

De l'Institut de Clinique Médicale Générale et Thérapie Médicale de
l'Université de Naples, Italie - Directeur: Prof. G. Bossa.

EXPERIENCES CLINIQUES SUR LA THERAPIE DE L'ASTHME BRONCHIQUE AVEC NOUVEAUX STEROIDES DE SYNTHESE

Par

G. BOSSA & M. GIORDANO

Nous rapportons ici nos observations cliniques relatives au traitement de l'asthme bronchique avec trois nouveaux moyens thérapeutiques: une association en rapport fixe de phénylbutazone et prednisone, la triamcynolone et l'hexadécadrol.

Notre expérience actuelle se base sur 27 cas d'asthme bronchique. 12 d'entre eux furent traités avec l'association phénylbutazone-prednisone, 9 avec la triamcynolone et 6 avec l'hexadécadrol.

L'association phénylbutazone-prednisone, dans laquelle sont associés, en un comprimé, 50 mgr. de phénylbutazone et mgr. 1,25 de prednisone, a été suggérée par quelques recherches expérimentales et par d'autres recherches d'ordre clinique. Dans le domaine expérimental on a observé (Kersten & Staudinger (1), Korus & coll. (2), Staudinger & Kersten (3)) que la phénylbutazone inhibe la démolition de la cortisone et de la prednisone de la part du foie. En outre Wilhelmi (4) a démontré que phénylbutazone et prednisone exercent en association une action antiphlogistique synergique dans l'œdème par formoline de la patte du rat, dans la péritonite formalinique du rat et dans la poche tumorale à la Selye, elle-aussi provoquée chez des rats. Dans le domaine clinique, des publications récentes (Ablard & coll. (5), Fuchs & Plate (6), Stoeber

(7), Barcelo & Serra Peralba (8)) affirment que l'emploi associé ou, à la rigueur, alterné de phénylbutazone et de stéroïdes simili-cortisone peut se révéler utile dans la thérapie des maladies rhumatismales.

Sur la base de ces prémisses cliniques et expérimentales nous avons employé l'association en rapport fixe de phénylbutazone et prednisone dans le traitement de l'asthme bronchique, en administrant une dose quotidienne initiale de 10 mgr. de prednisone et 400 mgr. de phénylbutazone, réductible les jours successifs à 7,5 mgr. du stéroïde et à 300 mgr. du dérivé pyrazolique. Nos 12 patients traités avec l'association phénylbutazone-prednisone comprenaient 3 cas d'asthme allergique et 9 cas de bronchite asthmatique.

La thérapie e'est révélée efficace chez tous les malades: la dyspnée diminua considérablement, parfois la durée de l'apnée volontaire augmenta et les données sémiologiques de bronchite décrivirent partiellement; les données spirométriques s'améliorèrent généralement, parfois de façon sensible. Dans les cas où coexistait une atteinte des conditions cardio-circulatoires, celles-ci s'améliorèrent au fur et à mesure que s'atténuait le syndrome asthmatique.

Notre casuistique manque de cas avec signes cliniques évidents de rétention hydrique par insuffisance de circulation. Cependant d'après les observations effectuées aussi chez des malades non asthmatiques, nous devons relever que le traitement avec l'association phénylbutazone-prednisone n'entraîne généralement pas d'importantes augmentations de diurèse comme on en observe souvent avec la seule prednisone ou prednisolone.

Parmi nos patients, les meilleurs résultats du traitement avec l'association phénylbutazone-prednisone concernent ceux atteints d'asthme allergique (3 cas) et ceux chez lesquels l'asthme survenait périodiquement à l'occasion de crises aiguës de bronchite chronique (3 cas). On obtint chez ces malades des rémissions très longues du syndrome asthmatique. De très brillants résultats furent aussi obtenus dans un état de maladie asthmatique.

Chez les 5 autres patients (42 % des cas), souffrant de formes de bronchites asthmatiques de date ancienne, le traitement avec l'association de phénylbutazone-prednisone, même lorsqu'on le pratiquait avec des doses plutôt élevées, ne donnait souvent que des résultats partiels et, de toutes façon, limités à la période du traitement; si on le suspendait, le syndrome asthmatique se représentait plus ou moins rapidement, souvent même avec des phénomènes plus graves.

Pour ce qui est des regrettables effets collatéraux, ceux-ci se sont limités, chez deux des asthmatiques — objet de cette communication —, à des troubles légers intéressant le tractus gastro-duodénal (pyrosis gastrique, douleurs épigastriques).

A ce sujet nous jougeons utile de rapporter que dans notre casuistique totale de patients atteints de diverses formes morbides traités avec l'association, casuistique constituée par plus de 70 malades, on a relevé aussi d'autres effets collatéraux (œdèmes, dermatoses papulo-prurigineuses, épistaxis, légère augmentation de volume de la thyroïde); mais il s'est toujours agi de troubles modiques ou transitoires qui n'ont pas empêché la poursuite du traitement sauf dans un cas de polyarthrite chronique primaire, dans laquelle les fortes souffrances gastriques suggérèrent la suspension du traitement.

Dans l'ensemble notre expérience confirme que la prednisone associée à la phénylbutazone produit ses effets thérapeutiques avec des doses réduites d'au moins 50 % par rapport à celles habituelles, et la phénylbutazone, d'autre part, exerce son activité curative avec moins des deux tiers des doses habituelles.

Notre expérience actuelle en ce qui concerne le traitement de l'asthme bronchique avec triamcynolone (9- α -fluore-16- α hydroxy-delta-1-hydrocortisone), synthétisée récemment par Bernstein & coll. (9), se fonde sur l'observation de 9 malades, dont l'un avait été traité au préalable avec une association en rapport fixe phénylbutazone-prednisone, et un autre avec la seule prednisone.

Trois des malades souffraient d'asthme allergique et 6 de

bronchite asthmatique. Un des patients de ce groupe était en état de maladie asthmatique.

Les résultats thérapeutiques obtenus à l'égard du syndrome asthmatique furent très brillants et du type de ceux décrits pour l'association phénylbutazone-prednisone. Pareillement à ce que l'on a observé avec ce traitement, de même dans trois cas de bronchite asthmatique (33 % du total des malades) traités avec triamcynolone, les résultats thérapeutiques cessèrent dès que l'on suspendit l'administration du médicament. Chez deux des malades de bronchite asthmatique coexistait un état d'importante insuffisance circulatoire avec œdèmes considérables des membres inférieurs: l'emploi de la triamcynolone entraîna une nette augmentation de la diurèse de sorte que, contemporanément à la régression de la phénoménologie asthmatique, il y eut une amélioration des conditions cardio-circulatoires, avec disparition des œdèmes. Dans quelques cas cette amélioration fut documentée électrocardiographiquement. Nous relevons que chez deux autres patients aussi de notre causistique générale de malades traités avec triamcynolone on assista à une régression d'œdèmes antérieurs au traitement. Sous cet aspect l'action du nouveau stéroïde fluoruré semble même supérieure à celle de la prednisone et du prednisolone, de sorte que, chez les malades avec œdèmes, qui ont besoin de traitement stéroïdien, la triamcynolone peut représenter le médicament d'élection. Ces premières données personnelles sur le traitement de l'asthme bronchique avec triamcynolone confirment les toutes premières et récentes publications sur l'action thérapeutique de ce stéroïde dans l'asthme (Sherwood & Cooke (10), Introzzi & Ninni (11), Scalabrino (12)).

Pour ce qui est des effets collatéraux causés par la triamcynolone, d'après nos observations actuelles et encore limitées concernant, outre les 9 asthmatiques dont nous parlons ici, 15 autres patients souffrant de maladie rhumatismale, ces effets sont plutôt fréquents mais légers: nous avons ici observé des phénomènes d'hypertrichose, de légère chute du poids corporel, un cas de dermatose papulo-prurigoneuse et des phénomènes

de pyrosis gastrique. Les troubles intéressant le tractus gastro-duodénal semblent toutefois se produire, au cours du traitement avec triamcynolone, moins fréquemment qu'avec les autres stéroïdes simili-cortisone. Et justement dans un cas de bronchite asthmatique traité avec l'association phénylbutazone-prednisone où, à un certain moment, étaient apparues des douleurs épigastriques, la substitution de la triamcynolone à l'association permit la régression du trouble. Les doses de triamcynolone employées par nous oscilleront entre un maximum de 20 et un minimum de 8 mgr.

L'hexadécadrol ou dexamétasone (9- α -fluore-16- α -méthyl-delta-1-hydrocortisone) est un stéroïde synthétisé très récemment (1958) par Arth & coll. (13). Suivant les premiers auteurs qui très récemment l'ont expérimenté en clinique dans le domaine des maladies rhumatismales, il possède une activité antirhumatisme-antiinflammatoire évaluée à sept fois (Boland (14), Villa & coll. (15)), ou six fois (Bunim & coll. (16)) supérieure à celle de la prednisolone ou de la prednisone.

Nous avons expérimenté le nouveau stéroïde de synthèse chez six malades souffrant d'asthme bronchique : dans un cas il s'agissait d'asthme allergique, dans les 5 autres cas de bronchite asthmatique.

En employant des doses oscillant de mgr. 0,8 à mgr. 2,4 par jour, avec une dose moyennée de mgr. 1,8, on a obtenu des résultats thérapeutiques très brillants du type de ceux indiqués pour les autres médicaments dont nous parlons dans cette communication.

L'hexadécadrol n'a pas démontré à nos observations d'action diurétique évidente : il s'est produit, tout au plus, une légère tendance à l'augmentation de la diurèse dans les cas où celle-ci était à l'origine plus faible. Il ne s'est pas manifesté, d'autre part, d'oedèmes.

Jusqu'ici nous n'avons pas observé d'effets collatéraux gênants graves au cours du traitement avec hexadécadrol. Fréquents, au contraire, on été les effets collatéraux « mineurs », d'après les observations effectuées sur 21 malades, y compris

les 6 asthmatiques dont nous avons parlé: léger sens de vertige, sudation abondante, pyrosis gastrique, frissons, facies lunaire associé dans un cas à une légère augmentation de la pression artérielle, augmentation du poids corporel et à faible hypertrichose, dermatose vésiculeuse. Nous n'avons jamais observé, par contre, de troubles du métabolisme glycidique.

CONCLUSIONS

Les nouveaux moyens thérapeutiques expérimentés par nous, l'association en rapport fixe phénylbutazone-prednisone, la triamcynolone et l'hexadécadrol ont montré tous les trois une efficacité très évidente dans le traitement de l'asthme bronchique. Chez les asthmatiques où coexistait un degré considérable d'insuffisance cardio-circulatoire et respiratoire, nous avons pu relever au cours du traitement une amélioration progressive de la fonction respiratoire, évaluée avec la spirométrie, et des conditions cardio-circulatoires et des conditions générales étudiées avec l'examen clinique, avec les examens cardiologiques et avec les examens de la fonctions hépatique et rénale. On obtient les résultats les plus brillants dans l'asthme allergique, dans les formes d'asthme qui se manifestent au cours de crises aiguës dans les bronchites chroniques anciennes on enregistre également de bons résultats, mais souvent, ceux-ci cessent si l'on suspende le traitement, donnant même lieu à un syndrome d'aggravation.

Dans une forme données un de ces moyens thérapeutiques peut être plus efficace qu'un autre (soit qu'il s'agisse de ceux dont nous parlons dans cette communication, soit des stéroïdes simili-cortisone moins récents), ou est préféré parce qu'il ne provoque pas quelques uns des effets collatéraux gênants produits par un des médicaments similaires employé en premier lieu. Ces données de fait rendent toutes plus ou moins utiles les divers stéroïdes simili-cortisone doués d'activité antiasthmaticque certaine. Le médecin dispose, en fait, d'une plus large gamme de médicaments à laquelle il peut recourir, particulièrement dans les cas moins sensibles à un traitement ou dans

ceux où se manifestent des phénomènes d'intolérance. Il est probable que l'on pourra, par une expérimentation ultérieure, mieux documenter si quelques uns des nouveaux stéroïdes peut présenter, par rapport aux autres, au moyen d'une évaluation générale de l'activité pharmacologique et des effets collatéraux gênants, une supériorité thérapeutique qui ne soit pas seulement occasionnelle; dans ce cas les nouveaux médicaments représenteraient un progrès, dans la thérapie stéroïdienne simili-cortisone, bien supérieur à celui que nous avons pu jusqu'ici vérifier et affirmer et qui consiste dans l'augmentation du nombre des médicaments efficaces mis à la disposition du médecin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kersten, H. & Staudinger, H.: *Klin. Wschr.* 34, 523, 525, 1956.
2. Korus, W. H., Schriefers, H. & Dirscherl, W.: *Arzneim. Forsch.* 6, 596, 598, 1956.
3. Staudinger, H. & Kersten, H.: *Zschr. Rheumaforsch.* 16, 259, 1957.
4. Wilhelmi, G.: *Schweiz. Med. Wschr.* 8, 185, 1958.
5. Ablard, G., Larcan, A. & Dry, J.: *Rheumatologie* 105, 1956.
6. Fuchs, W. & Plate, W.: *Medizinische* 37, 1346, 1957.
7. Stoeber, E.: *Zschr. Rheumaforsch.* 16, 283, 1957.
8. Barcelo, P. & Serra Peralba, A.: IX Intern. Congr. on Rheum. Dis. Toronto, June 1957.
9. Bernstein, S., Lenhard, R. H., Allen, W. S., Heller, M., Littel, R., Stolar, S. M., Feldman, L. J. & Blank, H. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5693, 1956.
10. Sherwood, H. & Cooke, R. A.: *J. Allergy* 28, 97, 1957.
11. Introzzi, I. & Ninni, M.: *Illustrazione Igea* I, 3, 87, 1958.
12. Scalabrino, R.: *Min. Med.* XLIX, 2825, 1958.
13. Arth, G. E., Fried, J., Johnston, D. B. R., Hoff, D. R., Sarett, L. H., Silber, R. H., Stoerk, H. C. & Winter, C. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 3161, 1958.
14. Boland, E. W.: *California Medicine* (6), 33, 417, 1958.
15. Villa, L., Ballabio, C. B. & Sala, G.: *Reumatismo* X no. 3, 127, 1958.
16. Bunim, J. J., Black, R. L., Lutwak, L., Peterson, R. E. & Whedon, G. D.: Congress of Am. Rheum. Ass. S. Francisco, Calif. 20, 21 June, 1958.

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.