchites asthmatiformes chroniques infectieuses.

Nous avons essayé le BP 400 d'une part comme médicament d'urgence dans les états de mal ou attaques graves (30 fois) et autre part comme traitement d'entretien prolongé (chez tous les 40 malades).

Dans le traitement des dyspnées asthmatiques aiguës le BP 400 fut employé

en première ligne, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, et toujours par voie intraveineuse (1 ou 2 ampoules à 2 mg.). L'effet thérapeutique du BP 400 fut contrôlé par les données cliniques et spirométriques.

Parmi les paramètres spirométriques nous avons choisi le volume expiratoire maximum seconde - VEMS; lequel est un des meilleurs indices d'obstruction bronchique dans l'asthme comme nous l'avons déjà souligné dans nos travaux antérieurs. Le VEMS fut déterminé au moyen d'un spiromètre type Knipping ventilé et relié au malade par un embout buccal.

Nous avons aussi déterminé le Débit Expiratoire Instantané Maximum - DIME - au moyen du Peak-flow meter de Wright. On a considéré pour chaque valeur du DIME la meilleure de 3 déterminations réalisées au même moment et après démonstration de la méthode au malade. Le VEMS et le DIME furent déterminés autant que l'état des malades le permit, avant puis de 15 en 15 minutes après l'injection de BP 400 (pendant la première heure au moins).

Pour le traitement d'entretien, le BP 400 fut employé par voie intramusculaire (4 à 16 mg par 24 h.) et per os (1 à 8 comprimés à 1 mg en moyenne 3 à 4 mg par jour). Quelques fois on a associé les différentes voies d'administration, commençant par les injections intraveineuses, passant ensuite aux injections intra-musculaires, puis aux injections intra-musculaires plus comprimés et et finalement aux seuls comprimés. Chez les malades ambulatoires, on n'a utilisé que les comprimés. Le contrôle de la thérapeutique d'entretien fut basé sur les données cliniques et dans 3 cas aussi sur les données spirométriques, le examen étant alors effectué au début et à la fin de la période de traitement. Pendant les traitements prolongés, on n'a pas évidemment pu exclure tous les autres médicaments et on a associé au BP 400 les corticostéroïdes, les antibiotiques, les associations de broncholytiques et les sédatifs, selon les données cliniques. Les moindre besoins des malades en corticostéroïdes ou bronchodilatateurs sont d'ailleurs un des critères d'efficacité d'un nouveau médicament anti-asthmique, ce qui est vrai aussi pour le BP 400.

La durée du traitement dans les dyspnées aiguës a varié depuis une seule injection par voie intra-veineuse (dans la plupart des cas) à 48 heures de traitement par injections répétées (voies intra-veineuse et intra-musculaire associées).

La période de traitement d'entretien par les comprimés s'est étendu de 3 jours à 2 mois.

RESULTATS

Nous analyserons successivement; d'abord les résultats acquis dans les états de mal asthmique et ensuite ceux obtenus dans le traitement de fond.

Les résultats cliniques dans les *dyspnées* sont rassemblés dans le Tableau 1. Dans ce tableau nous présentons les résultats des déterminations du VEMS et du DIME avant et tous les

TABLEAU
Asthmes

Malade	Sexe	Age	BP-400 mg IV		Avant
FB	♀	34	4	VEMS DIME	c. c. 1 1500 200
MC	♀	46	4	VEMS DIME	600 —
FFPF	♀	28	4	VEMS DIME	600 90
AFS	♀	31	4	VEMS DIME	— —
JJ	♀	50	2	VEMS DIME	300 —
MC	♂	44	4	VEMS DIME	700 175
MC	♂	44	4	VEMS DIME	675 —
CCL	♀	40	2	VEMS DIME	800 90
GRS	♀	45	4	VEMS DIME	— —
MP	♂	34	4	VEMS DIME	600 140
MP	♂	34	4	VEMS DIME	— —
SMB	♀	15	4	VEMS DIME	400 60
MP	♂	42	4	VEMS DIME	600 60
BMP	♀	31	4	VEMS DIME	1200 210

1-1

Bronchiques.

Évolution fonctionelle				Évolution clinique
15	30 minutes	45	60	
2200	2500	2600	2700	Arrêt de la crise
300	330	355	390	Somnolence
700	800	850	8800	Arrêt de la crise
90	100	110	120	Vertiges
650	650	700	700	Arrêt de la crise
100	115	120	110	Somnolence
—	660	650	660	Amélioration en 15
—	80	120	110	Somnolence, vertiges
400	400	450	450	Somnolence
—	—	70	—	
925	1100	1150	1275	Arrêt en 15 min.
195	200	215	235	
1100	1300	1400	1400	Arrêt en 1 heure
900	950	1000	1050	Arrêt en 45 min.
105	130	120	120	Somnolence
525	575	600	550	Arrêt en 45 m : Somno-
—	—	—	70	lence. Incoordination
900	1000	1075	1100	Arrêt en 45 min.
180	180	210	225	Somnolence
—	650	750	700	A-mélioré
—	120	150	160	Somnolence
500	700	700	700	Légère amélioration
70	70	60	—	Forte somnolence
800	800	700	850	Amélioré
90	90	90	100	Vertiges
1300	1300	1450	1550	Arrêt en 1 h.
220	225	225	245	Somnolence

TABLEAU

Malade	Sexe	Age	BP-400 mg IV		Avant
PN	♀	28	2	VEMS DIME	- -
GCL	♀	40	2	VEMS DIME	450 60
FS	♂	38	2	VEMS DIME	1250 310
RSF	♀	38	2	VEMS DIME	1250 180
AIM	♀	29	4	effet en 10 min. action 4 h.	
MSN	♀	43	4		

quarts d'heure après l'emploi du 400. Comme on peut le vérifier, tant par les résultats cliniques que par les spirométriques, l'action bronchospasmolytique est très nette dans la grande majorité des cas (sur 32 essais il n'y a eu que 3 résultats médiocres et 1 nul) et assez rapide. Cliniquement, cette action est observée en général 10 à 15 minutes après l'injection: spirométriquement, elle est en général objectivable entre un quart d'heure à une demi-heure (29 cas) ou $\frac{3}{4}$ heure (3 cas). L'effet du BP 400 se maintient quelques heures (4 heures dans les états de mal les plus graves et à peu près 24 heures dans les attaques moins intenses. Nous avons déterminé les moyennes du VEMS et du DIME avant et après traitement par le BP 400, ainsi que les pourcentages d'amélioration (pour les cas où il fut possible de les recueillir avant et après).

Les valeurs moyennes étaient avant BP 400: VEMS 885 cc, DIME 143, après VEMS 1373 cc, DIME 228. Les pourcentages d'amélioration furent les suivants: VEMS 60 pour cent, DIME 54 pour cent. Le VEMS s'échelonnait de 300 à

I-I (cont.)

Évolution fonctionnelle				Évolution clinique
15	30 minutes	45	60	
—	—	—	—	Amélioré en 1 h.
70	75	100	115	
550	550	550	600	Amélioration en 15 m
70	70	70	70	Somnolence ce passage
1450	1800	2050	2500	Amélioré en 30 m.
420	440	480	560	Somnolence
14501	81800	2050	2500	Amélioré en 30 m.
260	280	280	310	
				État de mal grave
				Somnolence
				Attaques répétées
				Sans effet

2.500 avant et de 600 à 3.900 cc après, et le DIME entre 60 et 310 l avant et 70 à 580 l après. Ces données spirométriques objectivent assez bien l'indiscutable action bronchospasmolytique du BP 400 et sa rapidité d'action. L'augmentation des deux données utilisées dans cette étude est du même ordre de grandeur ce qui est en accord avec la corrélation existante habituellement entre ces deux paramètres (5). (Figure 1).

L'action thérapeutique du BP 400 a été presque toujours nette, rapide et cela même dans les cas où les corticostéroïdes ou l'association corticostéroïdes, aminophylline, adrénaline s'était révélée inefficace : à côté de ces succès, il y a eu quelques échecs partiels, nécessitant le recours aux corticostéroïdes, associés ou en substitution du BP 400 (3 échecs partiels, et 1 échec total).

Le traitement *de fond au moyen d'injections intra-musculaires ou comprimés* donna un pourcentage de succès relativement plus bas. En effet, tandis que il n'y eut qu'une malade qui ne répondit pas aux injections, parmi les 35 malades traités avec

TABLEAU
Bronchites

Malade	Sexe	Age	BP-400 mg IV		avant
ATG	♂	31	4	VEMS DIME	1800 210
ATG	♂	31	4	VEMS DIME	1100 150
ST	♂	56	4	VEMS DIME	400 70
MM	♂	49	4	VEMS DIME	— 120
AJ	♂	31	4	VEMS DIME	500 95
JM	♂	35	2	VEMS DIME	1250 125
CDL	♂	35	2	VEMS DIME	— —
CDL	♀	63	2	VEMS DIME	550 —
JM	♂	35	4	VEMS DIME	— —

TABLEAU 2

Résultats	État de mal et attaques graves I. V.	Asthmes et bronchites asthmatiformes I. M. et P.O.
Bons	22	5
Moyens	9	17
Nuls	1	13
Total	32	35

I-I
Asthmatiformes.

15	Évolution Fonctionnelle			Évolution Clinique
	30 minutes	45	60	
1900	2000	2000	2350	Arrêt de la crise Somnolence
235	255	275	295	
1330	1200	1220	1330	Arrêt en 30 min.
180	160	180	180	
550	400	400	550	Arrêt en 15 min. Vertiges et sommeil
110	90	90	130	
800	850	800	850	Arrêt en 30 min.
140	170	175	170	
600	600	600	625	Arrêt en 30 min.
125	130	130	130	
1750	2000	2350	2500	Très amélioré en 15 m.
200	270	270	360	
-	-	-	-	Lypothymie. Diminution de de la dyspnée
-	-	-	-	
650	600	650	650	Amélioration en 15 min. Vertiges
-	-	60	-	
300	400	400	400	Amélioration Vertiges
-	60	60	60	

des comprimés, 5 ont eu de très bons résultats, c'est à dire qu'ils n'ont pas eu de manifestations asthmatiques pendant la thérapeutique, 17 ont eu des résultats satisfaisants, leurs crises asthmatiques ont diminué en nombre et intensité et 13 ont maintenu l'état antérieur. Nous avons employé aussi dans le traitement de fond chez 6 malades hospitalisés le BP 400 par voie intramusculaire pendant quelques jours avec 2 bons résultats, 3 résultats satisfaisants et un résultat nul. On peut attribuer à l'inévitable indiscipline des malades non hospitalisés une partie de cette différence, mais il nous semble qu'à doses

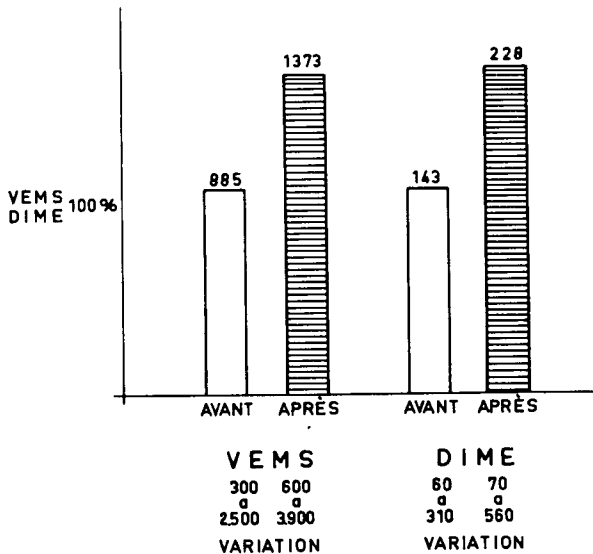


Fig. 1.

égales l'effet par voie parentérale est beaucoup plus net. Evidemment, l'asthme étant une maladie sujette à des périodes variables de rémissions, ces essais sont entâchés de cette cause d'erreur. L'ensemble des résultats cliniques est résumé dans le Tableau 2. Parmi les 3 malades contrôlés spirométriquement, il y eut 2 améliorations et une stabilisation, tant du VEMS que du DIME.

Tolérance et effets collatéraux – Les effets collatéraux plus marqués observés pendant l'emploi du BP 400 furent la somnolence et les vertiges. Une somnolence plus ou moins accensée s'est manifestée chez 17 des malades qui ont reçu le BP 400 par voie intra-veineuse, en moyenne une demi-heure après l'injection et se maintenant alors de une $\frac{1}{2}$ heure jusqu'à 2 heures ont plus, ainsi que chez quelques uns des malades chez lesquels le BP 400 fut employé par voie orale. Cependant, elle s'atténue en général après les premiers jours de traitement per os et la plupart des malades ont alors assez bien toléré le médicament. Ce fait est vrai aussi pour le syndrome vertigi-

neux. La somnolence et l'état vertigineux ont pu, chez quelques malades déjà fatigués par un état de mal ou une crise prolongée, influencer par défaut les résultats de l'examen spirométrique, comme *Muitarii* l'a déjà souligné: les malades somnolents et dans un état légèrement vertigineux n'ont pas la possibilité d'effectuer les épreuves, ce qui explique une partie des cas à contrôles incomplets (l'autre partie résultant des cas à dyspnée très intense ne permettant pas l'examen).

L'effet hypnotique, d'ailleurs commun à tous les anti-histaminiques, n'est pas, sauf si les malades doivent reprendre tout de suite sa vie normale, un défaut grave et on peut même considérer cet effet sédatif comme plutôt bénéfique. L'état vertigineux après les injections est d'habitude très bref ($\frac{1}{4}$ d'heure) s'atténuant ensuite rapidement, tandis qu'avec des comprimés il ne s'est présenté que deux fois pendant une brève période. Chez ces malades à réduction des doses ou l'ajustement horaire de la posologie (la dose la plus forte le soir) ont permis, dans la plupart des cas, de résoudre les problèmes d'intolérance. L'effet sédatif nocturne étant même désirable dans beaucoup de cas.

Comme *Girard & Muitarii*, nous n'avons pas mis en évidence effets du type anticholinergique – sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, etc.

CONCLUSION

Le BP 400 paraît apporter quelque chose de nouveau à la thérapeutique de l'asthme bronchique. Son efficacité par la voie intraveineuse dans les états de mal asthmatique est indiscutable et les échecs peu fréquents.

Son effet est en général rapide et net et nos résultats spirométriques démontrent cette action bronchospasmodolytique d'une façon indiscutable. Dans le traitement d'entretien, les résultats sont moins brillants, mais quand même supérieurs à ceux des anti-histaminiques. Nous pensons que c'est à l'action antibradykininique et anti-sérotoninique du BP 400 que l'on doit attribuer, au moins partiellement, cette différence phar-

macologique. Par rapport aux corticostéroïdes, le BP 400 permet dans la plupart des cas de diminuer les doses d'entretien et même, dans quelques cas, d'arrêter la médication corticostéroïde, ce qui est d'un assez grand intérêt. Les effets collatéraux, bien que survenant avec une certaine fréquence, ne sont pas très graves, peuvent être annulés dans beaucoup de cas par une redistribution des doses et ne paraissent pas être rédhibitoires de l'usage du médicament sur une large échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Balmès, A.*: Le traitement non spécifique de l'asthme et de la bronchite chronique. Toulouse med. 64, 709, 1963.
2. *Eisenberg, B. C.*: New antihistamine: piperidyl maleate compound in allergic rhinitis. Ann. Allergy 20, 523, 1962.
3. *Halpern, B. N.*: Les antihistaminiques.—pag. 127, dans Maladies allergiques, Pasteur-Vallery-Radot éditeur, Flammarion, Paris 1963.
4. *Halpern, B. N., Liacopoulos, P. & Biozzi, G.*: Bases expérimentales et immunologiques de l'allergie — pag. 29 dans Maladies allergiques, Pasteur-Vallery-Radot éditeur, Flammarion, Paris, 1963.
5. *Galvão Lucas, J., Palma Carlos, A. G. & Palma Carlos, M. L.*: Étude comparative du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et du Débit instantané maximum expiratoire (DIME) dans le diagnostic fonctionnel des asthmatiques. Communication au 5e Congrès International d'Allergie, Madrid, 1964.
6. *Girard, J. B.*: Essais cliniques d'une nouvelle substance anti-allergique, le 9 - (N-méthyl-pipéridylène-4)-thioxantène (BP 400). Schweiz. med. Wschr. 93, 446, 1963.
7. *Mutari, A.*: BP 400 in Bronchial Asthma. Acta Allergol. 18, 263, 1963.
8. *Palma Carlos, A. G. & Galvão Lucas, J.*: Spirographie, mécanique ventilatoire et son intérêt relatif pour le contrôle de l'hyposensibilisation dans l'asthme. Toulouse méd. 64, 814, 1963.
9. *Palma Carlos, A. G.*: La séro-agglutination du latex-histamine dans les maladies allergiques. Rev. Française Allergie 5, 143, 1965.
10. *Sandoz, A. G.*: Pharmacologie et expérimentation clinique du BP 400 — Communication personnelle.
11. *Wright, B. & Mckerrow, C. B.*: Maximum forced expiratory flow-rate as a measure of ventilatory capacity. Brit. med. J. 2, 1041, 1959.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.