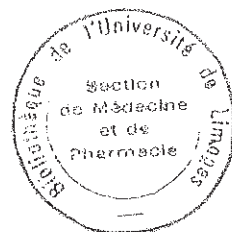


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 1991

THESE N°305

LA THEOPHYLLINE PAR VOIE AEROSOL

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 13 février 1991

par

Dalila AIT-KACI

née le 2 février 1964 à Alger (Algérie)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **BUXERAUD**
Mademoiselle **ANTONINI**, Maître de Conférences - P.H.
Monsieur le Docteur **EICHLER**
Monsieur **LACHATRE**, Maître de Conférences

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY

ASSESSEURS : - Monsieur le Professeur GHESTEM (1er assesseur)
- Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2ème assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie organique, Chimie thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie générale et minérale
GALEN François-Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie fondamentale
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean-Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie chimique et Chimie organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents,

qui m'ont permis de poursuivre des études
aussi longues et tout aussi passionnantes.

A mes deux frères,

A mes tantes, à mes oncles,

A Dominique et à ses parents,

A tous mes amis.

A mon président de thèse
Monsieur le Professeur BUXERAUD
Professeur des Universités de Chimie organique et
Chimie Thérapeutique

Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements pour m'avoir confié ce sujet et m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Vous avez été durant toutes mes études l'image d'un enseignant sachant associer la décontraction à l'importance de votre cours magistral.

Acceptez donc en retour, Monsieur, l'expression de ma reconnaissance et mon respect le plus profond.

A Mademoiselle le Docteur ANTONINI
Maître de Conférences des Universités de Physiologie
Praticien hospitalier

Je tiens à vous exprimer mes
remerciements pour l'accueil chaleureux que
vous m'avez réservé en toutes circonstances,
tout au long de ce travail.

Vous avez apporté une contribution
fondamentale à la partie expérimentale de ce
travail.

Soyez assurée de toute ma sympathie.

A Monsieur le Docteur EICHLER
Praticien hospitalier

qui a bien voulu prendre sur son temps
pour examiner ce travail et siéger au jury de
ma thèse.

Je le remercie pour l'accueil chaleureux
qu'il m'a toujours réservé et pour le précieux
concours qu'il m'a apporté dans la réalisation
de ce travail.

A Monsieur LACHATRE
Maître de Conférences des Universités de toxicologie

Vous avez accepté avec une grande
gentillesse de consacrer une partie de votre
temps à juger cette thèse.

Soyez-en remercié et assuré de mon
profond respect.

PLAN

Introduction générale

1ère partie : RAPPELS THERAPEUTIQUES SUR LA THEOPHYLLINE

1 - STRUCTURE CHIMIQUE

- 1.1. Théophylline base
- 1.2. Sels et dérivés
 - 1.2.1. Principaux sels actuellement utilisés
 - 1.2.2. Principaux dérivés substitués utilisés

2 - MECANISME DE LA THEOPHYLLINE DANS L'ASTHME

- 2.1. Rappel sur le bronchospasme
- 2.2. Mécanisme d'action
 - 2.2.1. Implication du système AMPc
 - 2.2.2. Antagonisme vis-à-vis des effets de l'adénosine
 - 2.2.3. Action sur les mouvements calciques
 - 2.2.4. Intervention sur le système GMPC
 - 2.2.5. Blocage des prostaglandines
 - 2.2.6. Potentialisation des sites β adrénergiques
 - 2.2.7. Inhibition de la phosphatase alcaline

3 - PHARMACOCINETIQUE

- 3.1. Introduction
- 3.2. Absorption
 - 3.2.1. Généralités
 - 3.2.2. La voie orale
 - 3.2.3. La voie rectale
 - 3.2.4. La voie intraveineuse
 - 3.2.5. La voie intramusculaire
 - 3.2.6. La voie pulmonaire : les aérosols
- 3.3. Distribution
 - 3.3.1. Liaison aux protéines plasmatiques
 - 3.3.2. Diffusion
 - 3.3.3. Volume de distribution (Vd)
 - 3.3.4. Modèle compartimental
- 3.4. Métabolisme
- 3.5. Elimination - Clairance - Demi-vie

4 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

- 4.1. Action au niveau pulmonaire
 - 4.1.1. Action broncho-dilatatrice
 - 4.1.2. Action antiallergique
 - 4.1.3. Action ciliaire
- 4.2. Effets cardiaques
- 4.3. Effets vasculaires
- 4.4. Effets sur les centres respiratoires
- 4.5. Effets rénaux
- 4.6. Effets sur le système nerveux central (SNC)
- 4.7. Effets gastroduodénaux
- 4.8. Effets métaboliques

4.9. Effets sur le muscle strié

4.10. Effets sur l'utérus

5 - VOIES D'ADMINISTRATION ET FORMES GALENIQUES UTILISEES

5.1. La voie orale

5.1.1. Préparations liquides à résorption ultra-rapide

5.1.2. Préparations solides à résorption rapide

5.1.3. Préparations solides à résorption semi-retardée

5.1.4. Préparations solides à double délitement, rapide et lent

5.1.5. Préparations à libération continue programmée

5.2. La voie parentérale

5.2.1. La voie intraveineuse

5.2.2. La voie intramusculaire

5.3. La voie rectale

Conclusion

6 - INTERACTIONS : ETUDE DES FACTEURS DE MODIFICATION DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

6.1. Médicaments associés

6.1.1. Barbituriques : Phénobarbital

6.1.2. Antibiotiques : Macrolides

6.1.3. Cimétidine : Tagamet®

6.1.4. Allopurinol : Zyloric®

6.1.5. β_2 stimulants

6.1.6. Propranolol : Avlocardyl®

6.1.7. Phénytoïne

6.1.8. Autres interférences médicamenteuses

Conclusion

6.2. Pathologies associées

6.2.1. Insuffisance hépatique

6.2.2. Pathologie cardiaque

6.2.3. Pathologie rénale

6.2.4. Pathologie respiratoire

6.3. Autres facteurs

6.3.1. L'âge

6.3.2. Le sexe

6.3.3. Le poids

6.3.4. Le tabac

6.3.5. Le régime alimentaire

6.3.6. La grossesse

7 - INDICATIONS

7.1. Théophylline et maladie asthmatique

7.2. La théophylline dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives (PBCO)

7.3. La théophylline dans les apnées diopathiques du prématuré

Conclusion

8 - CONTRE-INDICATIONS

9 - EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE

9.1. Effets indésirables

9.2. Toxicité aiguë

Conclusion

10 - DIFFERENTES SPECIALITES CONTENANT DE LA THEOPHYLLINE OU UN DE SES DERIVES SANS ASSOCIATION

2ème partie : ETUDE EXPERIMENTALE

1 - LES PATIENTS

1.1. Les critères d'inclusion

1.2. Les critères d'exclusion

2 - LE MATERIEL

2.1. Le nébuliseur

2.2. Le matériel d'EFR : peak-flow : mesure du DEP

3 - LA METHODE

3ème partie : RESULTATS

4ème partie : DISCUSSION

1 - FAISABILITE

2 - TOLERANCE

3 - EFFICACITE

Conclusion

CONCLUSION GENERALE

Bibliographie

Table des matières

INTRODUCTION

La théophylline est utilisée depuis très longtemps pour ses vertus bronchodilatatrices.

Ces dernières années, des formes orales à libération prolongée ont été utilisées mais n'ont pas permis de supprimer totalement les effets secondaires indésirables.

L'emploi de la théophylline en aérosol semble diminuer ces effets secondaires, selon plusieurs études (4 - 8 - 10).

Nous nous proposons dans ce travail de préciser certains aspects de cette utilisation..

1ère PARTIE

RAPPELS THERAPEUTIQUES SUR LA THEOPHYLLINE

L'utilisation de la théophylline dans le traitement de l'asthme et des bronchites chroniques a longtemps été empirique, conduisant à l'emploi de posologies souvent insuffisantes, motivées par les risques d'accidents toxiques parfois sévères, liés à un surdosage, notamment chez l'enfant.

L'effet broncho-dilatateur recherché ne s'observe que pour des taux sériques suffisants, généralement supérieurs à 10 mg/l, et les risques de toxicité commencent à apparaître pour des taux sériques supérieurs à 20 mg/l.

La marge thérapeutique s'avère donc très étroite ; la zone idéale de concentration sanguine efficace est maintenant reconnue comme allant de 10 à 15 mg/l dans la plupart des cas.

De nombreuses études, effectuées après administration de doses variables de théophylline sous diverses formes galéniques ont abouti à la constatation d'une variabilité inter-individuelle importante des paramètres pharmacocinétiques pour un large éventail de malades (standardisation de la posologie difficile). De plus, de nombreux facteurs de modification de ces paramètres sont susceptibles de faire varier la théophyllinémie chez un patient soumis à un traitement prolongé.

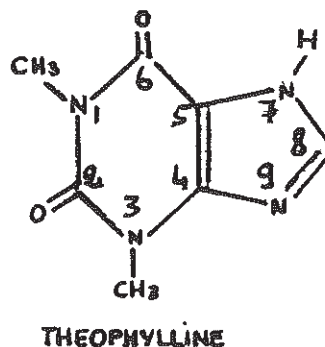
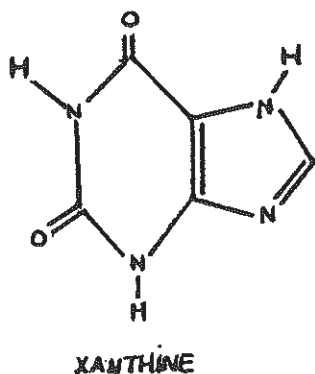
Les travaux de référence pour l'étude de ces paramètres pharmacocinétiques sont ceux d'OGILVIE (35).

Lorsque la théophylline est utilisée en aérosol, il semble qu'il y ait une incidence nettement moins importante sur ces différents paramètres.

I — STRUCTURE CHIMIQUE

1.1. - THEOPHYLLINE BASE

C'est la diméthyl-xanthine ou diméthyl-1,3 dioxo-2,6 tétrahydro-1,2,3,6 purine.



La théophylline est une substance naturelle que l'on trouve dans différentes plantes (théier en particulier, mais aussi caféier, maté, guarana) le plus souvent associée à deux autres bases xanthiques : caféine et théobromine.

Obtention :

Elle peut être extraite des feuilles de thé mais elle est en fait fournie par synthèse, par condensation de la diméthylurée et du cyanacétate d'éthyle.

On distingue :

- la théophylline anhydre : $C_7H_8N_4O_2$
PM : 180,2

Soluble dans les liqueurs alcalines et dans l'ammoniaque, mais pas dans l'eau.

- la théophylline mono-hydratée : $C_7H_8O_2N_4OH_2$
PM : 198,2

Elle cristallise avec une molécule d'eau, le produit obtenu contenant 90,9% de théophylline et 9,1% d'eau.

Sa solubilité est bonne dans les solutions alcalines (pH9-10) et dans l'ammoniaque officinale.

Elle est par contre peu soluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éther.

1.2. SELS ET DERIVES

La très faible hydrosolubilité de la théophylline est un inconvénient majeur, notamment pour la préparation des formes injectables: De nombreux artifices ont donc été utilisés pour l'augmenter, reposant principalement sur trois procédés :

- combinaison avec une amine.
- solubilisation à l'aide d'adjuvants (addition d'un sel à dissociation alcaline tel que l'anisate de sodium).
- substitution en 7 par un radical acide, alcool ou ester.

1.2.1. Principaux sels actuellement utilisés

Tableau 1 - (7)

COMPOSE	POURCENTAGE en THEOPHYLLINE ANHYDRE
• Théophylline monohydratée	90
• Aminophylline	80
• Théophylline mono-éthanolamine	75
• Théophylline acétate de sodium	60
• Théophylline calcium salicylate	48
• Théophylline sodium glycinate	50
• Choline théophyllinate	60
• Glycinate de théophylline	70

TABLEAU 1 : Pourcentage de théophylline dans les principaux sels de théophylline - d'après (7).

- Aminophylline (théophylline éthylène-diamine)
- Théophylline mono-éthanolamine
- Théophylline acétate éthanolamine
- Théophylline calcium salicylate
- Théophylline sodium glycinate
- Choline théophyllinate ou oxytriphylline
- Glycinate de théophylline.

Le plus répandu est la combinaison de la théophylline à l'éthylène-diamine appelée aminophylline (DCI) et inscrit à la pharmacopée française.



Il faut retenir que 1,27 g d'aminophylline correspond à 1 g de théophylline anhydre, soit 80%, ce qui permettra de connaître l'équivalent en théophylline administré à un patient par voie intraveineuse.

1.2.2. Principaux dérivés substitués utilisés

Tableau 2

- Diprophylline
- Etamphylline camphosulfonate
- Etamphylline iodométhylate
- Bamphylline
- Acéfylline heptaminol
- Acéfylline pipérazine
- Etafylline ou oxyphylline
- Pyridophylline

Ce sont des molécules originales qui possèdent leur métabolisme propre et ne redonnent jamais de théophylline dans l'organisme.

Bien que ces dérivés possèdent des propriétés broncho-dilatatrices appréciables, il n'y a pas d'extrapolation possible entre les études faites sur la théophylline et ses sels et ces produits, du moins en théorie.

On utilise donc surtout dans le traitement de l'asthme la théophylline et ses sels.

NOM DU SEL	RADICAUX
• DIPROPHYLLINE	$-\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{CH}_2\text{OH}$
• ETAMPHYLLINE	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
• BAMIFYLLINE	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$
• ETAFYLLINE ou OXYPHYLLINE	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH}$
• PYRIDOFYLLINE	$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{SO}_3\text{H}$
• ACEFYLLINE	$-\text{CH}_2 - \text{COOH}$

TABLEAU 2 : Radicaux des principaux dérivés de la théophylline - d'après (7)

II - MECANISME D'ACTION DE LA THEOPHYLLINE DANS L'ASTHME

2.1. - RAPPEL SUR LE BRONCHOSPASME

Après sensibilisation d'une cellule mastocytaire ou basophile, lors d'une réaction Ag-Ac, il se produit une libération de médiateurs (histamine, SRS-A, ECFA) responsables du spasme. Cette libération de médiateurs est sous la dépendance de deux facteurs, l'entrée du Ca^{++} et de Mg^{++} dans la cellule et la concentration d'AMPc. Une augmentation d'AMPc diminue la libération des médiateurs, une diminution produit l'effet inverse.

L'entrée du Ca^{++} et du Mg^{++} serait due à l'activation d'une pro-estérase.

Les facteurs qui conduisent à une augmentation de l'AMPc (diminution du bronchospasme) seraient :

- les β_2 stimulants
- les prostaglandines E_1 - E_2

Ceux qui diminuent l'AMPc par l'augmentation de la GMPc sont :

- les β stimulants
- les prostaglandines F_2
- les agents cholinergiques.

2.2. MECANISME D'ACTION

2.2.1. Implication du système AMPc

Le mécanisme biochimique de l'action de la théophylline peut se concevoir ainsi : normalement, sous l'influence d'une enzyme membranaire, l'adényl cyclase, l'ATP est transformé en 3'-5' AMP et pyrophosphate.

L'AMPc cellulaire stimule certaines enzymes, provoquant secondairement des actions métaboliques (glycogénolyse, lipolyse) et des effets relaxants sur la musculature lisse (vaisseaux, bronches, utérus).

Après avoir agi, l'adénosine, 3'-5' monophosphate (AMPc) est inactivé en 5' AMP par une phosphodiesterase.

En inhibant la phosphodiesterase, la théophylline augmente le taux intracellulaire d'AMPc qui est le médiateur de la dilatation bronchique ; la théophylline accroît ainsi l'activation de protéines kinases qui phosphorylent les protéines intracellulaires (46).

Cette phosphorylation facilite le captage du calcium par le réticulum endoplasmique et engendre une bronchodilatation.

Cependant, des constatations expérimentales récentes tendent à pondérer le rôle de l'AMP cyclique pour expliquer l'activité de la théophylline (46).

En effet, la phosphodiesterase possède plusieurs isoenzymes et l'accumulation d'AMPc s'accompagne de celle de GMPc, nucléotide tantôt synergique, tantôt antagoniste de l'AMPc.

L'effet inhibiteur de la phosphodiesterase n'est réellement observé qu'avec des taux sanguins de théophylline très supérieurs à ceux habituellement obtenus (14).

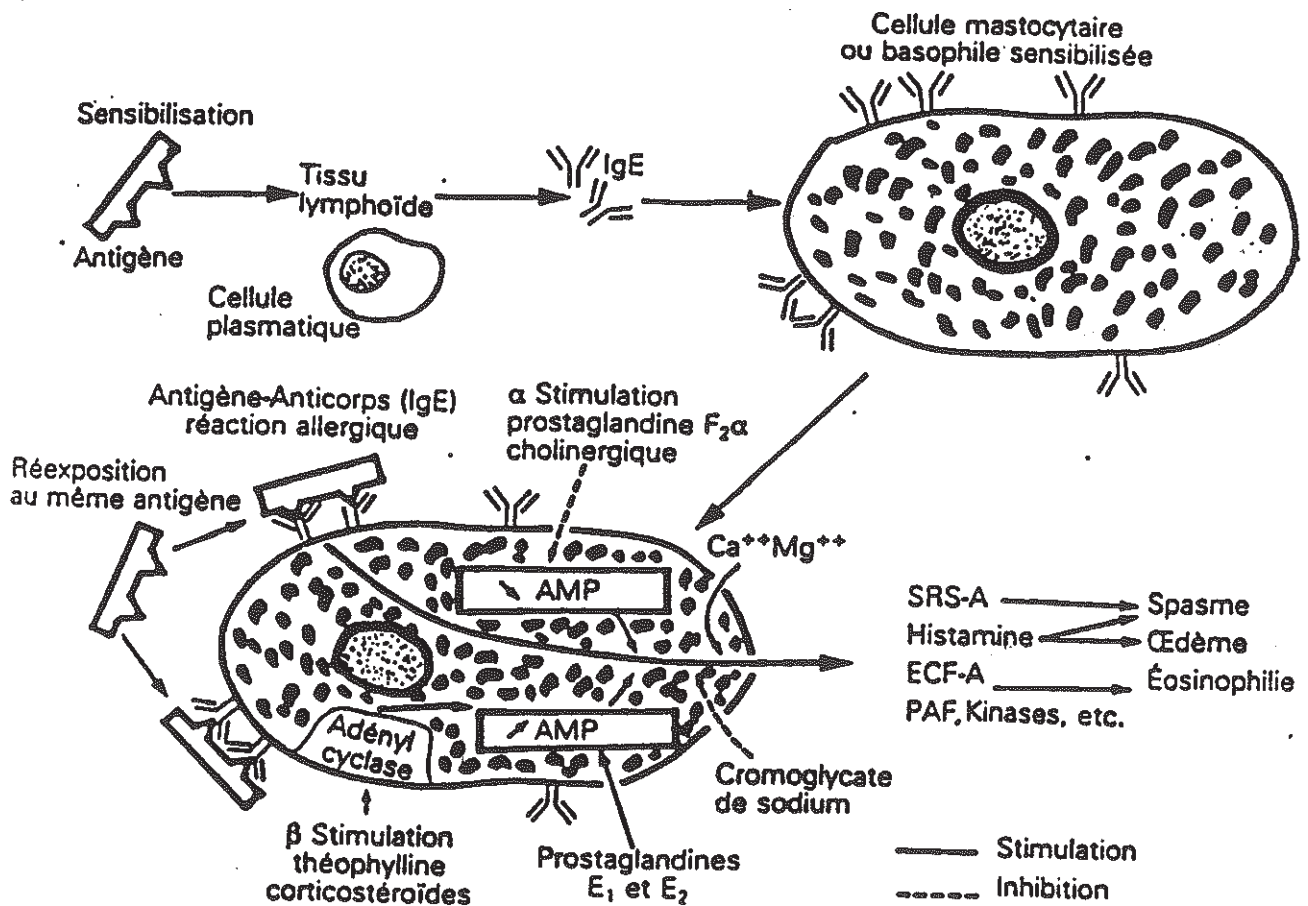


Figure 1 : Mécanisme d'action du bronchospasme - d'après (53).

On est donc amené à envisager d'autres modalités d'action de la théophylline.

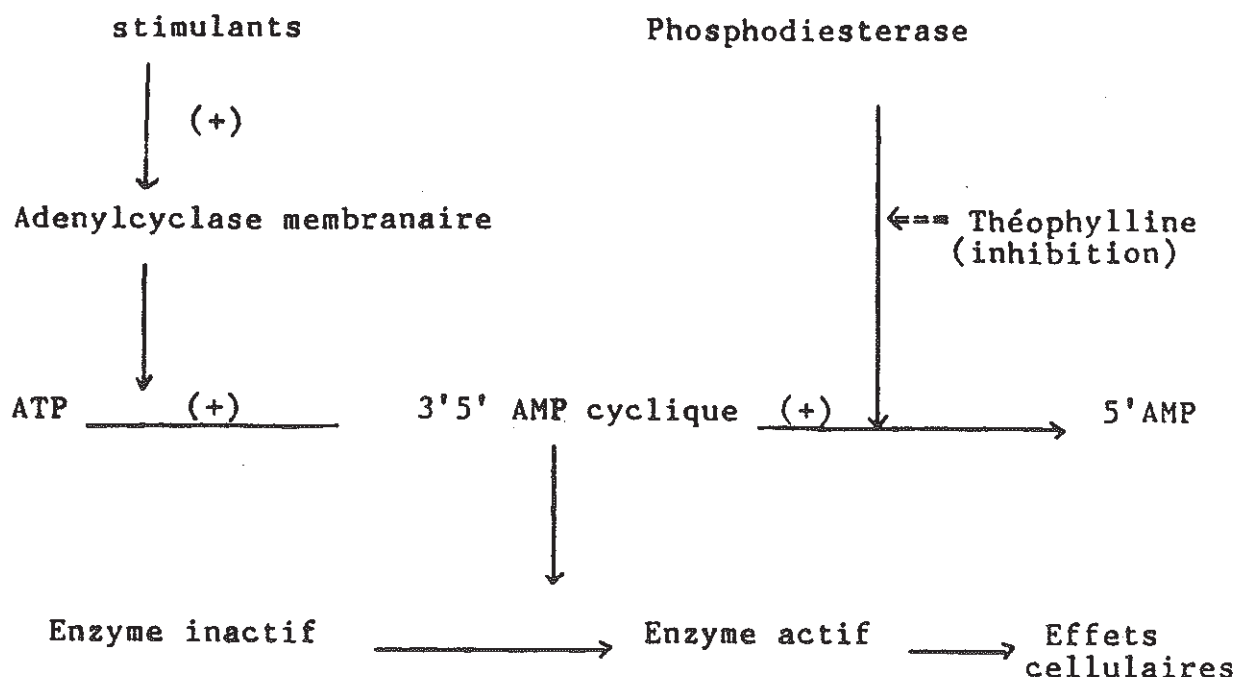


Schéma 1 : Activité des β_2 stimulants et des xanthines - d'après (53).

2.2.2. Antagonisme vis-à-vis des effets de l'adénosine

L'adénosine, nucléotide formé d'adénine et de ribose est une substance qui agit sur certaines cellules en se fixant sur des récepteurs propres.

Elle provoque une contraction des muscles lisses et potentialise la dégranulation des mastocytes, dégranulation qui entraîne la libération des médiateurs bronchoconstricteurs (Histamine, PAF : Platelet Activating Factor, ...).

La théophylline empêche ces effets en se fixant sur les récepteurs de l'adénosine par antagonisme compétitif.

Cette inhibition de l'adénosine est constatée à des taux sériques de théophylline où il n'y a pas encore accumulation d'AMPC (30).

2.2.3. Action sur les mouvements calciques

On a une modification de la distribution du calcium sur les différents sites intracellulaires : les méthylxanthines entraînent une augmentation du Ca^{++} libre dans le myoplasme en empêchant son captage par le réticulum endoplasmique (44).

2.2.4. Intervention sur le système GMPc

La théophylline intervient sur le système 3'-5' guanine monophosphate cyclique qui lui-même est influencé par le Ca^{++} intracellulaire.

2.2.5. Blocage des prostaglandines

Ce blocage correspond à un renforcement de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (20).

2.2.6. Potentialisation des sites β adrénergiques

2.2.7. Inhibition de la phosphatase alcaline

Même si toutes ces hypothèses concourent à expliquer l'inhibition de la libération des médiateurs bronchoconstricteurs responsables du spasme bronchique, aucune ne donne une explication entièrement satisfaisante.

Le mécanisme intracellulaire de la théophylline demeure donc un sujet d'actualité.

III - PHARMACOCINETIQUE

3.1. - INTRODUCTION

Elle consiste à recueillir les échantillons biologiques (sang, fèces, bile, urine et éventuellement tissus) à divers temps après l'administration et à y doser le médicament et/ou ses métabolites.

Son but est de permettre au clinicien de fixer pour chaque malade la meilleure thérapeutique (meilleure fréquence d'administration et posologie).

Pour cela il faut connaître :

- l'absorption
- la diffusion
- la métabolisation
- l'élimination.

Et éventuellement déterminer divers paramètres pharmacocinétiques (temps de demi-vie, clairance, volume de distribution, constante d'absorption) traduisant les cinétiques des différents processus physiologiques auxquels est soumis un médicament dans l'organisme..

L'établissement de modèles compartimentaux qui sont une représentation simplifiée du devenir du médicament dans l'organisme est donc possible.

3.2. - ABSORPTION

3.2.1. Généralités

C'est le processus par lequel le principe actif (PA) dissous au niveau du site d'administration passe au travers d'une membrane vers le flux sanguin.

La phase d'absorption est caractérisée par :

- une constante d'absorption K_a décrivant le transfert du médicament de l'extérieur de l'organisme vers le flux sanguin à travers les membranes biologiques.

- la quantité de PA atteignant la circulation générale et la vitesse d'arrivée de celui-ci.

Ces deux paramètres définissent la biodisponibilité (F).

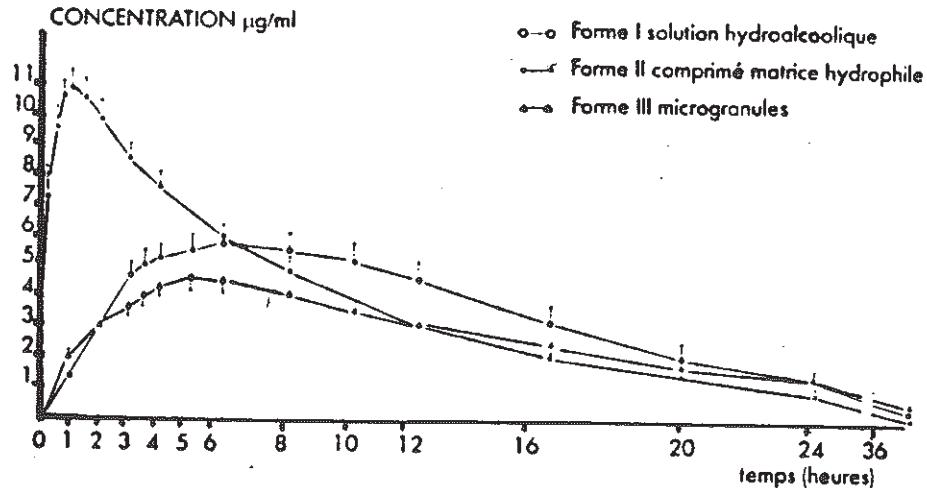
Les taux sériques dépendent de cette biodisponibilité.

Le passage sanguin est plus ou moins rapide selon la voie d'administration et selon l'individu lui-même.

3.2.2. La voie orale

C'est la voie la plus utilisée dans le traitement de l'asthme.

La biodisponibilité de la théophylline administrée per os est excellente. Le pourcentage de médicament absorbé variant en fonction de la forme et de l'individu se situe en général entre 90 et 100% (50 - 19).



	Forme I	Forme II	Forme III
Biodisponibilité relative %	Référence base 100	97	90

Figure 2 : Biodisponibilité de différentes formes de théophylline - d'après (50 et 19).

A ce titre, on peut distinguer six formes galéniques de la théophylline, T_{max} étant le temps d'apparition du pic sérique :

- forme à absorption ultra rapide : solution aqueuse ou hydroalcoolique : $T_{max} = 0,5$ heure.
- forme à absorption rapide : forme micronisée : $T_{max} = 1,5$ heure
- forme à absorption intermédiaire : forme enrobée : $T_{max} = 2,5$ heures
- forme à absorption semi-retardée : forme pure : $T_{max} = 3$ à 4 heures
- forme à double délitement (absorption rapide et retardée)
- forme retard : absorption progressive : $T_{max} = 6$ à 8 heures. Elle permet d'obtenir des taux sériques stables et reproductibles.

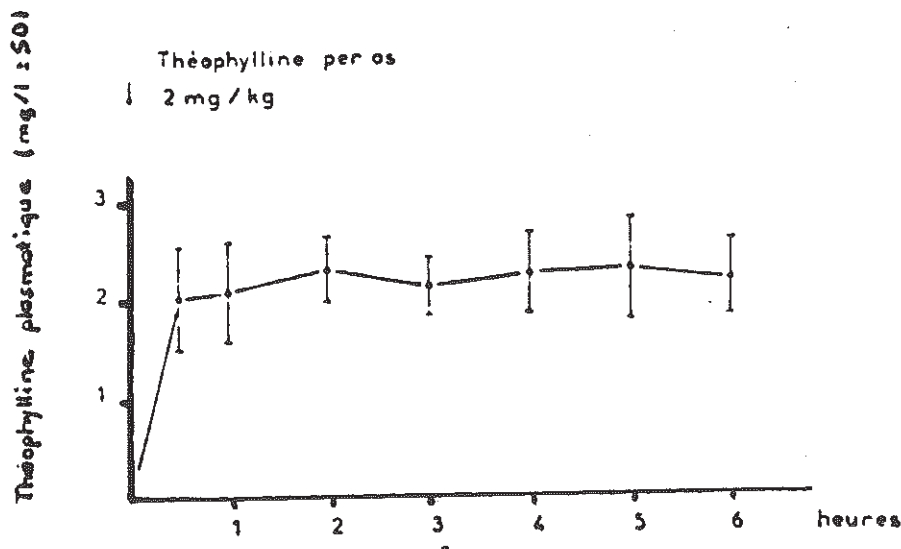


Figure 3 : administration à 5 nouveaux-nés (par voie orale et loin du repas) de théophylline à la dose de 2 mg/kg, sous forme d'une solution hydro-alcoolique. Evolution des concentrations plasmatiques (moyennes plus ou moins écart type) au cours des six heures suivantes - D'après 50 et 19.

3.2.3. La voie rectale

Sa biodisponibilité relative déterminée en comparant la voie rectale à une forme de référence (voie orale) est de 80%.

Cependant, l'efficacité de cette voie est aujourd'hui remise en question car les taux sériques obtenus sont irréguliers.

Cette voie est surtout utilisée lorsque la voie orale n'est pas satisfaisante (patients souffrant de troubles gastro-intestinaux sévères).

3.2.4. La voie intraveineuse

Elle est souvent utilisée pour l'administration en urgence de la théophylline lors des crises d'asthme aiguës persistantes.

Dans ce cas, il faut toujours connaître la quantité exacte de théophylline contenue dans la solution, celle-ci pouvant varier entre 75 et 85% du volume (31).

Elle permet d'obtenir rapidement une théophyllinémie efficace, mais elle ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier sous stricte surveillance et en injection très lente.

3.2.5. La voie intramusculaire

Elle n'est pas utilisée car elle très douloureuse en raison de l'alcalinité (pH10) des solutions.

3.2.6. La voie pulmonaire : LES AEROSOLS (4)

L'efficacité de la théophylline administrée par voie aérosol est aujourd'hui controversée.

La plupart des travaux font état de l'inefficacité de cette voie, notamment lors d'études comparées avec l'aérosol de salbutamol (BRUCE).

Toutefois, BOHADANA rapporte une efficacité modeste de l'aérosol d'aminophylline qui, bien qu'inférieure à celle du salbutamol reste significativement supérieure à un placebo.

Ce manque d'efficacité de la théophylline par voie aérosol peut s'expliquer soit par l'absence de récepteurs spécifiques intrabronchiques, soit par l'insuffisance des doses administrées, soit par une pénétration distale insuffisante de l'aérosol.

C'est ce qui fera l'objet de nos expérimentations, dans une deuxième partie.

3.3. - DISTRIBUTION

3.3.1. Liaison aux protéines plasmatiques

La liaison de la théophylline aux protéines est faible. Elle est réversible.

Le taux de fixation est très variable :

- de 47 à 60% chez l'adulte et l'enfant
- de 36% chez le nouveau-né
- encore diminué chez le prématuré
- et de 29 à 37% chez le cirrhotique (35).

3.3.2. Diffusion

La fraction pharmacologiquement active est la fraction non liée aux protéines. Elle diffuse dans les différents tissus ou liquides biologiques :

- les érythrocytes
- le lait maternel à 70%
- le liquide céphalorachidien à 50%
- la salive dans laquelle le dosage de la forme libre semble intéressant.
- elle peut traverser la barrière placentaire ; on en retrouve dans le cordon ombilical et chez le nouveau-né à des concentrations identiques à celles de la mère.

Ceci ne pose en règle générale aucun problème de tolérance si le taux sanguin de théophylline de la mère est dans la zone thérapeutique (2).

3.3.3. Volume de distribution

C'est le volume nécessaire pour dissoudre la quantité totale de médicament résorbé et d'obtenir une concentration égale à celle du plasma ou du sang. Ce volume est hypothétique.

$$\text{Volume de distribution } V_d = \frac{D(t)}{C(t)}$$

D(t) : Dose de médicament présente dans l'organisme à l'instant t

C(t) : Concentration sanguine.

Le Vd varie en fonction de l'état physiologique du sujet. Il est approximativement de 0,5 l/kg (35), ce qui suggère une diffusion relativement importante dans l'espace intracellulaire.

Il est peu influencé par l'âge, le sexe, le tabac, l'asthme, l'oedème pulmonaire aigu.

Il est cependant plus important chez les nouveaux-nés, prématurés, les patients souffrant d'une acidose ou ayant une cyrrhose hépatique (35).

Il est diminué chez l'obèse.

AGE	VOLUME DE DISTRIBUTION en litre/kilo	REFERENCES
• Nouveau-né (de 5 à 26 jours)	0,18 - 1,13	Aranda (1980)
• Prématuré (de 25 à 27 jours)	0,70 - 2,82	Aranda (1980)
• Enfant	0,16 - 0,83	Aranda (1980)
	0,20 - 0,68	Aranda (1980)
• Adulte	0,445	Mitenko, Ogilvie (1972)
	0,521	Jenne (1975)
	0,500	Mitenko (1975)
	0,448	Ellis (1975)
	0,508	Piafsky (1977)
	0,441	Blaive (1980)

TABLEAU 3 : Quelques valeurs du volume de distribution de la théophylline selon l'âge - d'après (53).

3.3.4. Modèle compartimental

La théophylline possède deux systèmes de modélisation, différents selon la voie d'administration.

- Après administration orale, la théophylline se répartit suivant un modèle monocompartimental.

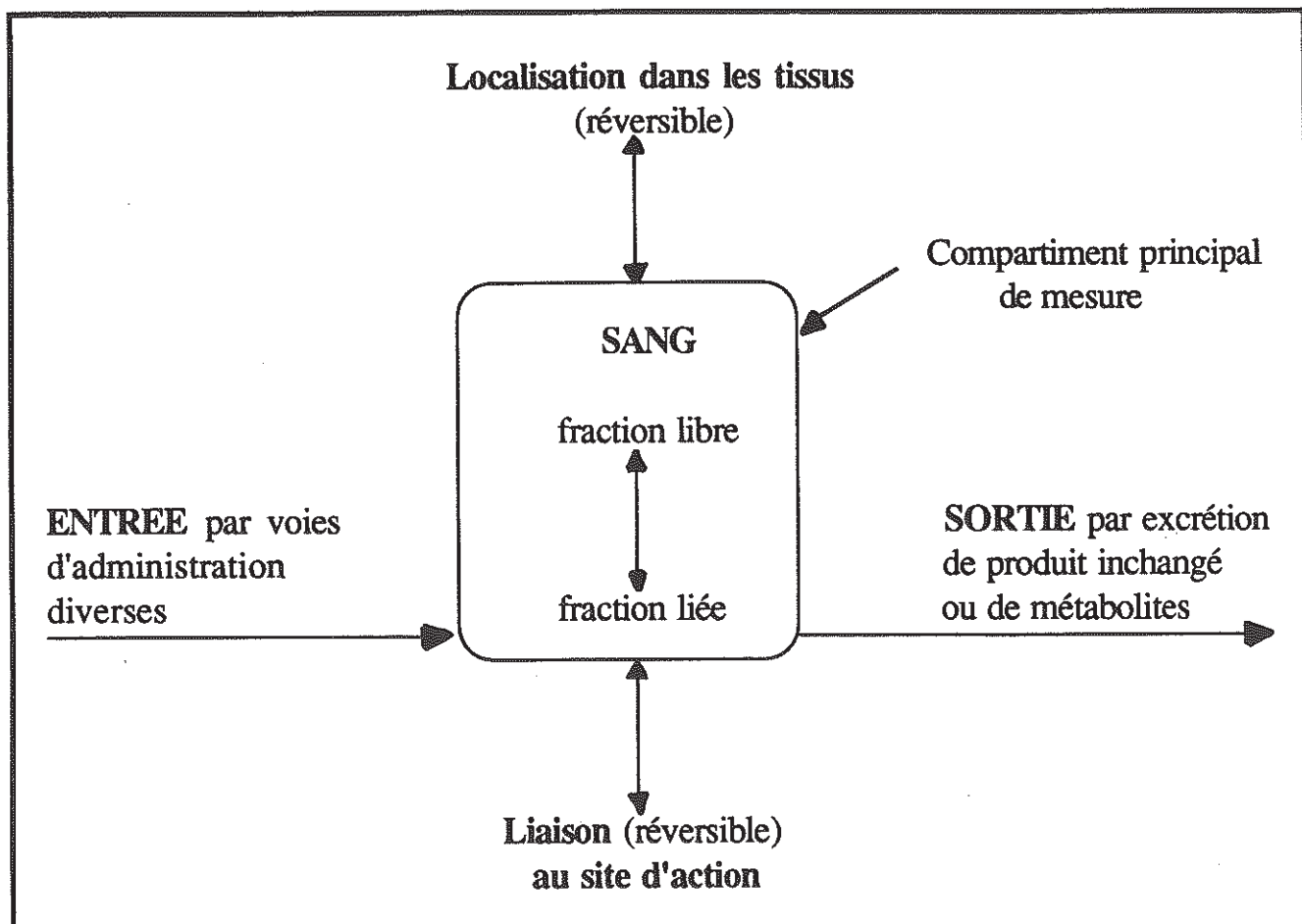


Figure 4 : schéma d'un modèle à un compartiment.

- Après administration intraveineuse rapide, la théophylline se répartit suivant un modèle ouvert à deux compartiments :

- la phase α de distribution précoce et rapide est terminée en 30 à 45 minutes après une dose intraveineuse.

- la phase β , compartiment périphérique, lieu d'action de l'activité bronchodilatatrice, est plus longue mais variable.

Il y a de grandes variations dans la demi-vie de la phase β ou phase d'élimination terminale, en fonction de l'âge, de la maladie, et d'autres facteurs influant sur la clairance plasmatique de la théophylline chez l'homme.

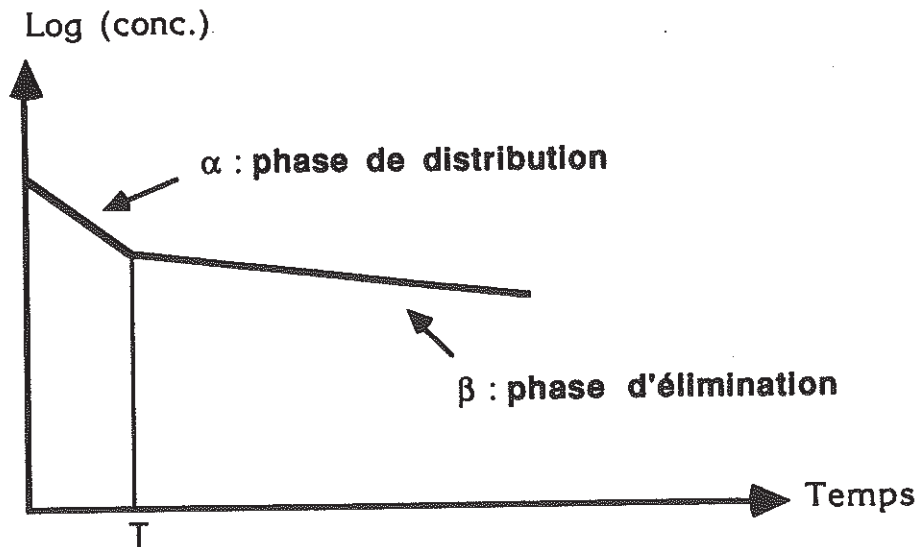


Figure 5 : Schéma d'un modèle bicompartimental.

3.4. - METABOLISME

La théophylline est métabolisée dans le foie principalement par oxydation, mais également par déméthylation et déméthylation oxydative.

48 heures après l'ingestion, environ 80% de la dose administrée a été transformée selon les trois voies ci-dessous, et seuls 7 à 13% sont excrétés non métabolisés (35).

Chez le prématuré et le nouveau-né, une proportion importante (50%) de la théophylline administrée est transformée en caféine, substance dont la demi-vie plasmatique est particulièrement longue à cet âge et donc susceptible de s'accumuler (2).

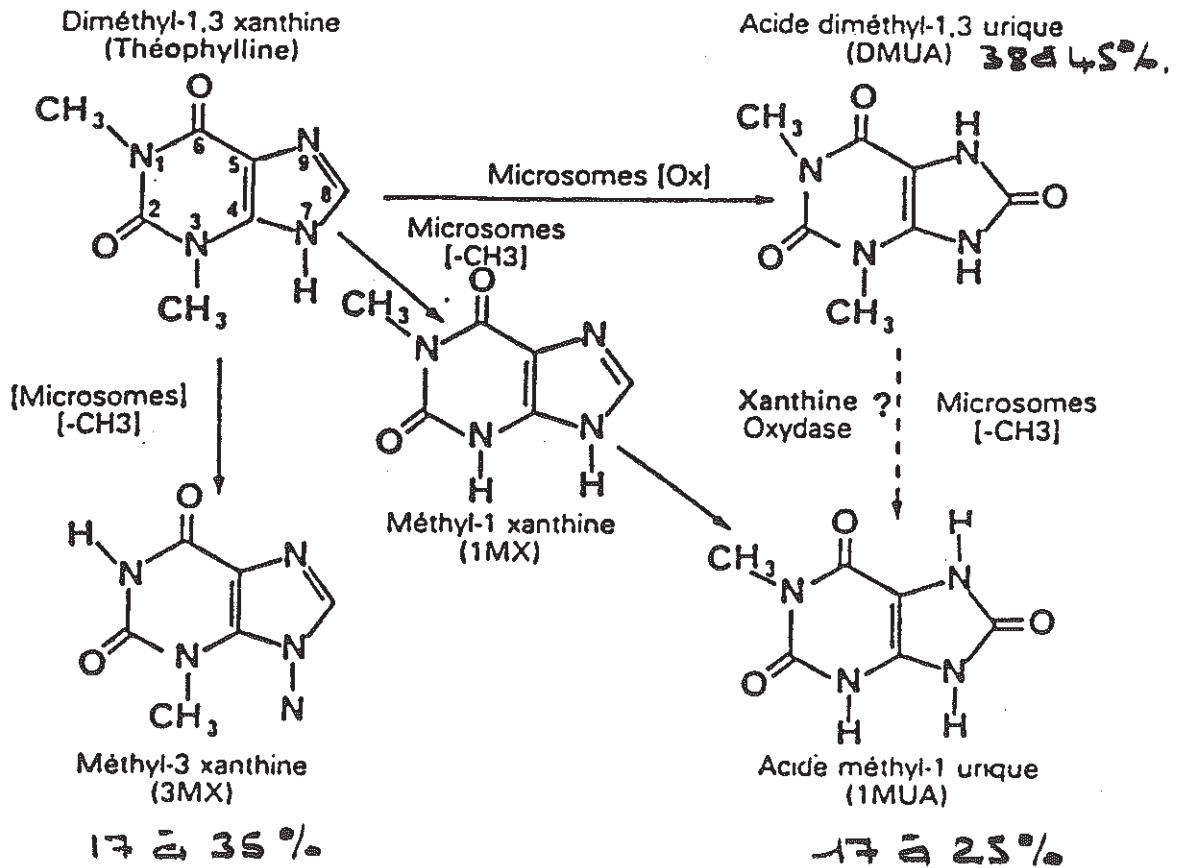


Schéma 2 : Principales voies du métabolisme de la théophylline - d'après (53).

L'insuffisance hépatocellulaire apparaît comme le principal facteur susceptible de modifier le catabolisme de la théophylline dans le sens d'un retard à l'élimination.

Se reporter aux tableaux de la page suivante.

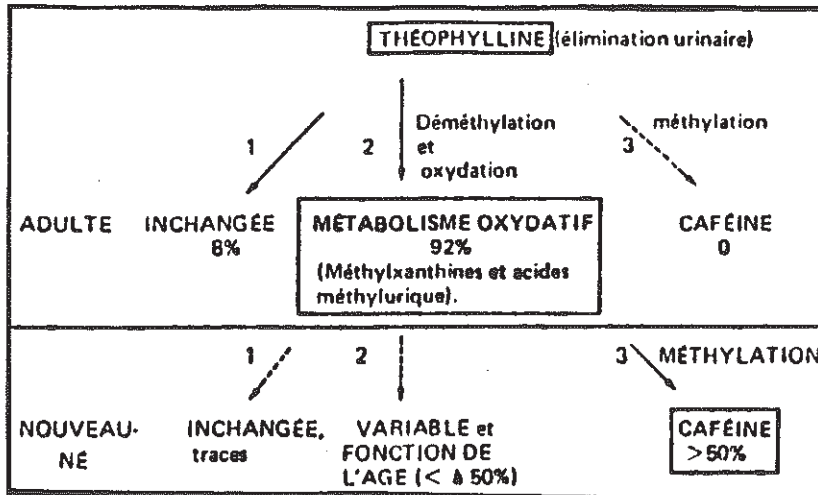


TABLEAU 4 : Particularités du métabolisme de la théophylline chez le nouveau-né (comparativement à celui de l'adulte) - d'après (5).

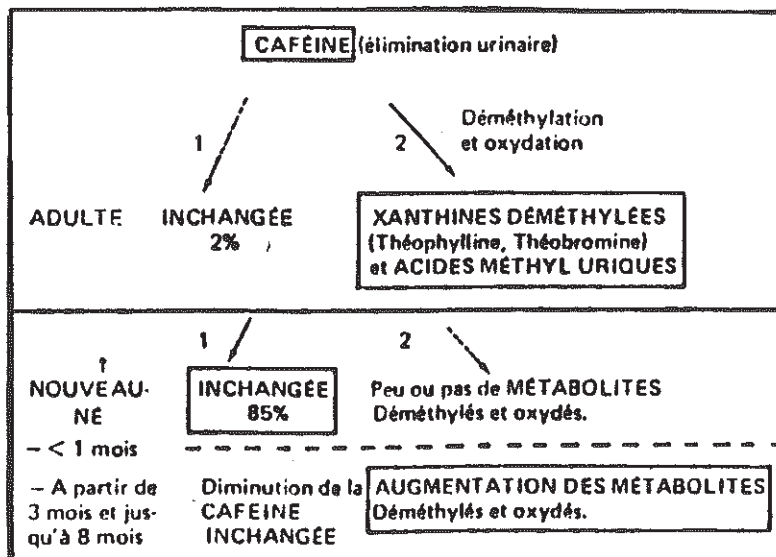


TABLEAU 5 : Particularités du métabolisme de la caféine chez le nouveau-né (comparativement à celui de l'adulte) - d'après (5).

3.5. ELIMINATION, CLAIRANCE, DEMI-VIE

La vitesse de dégradation enzymatique de la théophylline dans le foie n'est pas uniforme au sein de l'espèce humaine.

La demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) qui correspond au temps au bout duquel la concentration plasmatique de la substance a diminué de moitié, varie chez l'adulte entre 3 et 10 heures et chez l'enfant entre 1,5 et 9 heures.

La clairance plasmatique qui correspond à la quantité de sang totalement épuisée de la substance par unité de temps, varie selon les individus de 0,029 à 0,124 l/kg/h (37).

En résumé, 20 à 45% des métabolites de la théophylline sont excrétés dans l'urine ; moins de 10% de la dose totale de théophylline absorbée étant éliminée sous forme libre.

L'état de la fonction rénale est peu important et n'est pas un facteur limitant de la prescription.

Quelques valeurs statistiques de clairance et de demi-vie de la théophylline citées dans la littérature sont réunies dans le tableau suivant (53).

Se reporter au tableau page suivante.

	CLAIRANCE (litre/kilo/heure)	DEMI-VIE (heure)	REFERENCES
ADULTE SAIN	0,072 ± 0,018 0,062 0,029 - 0,124	4,36 ± 1,15 6,7 (3,6 - 12) 5,2 ± 1,3 (3 - 9,5)	Ogilvie, 1977 Welling, 1975 Mitenko, 1973 Jane, 1972 Ellis, 1974
	0,73 (16,5 - 114,9)	7 ± 1,7 2,87 - 15 3 - 8	Hunt, 1976 Nielsen - Kudsk, 1980 Mas, Thèse - Nice, 1980
	0,069 ± 0,036	5,6 ± 4,2	Blaive, Lapalus, Bugnas, 1980
ENFANTS (6 à 17 ans)	1,32 ± 0,66		Simons, 1978
PREMATURES (3 à 15 jours)	0,018 ± 0,0023	30,2 ± 6,5	Aranda, 1976
PREMATURES (25 à 27 jours)	0,039 ± 0,015	22 - 23 12 - 57	Aranda, 1976 Riche, 1980
INSUFFISANT HEPATIQUE	0,042 ± 0,06	25,6	Piafsky, 1977
INSUFFISANT CARDIAQUE	0,027 ± 0,014		Powell, 1978
TABAGIQUE		4,3 ± 1,4	Jusko, 1978

TABEAU 6 : Principales valeurs de clairance et demi-vie de la théophylline citées dans la littérature - d'après (53).

IV - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

4.1. - ACTION AU NIVEAU PULMONAIRE

4.1.1. Action bronchodilatatrice

La théophylline est un antispasmodique de type papavérinique musculotrope qui exerce une action relaxante non spécifique sur la musculature lisse des bronches.

L'efficacité bronchodilatatrice est considérée comme optimale quand la concentration plasmatique en théophylline est située entre 7 et 15 mg/l.

Actuellement, il semble aussi démontré que la théophylline a un effet inotrope positif sur la force de contraction diaphragmatique et réduit la fatigue musculaire in vitro ainsi que chez l'animal (17).

4.1.2. Action antiallergique

La théophylline empêche la dégranulation des mastocytes sensibilisés par les IgE au moment de la fixation des antigènes sur les anticorps. Elle inhibe en particulier la libération de l'histamine lors des réactions d'hypersensibilité.

4.1.3. Action ciliaire

La théophylline facilite l'expectoration. Cet effet serait lié à une augmentation de la fréquence des battements ciliaires et/ou à une diminution de la viscosité du mucus.

4.2 - EFFETS CARDIAQUES

La théophylline a des effets inotrope et chronotrope positifs sur le coeur.

Elle exerce également une action coronarodilatatrice par relaxation des fibres musculaires lisses des parois artérielles.

4.3. - EFFETS VASCULAIRES

La théophylline produit une dilatation vasculaire périphérique veineuse et artérielle, ce qui se traduit par une hypotension sauf au niveau cérébral où, au contraire, elle accroît les résistances vasculaires (28).

D'autre part, elle augmente le débit coronarien par action directe sur les vaisseaux coronariens.

4.4. - EFFETS SUR LES CENTRES RESPIRATOIRES

La théophylline stimule les centres respiratoires et conduit à une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire.

L'action analeptique respiratoire est attribuée à une augmentation de la sensibilité des centres bulbaires au CO₂.

4.5. - EFFETS RENAUX

La théophylline a une action diurétique brève mais supérieure à celle des autres bases xanthiques.

Elle est liée à une augmentation de la filtration glomérulaire et à une diminution de la réabsorption du sodium, des chlorures et du potassium (40).

La théophylline augmente l'activité rénine plasmatique. Elle augmente la sécrétion rénale de lithium.

4.6. - EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC)

La théophylline exerce une action psychoanaleptique à tous les niveaux du SNC. Cela se traduit par :

- une stimulation des centres respiratoires
- une action émétique (taux plasmatique > 20 ng/l) dose dépendante (24)
- une action sur la moelle et à forte dose, elle donne des convulsions.

4.7. - EFFETS GASTRODUODENAUX

Elle a une action relaxante sur le muscle lisse biliaire.

Elle a une faible action sur la mobilité intestinale et elle peut stimuler la sécrétion gastrique, ce qui justifie les précautions d'emploi chez les ulcéreux.

4.8. - EFFETS METABOLIQUES (6)

La théophylline favorise la libération à la fois d'insuline et de glucagon. Elle manifeste également une action lipolytique qui se traduit par une nette élévation du taux d'acides gras libres.

4.9. - EFFETS SUR LE MUSCLE STRIE

Elle augmente la force de contraction des muscles squelettiques.

Elle améliore la contractibilité et la résistance à la fatigue du diaphragme et des muscles respiratoires.

4.10. - EFFETS SUR L'UTERUS

Une diminution de la contraction de l'utérus a été prouvée ; cependant, aux doses thérapeutiques, cette action est faible.

V - VOIES D'ADMINISTRATION ET FORMES GALENIQUES UTILISEES

5.1. - LA VOIE ORALE

On peut distinguer, selon leurs caractéristiques pharmacocinétiques, cinq types de préparations orales de théophylline.

5.1.1. Préparations liquides à résorption ultra-rapide

- Solutions hydro-alcooliques (surtout utilisées aux USA)
- Solutés de théophylline (TH. BRUNEAU®)
- Sirops (Th. BRUNEAU®) (DILATRANE®)

La forme sirop présente l'avantage d'être parfaitement utilisable chez l'enfant.

5.1.2. Préparations solides à résorption rapide

- Gélules (TECHNIPHYLLINE®) théophylline micronisée
- Comprimés (THEOLAIR®).

La forme gélule, contenant de la théophylline micronisée permet d'obtenir un soulagement rapide, en cas de crise non traitée par voie veineuse.

5.1.3. Préparations solides à résorption semi-retardée

- Th. BRUNEAU®
- INOPHYLLINE®
- THEOLAIR®

Ces spécialités contiennent de la théophylline ou un sel à l'état pur.

5.1.4. Préparations solides à double délitement rapide et lent

Il s'agit de comprimés comprenant une couche externe à délitement gastrique rapide et une couche interne à délitement intestinal progressif.

Cette forme galénique ne présente cependant pas d'avantage décisif, car la libération du principe actif n'est pas homogène.

- TEDRALAN®
- DILATRANE®

5.1.5. Préparation à libération continue programmée

On les appelle couramment : "forme retard".

- Gélules : ARMOPHYLLINE® - EUPHYLLINE®
CETRAPHYLLINE® - THEOPEXINE®
- Comprimés : THEOLAIR L.A.®

Beaucoup plus intéressantes, ces formes visent à allonger artificiellement le temps de résorption digestive de la théophylline.

5.2. - LA VOIE PARENTERALE

5.2.1. Voie intra-veineuse

Cette voie est la voie d'élection pour le traitement d'urgence (crise d'asthme, état de mal asthmatique).

5.2.2. Voie intra-musculaire

Les taux sériques obtenus sont peu élevés (45). De plus, elle est douloureuse.

- NEUTRAPHYLLINE®
- OZOTHINE diprophylline®

Ces deux spécialités contiennent un sel de pH neutre, donc indolore.

5.3. LA VOIE RECTALE

Les dosages montrent que cette voie donne des concentrations plasmatiques variables et imprévisibles, le plus souvent basses.

La prise d'un suppositoire à 300 ou 350 mg n'aboutit généralement pas à un taux thérapeutique efficace, et est dans ces conditions, le plus souvent sans efficacité bronchodilatatrice.

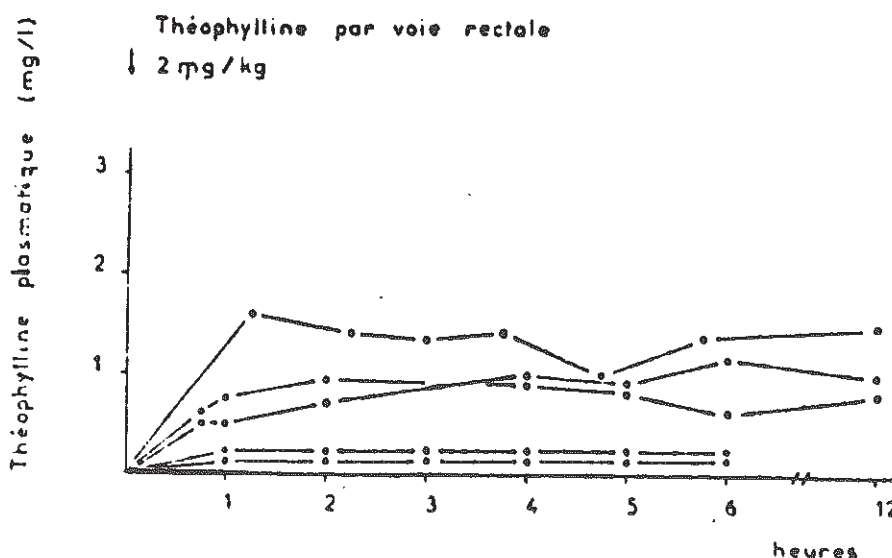


Figure 6 : Administration à cinq nouveau-nés prématurés d'une solution de théophylline à la dose de 2 mg/kg par voie rectale. Evolution sur douze heures des taux plasmatiques individuels - d'après (15).

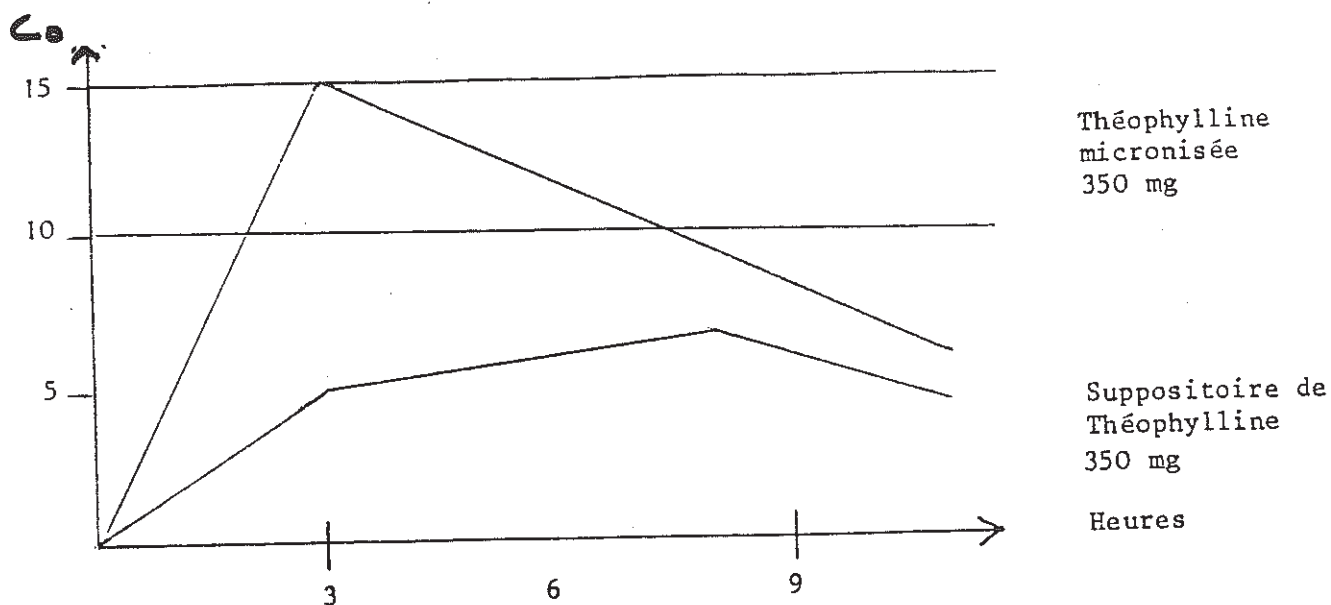


Figure 7 : Concentrations plasmatiques obtenues après la prise de 350 mg de théophylline micronisée et la même dose en suppositoire - d'après (15).

Temps après la prise	PRISE ORALE		VOIE RECTALE	
	Sujets à jeun	Sujets ayant mangé	suppositoire	Lavement
1 HEURE	8,7	1,4	3,5	5,4
2 HEURES	8,1	4,5	4,7	5,4
3 HEURES	6,6	7,7	4,4	4,3

TABLEAU 7 : Comparaison des concentrations plasmatiques (mg/l), après une dose de 500 mg d'aminophylline par voie orale et rectale - d'après (15).

CONCLUSION

Il ressort de ce qui précède que, seules les voies orale et intraveineuse présentent un intérêt réel en thérapeutique. La voie intraveineuse étant réservée au traitement d'urgence ainsi qu'à la détermination des paramètres pharmacocinétiques (entre autres lors du test à la théophylline), et la voie orale au traitement préventif ou symptomatique des formes chroniques d'asthme.

VI - INTERACTIONS : ETUDE DES FACTEURS DE MODIFICATION DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

La variation inter-individuelle du métabolisme de la théophylline est accentuée par d'autres facteurs susceptibles de modifier dans un sens ou dans l'autre, la vitesse d'élimination de la théophylline, et de majorer encore ces différences individuelles.

6.1. - MEDICAMENTS ASSOCIES

6.1.1. Barbituriques : Phénobarbital

La théophylline semble être métabolisée plus rapidement chez les malades recevant un traitement prolongé et à des doses importantes de phénobarbital. Mais les résultats sont, en fait, très contradictoires (25).

6.1.2. Antibiotiques : Macrolides

L'administration simultanée de troléandromycine entraîne une réduction de l'ordre de 50% de la clairance plasmatique à la théophylline, et un doublement de la concentration sanguine du médicament (35 - 42 - 51).

L'effet de l'administration d'érythromycine et de théophylline est beaucoup plus discuté, certaines études montrent une nette réduction de la clairance de la théophylline, d'autres ne mettant en évidence aucune modification (7).

Quoi qu'il en soit, ni la josamycine, ni la midécamycine ne perturbent le métabolisme de la théophylline.

Etant donné la bonne adaptation des macrolides aux germes habituellement en cause dans les infections respiratoires, il importe chez les patients traités par la théophylline au long cours, surtout chez les jeunes enfants, soit de réduire les doses de ce médicament pendant la durée d'administration de troléandromycine ou d'érythromycine (macrolides du groupe II), soit de veiller à ne prescrire que des macrolides du groupe I : josamycine, midécamycine ou spiramycine.

• Quinolones (35 - 42 - 51)

La pefloxacin (PEFLACINE®) et la ciprofloxacine (CIFLOX®) diminuent la clairance de la théophylline et entraînent, de fait, une augmentation des taux sériques.

Par contre, l'ofloxacine (OFLOCET®) et la norfloxacine (NOROXINE®) n'interfèrent pas avec les bases xanthiques.

6.1.3. Cimétidine (TAGAMET®)

Elle diminue la clairance de la théophylline d'environ 40% et augmente sa demi-vie d'environ 70% (49).

La ranitidine et la famotidine n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité de la théophylline.

6.1.4. Allopurinol (ZYLORIC®)

Inhibiteur de la xanthine-oxydase, il aurait une action directe sur le métabolisme de la théophylline (transformation du 1 MX en 1 MUA : cf fig.6).

6.1.5. β_2 stimulants

Des effets de potentialisation réciproques ont été signalés pour la terbutaline (BRICANYL®) (42).

Les β_2 stimulants en général pourraient causer les mêmes effets : éphédrine, adrénaline, isoprénaline et salbutamol. Toutefois, ces interactions ne paraissent pas toujours établies (35).

6.1.6. Propanolol (AVLOCARDYL®)

Il réduit la clairance de la théophylline de 20 à 40% (9).

6.1.7. Phénitoïne

Elle entraîne une importante diminution de la demi-vie de la théophylline. Son administration à un sujet soumis à un traitement au long cours de théophylline implique une augmentation de 50 à 100% de la posologie de ce dernier (7).

6.1.8. Autres interférences médicamenteuses

Les antiacides retardent nettement la résorption de la théophylline sans modifier la vitesse d'élimination du médicament (1).

La vaccination anti-grippale pourrait s'accompagner, selon certains auteurs, d'une élévation considérable des taux sanguins de théophylline susceptible d'entraîner des effets secondaires toxiques (41).

Les contraceptifs oraux tendent à abaisser la clairance plasmatique de la théophylline.

CONCLUSION

En guise de conclusion, nous pourrions nous reporter aux tableaux suivants résumant l'incidence des principaux médicaments sur le métabolisme de la théophylline.

Se reporter aux tableaux pages suivantes.

FACTEURS	ELIMINATION DE LA THEOPHYLLINE	
	DIMINUTION	AUGMENTATION
POIDS	Obésité (le poids corporel idéal doit être utilisé pour calculer la dose d'entretien)	
REGIME	Haute teneur en hydrates de carbone Méthylxanthines	Basse teneur en hydrates de carbone ou haute teneur en protéines - viandes cuites au charbon de bois
HABITUDES		Cigarettes (tabac ou marijuana)
MEDICAMENTS	Troléandomycine Erythromycine Traitement à long terme par la Théophylline ? Cimétidine	Phénobarbital ?
MALADIE	Cirrhose hépatique Insuffisance cardiaque congestive Oedème pulmonaire aigu Obstruction pulmonaire chronique Pneumonie Episodes fébriles aigus	
AGE	Prématurés Nouveaux-nés Age supérieur à 50 ans (un âge plus avancé diminuerait la réponse au facteur qui stimule habituellement la biotransformation)	De 1 à 16 ans

TABLEAU 8 : Facteurs altérant la clairance de la théophylline chez l'homme - d'après (35).

Paramètres	Groupe	Nombre de malades	Clairance corporelle (ml/h/kg de poids idéal)	
			\bar{m}	(σ)
Contraceptifs oraux	Non	186	58,5	(30,4)
	Oui	14	49,8	(18,6)
Barbituriques	Non	175	57,9	(29,1)
	Oui	25	57,6	(34,5)
Benzodiazépines	Non	175	59,3	(29,7)
	Oui	25	48,2	(29,1)
Phénothiazines	Non	196	57,9	(29,7)
	Oui	4	56,2	(36,3)
Antidépresseurs tricycliques	Non	195	58,2	(29,8)
	Oui	5	44,1	(29,6)
Tabac	Non	107	57,0	(30,4)
	Léger	54	61,1	(29,0)
	Grand	39	55,9	(29,3)
Consommation de café	Faible	42	74,0	(30,3)
	Modérée	82	49,7	(29,4)
	Importante	76	57,8	(26,4)
Alcool et cirrhose	Non	66	65,1	(30,5)
	Buveur social	119	58,3	(27,9)
	Grand buveur ou cirrhotique	15	22,4	(10,5)
Consommation de marijuana	Non	177	56,1	(29,5)
	Légère	9	54,1	(17,5)
	Importante	14	89,2	(28,8)
Grossesse	Non	190	57,7	(30,3)
	Oui	10	61,5	(17,5)

TABLEAU 9 : Catégories statistiques décrivant la clairance de la théophylline - d'après (23).



 DEMI-VIE POSOLOGIE	 DEMI-VIE POSOLOGIE
<p>Prématuré et enfant de moins de 6 mois (+++)</p> <p>Cirrhose hépatique (+++)</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive</p> <p>Antibiothérapie associée par un macrolide du groupe II (érythromycine, troléandromycine) (++)</p> <p>Cimétidine</p> <p>Sevrage tabagique (++)</p> <p>Etat fébrile aigu</p> <p>Alcalose</p> <p>Obésité</p> <p>Régime alimentaire riche en hydrates de carbone</p>	<p>Enfant entre 6 mois et 15 ans (+++)</p> <p>Régime pauvre en xanthines</p> <p>Tabagisme (++)</p> <p>Acidose</p> <p>Régime alimentaire riche en protéines et pauvre en hydrates de carbone</p>

TABLEAU 10 : Facteurs modifiant la pharmacocinétique de la théophylline. Incidence sur la posologie - d'après (7).

Patient cirrhotique	Clairance ml/kg/h.	Demi-vie (heure)	Volume de distribution	% de liaison aux protéines
1	13,3	34,3	0,658	61
2	12,5	32,6	0,549	39
3	10,3	35,6	0,529	22
4	10,6	32,3	0,493	23
5	5,8	56,5	0,471	43
6	39,4	10,4	0,589	11
7	30,8	12,0	0,538	9
8	27,5	17,0	0,675	22
Moyenne \pm σ	18,8 \pm 11,3	28,8 \pm 14,3	0,563 \pm 0,080	29 \pm 16
Moyenne \pm σ chez 57 sujets normaux	63,0 \pm 28,5	6,0 \pm 2,1	0,482 \pm 0,080	65 \pm 6

TABLEAU 11 : Mesures pharmacocinétiques de la théophylline chez des malades cirrhotiques et des sujets normaux - d'après (29).

6.2. - PATHOLOGIES ASSOCIEES

6.2.1. Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépato-cellulaire sévère, notamment en cas de cyrrhose alcoolique, ralentit très considérablement l'élimination de la théophylline (37).

Les perturbations ainsi notées sont liées d'une part à la réduction du catabolisme hépatique du médicament, d'autre part à l'effondrement de l'albuminémie avec abaissement de la fraction liée aux protéines et élévation de la fraction libre.

6.2.2. Pathologie cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive, avec ou sans oedème pulmonaire, entraîne une diminution de la clairance plasmatique de la théophylline et une augmentation de sa toxicité (18).

6.2.3. Pathologie rénale

Elle n'a qu'une très faible influence sur la valeur de la clairance de la théophylline et est compatible avec le fait que seulement 10% de la dose totale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

6.2.4. Pathologie respiratoire

Les bronchopneumopathies chroniques obstructives sévères et les pneumonies pourraient s'accompagner d'une diminution de la clairance plasmatique de la théophylline, probablement du fait de l'hypoxie et de la réduction de l'activité enzymatique hépatique qui en découle (53).

6.3. AUTRES FACTEURS

6.3.1. L'âge

Les nouveaux-nés prématurés ont des clairances plasmatiques extrêmement faibles : 0,02 l/kg/h. pour la théophylline, sans doute du fait d'une immaturité des systèmes enzymatiques. La demi-vie plasmatique s'en trouve considérablement allongée, entre 25 et 30 heures.

Chez l'enfant, à partir de six mois et jusqu'à 10 ans, la clairance est largement supérieure à celle de l'adulte : 0,08 à 11/kg/h. Ces chiffres se rapprochent progressivement de ceux de l'adulte pour devenir équivalents vers l'âge de 16 ans (53).

Chez l'adulte, la clairance plasmatique moyenne est de 0,04 l/kg/h. et ne semble pas se modifier avec le vieillissement (53 - 13).

6.3.2. Le sexe

Le sexe ne semble pas avoir d'influence sur la clairance de la théophylline.

6.3.3. Le poids

La demi-vie plasmatique de la théophylline est modérément augmentée chez l'obèse et le volume apparent de distribution est diminué.

Il est de règle d'adapter la posologie au poids idéal.

6.3.4. Le tabac

La demi-vie d'élimination est diminuée et la clairance plasmatique augmentée chez les fumeurs.

Ce phénomène est probablement dû à l'induction des processus de métabolisation hépatique de la théophylline, par des hydrocarbures aromatiques, polycycliques présents dans la fumée.

L'effet bronchodilatateur de la théophylline se voit en outre diminué du fait, chez le fumeur, d'une altération de la sécrétion de mucus.

Le délai nécessaire à la normalisation du métabolisme après sevrage tabagique serait de l'ordre de 1 à 3 mois.

Se reporter au tableau page suivante.

NON FUMEURS			EX-FUMEURS			FUMEURS			REFERENCES
nombre	t 1/2 (h.)	Cl (l/kg/h.)	nombre	t 1/2 (h.)	Cl (l/kg/h.)	nombre	t 1/2 (h.)	Cl (l/kg/h.)	
14	7,2 ± 1,8					19	3,6 ± 1,5		Jenne & Coll., 1975
8	7,0 ± 1,7					10	4,1 ± 1,2		Jenne & Coll., 1975
15	8,2	0,04 ± 0,008	6	6,4	0,051 ± 0,010	8	4,3 ± 1,4		Hunt & Coll., 1976
6	6,0 ± 1,2	0,072 ± 0,011	6	5,9 ± 0,6	0,072 ± 0,012	7	5,4	0,036 ± 0,019	Powell & Coll., 1977
49	8,2 ± 2,3	0,052 ± 0,020				27	5,9 ± 1,1	0,070 ± 0,029	Piafsky & Coll., 1977
						7	5,9 ± 2,0	0,073 ± 0,031 (marijuana)	Jusko, 1978
						7	4,3 ± 1,2	0,093 ± 0,025 (marijuana et tabac)	Gal & Coll., 1978
7	9,0 ± 2,1	0,065 ± 0,023				7	8,2 ± 1,9	0,063 ± 0,020 (sujets obèses)	Gal & Coll., 1978
24		0,042 ± 0,010				7		0,063 ± 0,019	Powell & Coll., 1978

TABLEAU 12 : Effet de la cigarette sur la demi-vie d'élimination et la clairance plasmatique de la théophylline (moyenne plus ou moins σ - d'après (37).

6.3.5. Le régime alimentaire (35)

L'absorption de caféine sous forme de café entraîne l'apparition d'une théophyllinémie minime de 0,2 mg/l.

Un régime pauvre en glucides et riche en protéines augmente très sensiblement la vitesse d'élimination de la théophylline et diminue donc sa demi-vie.

Un régime dépourvu de xanthines (thé...) entraîne une diminution de la demi-vie plasmatique de l'ordre de 30% avec accroissement de l'excrétion urinaire de la théophylline et de ses métabolites.

Les modifications de régime alimentaire pourraient donc être un facteur de variation inter et intra-individuelle du métabolisme de la théophylline, particulièrement chez l'enfant.

6.3.6. La grossesse

Pendant la grossesse, le volume de distribution est augmenté, tandis que la clairance plasmatique reste inchangée.

Cependant, en fin de grossesse, il faudra par précaution éviter la prise de théophylline car il y a risque chez le nouveau-né d'apparition d'une tachycardie ou d'une hyperexcitabilité.

VII - INDICATIONS

7.1.- THEOPHYLLINE ET MALADIE ASTHMATIQUE

La première indication de la théophylline est la crise d'asthme : "crise paroxystique aiguë, courte ou prolongée, avec réversibilité spontanée ou sous traitement de l'obstruction des voies aériennes".

L'obstruction bronchique correspond sur le plan anatomo-pathologique, à un triple mécanisme associant oedème de la muqueuse, hyper-sécrétion, spasme du muscle lisse. On pensait initialement que la théophylline n'agissait que sur le troisième élément de ce syndrome obstructif, ce qui lui conférait une action préférentielle dans les bronchopathies réversibles.

Les progrès récents réalisés en matière de pharmacoclinique et de pharmacocinétique de la théophylline ont permis d'accroître l'efficacité de ce médicament et d'élargir ses indications, non seulement à la crise d'asthme, mais au traitement de fond de la maladie asthmatique en tant que prévention et dans les formes spastiques des autres bronchopneumopathies obstructives chroniques (53).

7.2. - LA THEOPHYLLINE DANS LE TRAITEMENT DES BPCO (bronchopneumopathies chroniques obstructives)

Tous les patients insuffisants respiratoires dyspnéiques avec bronchospasme, hyper-sécrétion, manifestations allergiques, mise en tension excessive des muscles respiratoires, avec ou sans hypertension artérielle pulmonaire ou retentissement cardiaque, sont susceptibles d'être soulagés par la théophylline au long cours (39).

La bronchite chronique constitue actuellement une bonne indication de la théophylline, en particulier pour les formes retard.

7.3. - LA THEOPHYLLINE DANS LES APNEES IDIOPATHIQUES DU PREMATURE

La durée du traitement est variable d'un cas à l'autre, mais toujours en milieu hospitalier très spécialisé. La surveillance des taux plasmatiques s'impose.

CONCLUSION

En pratique, l'établissement des schémas thérapeutiques se basera avant tout sur l'acuité des symptômes à traiter, à savoir : état de crise et état de mal asthmatique ou formes dyspnéiques chroniques, ainsi que sur la susceptibilité individuelle à la théophylline.

Une distinction devra de plus être faite selon l'âge des patients.

VIII - CONTRE-INDICATIONS

Principales contre-indications relatives à l'utilisation de la théophylline :

RELATIVES	ABSOLUES
<ul style="list-style-type: none"> • Ages extrêmes de la vie (enfant de moins de 30 mois) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tachycardie (voie IV directe) • Insuffisance cardiaque sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachyarythmie non traitée
<ul style="list-style-type: none"> • Comitialité traitée (Voie IV directe) • Anxiété importante • Insomnie, tremblements 	<ul style="list-style-type: none"> • Comitialité non contrôlée • Etat hypomaniaque
<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie hépatique en évolution • Nausées, diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépato-cellulaire majeure • Ulcère gastrique en poussée* • Hémorragie gastrique récente*
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyroïdie 	<ul style="list-style-type: none"> • Thyrotoxicose
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucome 	
<ul style="list-style-type: none"> • Echec d'un traitement préalable récent et correctement mené 	<ul style="list-style-type: none"> • Impossibilité d'une surveillance correcte du patient
<ul style="list-style-type: none"> • Association à l'érythromycine (déconseillée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance connue à la théophylline • Association avec la toléandromycine

(*) la contre-indication est absolue par voie orale.

IX - EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE

9.1. - EFFETS INDESIRABLES

Ils s'observent le plus souvent à l'occasion de posologies exagérées conduisant à des concentrations plasmatiques élevées.

A des concentrations inférieures à 20 mg/l, rares sont les effets indésirables graves (35).

Les plus fréquents sont d'ordre :

• Digestif :

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, ballonnements liés à une action irritante locale, mais aussi d'origine

centrale puisqu'on peut les observer lors de l'administration par voie intra-veineuse.

• **Cardiaque :**

Tachycardie, troubles du rythme d'origine auriculaire ou ventriculaire.

• **Neuro-psychique :**

Céphalées, nervosité, tremblements, anxiété, insomnie.

• **Neurologique :**

Convulsions pouvant survenir pour des concentrations le plus souvent supérieures à 40 mg/l.

Notons que ces manifestations d'hypersensibilité anaphylactique sont rarissimes. C'est l'éthylène-diamine qui en est alors responsable ; les sujets y étant sensibles pouvant recevoir de la théophylline sans dommage.

Sur le plan pratique, on peut retenir que troubles digestifs, tremblements, insomnie et palpitations sont les premières manifestations habituelles d'un surdosage modéré qui cèdent à une légère réduction des doses.

9.2. - TOXICITE AIGUE

La dose létale de théophylline chez l'adulte se situe aux environs de 10 à 20 g.

Les intoxications se produisent chez l'adulte à l'occasion d'une injection intra-veineuse trop rapide, qui entraîne quasi instantanément des taux sériques extrêmement élevés avant que la distribution n'ait eu le temps de s'opérer, soit lors des surdosages thérapeutiques.

Les intoxications aiguës par voie orale sont moins fréquentes car la relative lenteur à la résorption digestive et la diarrhée sévère qui survient fréquemment, en limitent généralement les conséquences toxiques.

L'enfant est beaucoup plus sensible et l'on connaît des cas mortels après 25 à 100 mg/kg en suppositoire, et des manifestations toxiques même avec 15 mg/kg en une prise (26).

Les signes d'alarme sont l'agitation, les vomissements et la tachycardie.

A un stade plus important, des troubles graves apparaissent :

- hématomèse (caractéristique et évocatrice)
- convulsions évoluant vers l'état de mal
- hyperthermie et collapsus.

CONCLUSION

Compte-tenu du nombre de patients auxquels on prescrit la théophylline, la tolérance générale du médicament peut être considérée comme bonne.

La susceptibilité individuelle est un facteur important à considérer puisqu'environ 10% des patients présentent des manifestations d'intolérance alors que leur théophyllinémie est dans les limites de la normale (35).

A l'inverse, certains sujets tolèrent sans signe de grande gravité des taux sanguins étonnamment élevés qui devraient engendrer des incidents sévères.

THEOPHYLLINEMIE	ZONE THERAPEUTIQUE
SUPERIEURE à 20 MG/L	TOXIQUE
15 à 20 MG/L 10 à 15 MG/L 5 à 10 MG/L	IDEAL
INFERIEURE à 5 MG/L	INEFFICACE

Figure 8 : Théophyllinémie. Zone thérapeutique - d'après (53).

**X - DIFFERENTES SPECIALITES CONTENANT DE LA
THEOPHYLLINE OU UN DE SES DERIVES SANS
ASSOCIATION**

Se reporter aux trois tableaux pages suivantes.

Produit et date de commercialisation		Présentation	Dosage (en mg)	Vitesse de résorption		
				rapide	moyenne	prolongée
Armophylline LP	50	1983	Gélules			•
	100	1981	Gélules			•
	200	1981	Gélules			•
	300	1987	Gélules			•
Cétraphylline à action prolongée	125	1983	Gélules			•
	250	1983	Gélules			•
Dilatrane à action prolongée	50	1986	Gélules			•
	100	1983	Gélules			•
	200	1983	Gélules			•
	300	1986	Gélules			•
Euphylline LA	50	1983	Gélules			•
	100	1983	Gélules			•
	200	1986	Gélules			•
	300	1983	Gélules			•
	400	1989	Gélules			•
Techniphylline	100	1982	Gélules	•		
	250	1982	Gélules	•		
Théolair	125	1983	Comprimés sécables	•		
Théolair LP	100	1985	Comprimés sécables			•
Théolair LP	175	1983	Comprimés sécables			•
Théopexine à action prolongée	60	1983	Gélules			•
	125	1983	Gélules			•
	250	1983	Gélules			•
Théophylline Bruneau		1935	Comp. dragéifiés		•	
		1935	Suppo. adultes	350	•	
		1935	Suppo. enfants	100	•	
		1982	Sirap 1,2%	12 mg/ml	•	
		1935	Soluté inj. (4 ml)	240		
		1935	Sol. aérosol (10 ml)	300		
Théophylline Bruneau LP	50	1984	Comprimés			•
	100	1984	Comprimés			•
	200	1984	Comprimés			•
Théostat	100	1985	Comp. sécables			•
	300	1983	Comp. sécables			•

TABLEAU 13 : Spécialités contenant de la théophylline base sans association - d'après le Vidal 1990.

SPECIALITE	DERIVE	FORMES	DOSAGE
NEUTRAPHYLLINE	Diprophylline	Soluté injectable Comprimé suppositoire	0,30 0,15 0,40
CAMPHOPHYLLINE	Etamphylline Camphosulfonate	Comprimé	0,10
IODAPHYLLINE	Etamphylline Iodométhylate	Comprimé	0,10
TRENTADIL	Bamifylline	Comprimé Suppo. adulte Suppo. enfant Soluté injectable	0,30 0,750 0,250 0,300
CARIAMYL	Acéfylline Heptaminol	Gouttes Comprimé Soluté injectable	40 g/100 ml 0,50 0,50
COROPHYLLINE	Acéfylline Heptaminol	Comprimé	0,50
OXYPHYLLINE	Etafylline	Comprimé Soluté injectable Intramusculaire Intraveineux Suppositoire	0,10 0,25 0,35

TABLEAU 14 : Médicaments contenant un dérivé de la théophylline sans association - d'après le Vidal 1990.

2ème PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

I — LES PATIENTS

L'étude porte sur 8 sujets (6 hommes et 2 femmes) dont l'âge moyen est de 58 ans + ou - 21,33 (extrêmes entre 28 et 85 ans).

Deux sujets ont été exclus en raison d'une toux déclenchée dès le début du passage de l'aérosol de théophylline.

1.1. LES CRITERES D'INCLUSION

Il s'agit de BPCO ou d'asthme simple, avec spasme réversible aux β_2 stimulants qui ont un DEP amputé de plus de 50% dans 5 cas et de moins de 30% dans 3 cas à l'état de base.

1.2. LES CRITERES D'EXCLUSION

- Patients présentant un épisode aigu,
- Patients ayant reçu une thérapeutique bronchodilatatrice le matin de l'essai,
- Patients ayant eu un traitement à base de théophylline dans les 48 heures précédant l'essai,
- Patients ayant ingéré du thé ou du café le matin de l'essai.

II — LE MATERIEL

2.1. LE NEBULISEUR

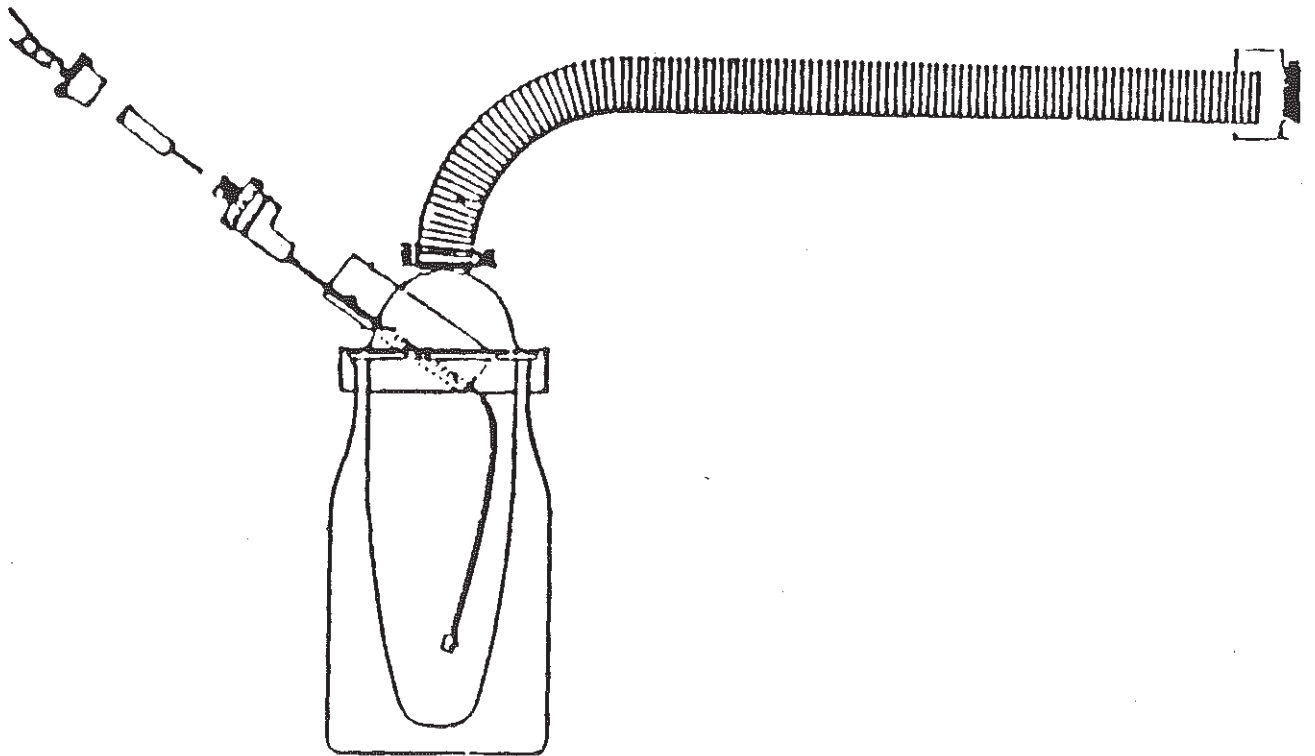
- L'appareil utilisé est le nébuliseur Econeb des productions hospitalières françaises (1984).
- Les nébuliseurs sont des appareils où le principe actif est dissous dans un véhicule aqueux (sérum physiologique).

Ils nécessitent de l'énergie (oxygène) (47) pour générer les gouttelettes qui seront inhalées en continu par l'intermédiaire d'un masque (33).

Le masque est responsable d'un gaspillage très élevé d'aérosol dans l'environnement et le nasopharynx (33).

Ces systèmes sont relativement simples et portables. Ils sont jetables.

Schéma 4 : Le nébuliseur.



- Les nébuliseurs produisent un aérosol très polydispersé avec des particules de grande taille (47) : taille inversement proportionnelle à la vitesse du flux d'air comprimé qui doit être supérieure ou égale à 6 litres par minute pour assurer un diamètre aérodynamique des particules inférieur ou égal à $5 \mu\text{m}$ (33).

L'air sec pénétrant dans le nébuliseur s'humidifie au cours de son parcours dans l'appareil, mais en se dirigeant vers la bouche, la température s'élève, l'humidité diminue et le diamètre des particules décroît.

Si le tube connectant la générateur à la pièce buccale est long, l'équilibre thermique peut être atteint (47).

Par ce procédé, seulement 10% environ de la dose utilisée atteint les poumons (33).

A cause des pertes dans l'environnement et dans le naso et l'oropharynx, une grande quantité de principe actif est nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique identique à celui des aérosols doseurs.

2.2. LE MATERIEL D'EFR : Peak-flow : mesure du DEP

L'appareil qui sera utilisé est le minidébitmètre de pointe Airmed (nom commercial utilisé par Clements Clarke Int. pour le débitmètre mini-wright en plastique - voir schéma).



Figure 9 : Le mini-Wright débitmètre.



Il permet d'obtenir une mesure objective et reproductible du débit pulmonaire de pointe : DEP (débit maximum d'air produit par le poumon au cours d'une expiration forcée).

Cette valeur est un indicateur valable de la fonction respiratoire.

L'inspiration jusqu'à la capacité pulmonaire totale, suivie d'une expiration forcée, la plus rapide possible, est la base de la spirométrie : le volume expiré dans la première seconde de cette expiration forcée est le VEMS, le volume total expiré, la capacité vitale (16).

Grâce à l'emploi des tables traçantes qui intègrent le débit, il est possible, lors de l'enregistrement de l'expiration forcée, d'obtenir une courbe qui représente à chaque instant, le débit du flux respiratoire, en fonction du volume total expiré jusque là (16).

C'est une courbe à deux phases (voir schéma).

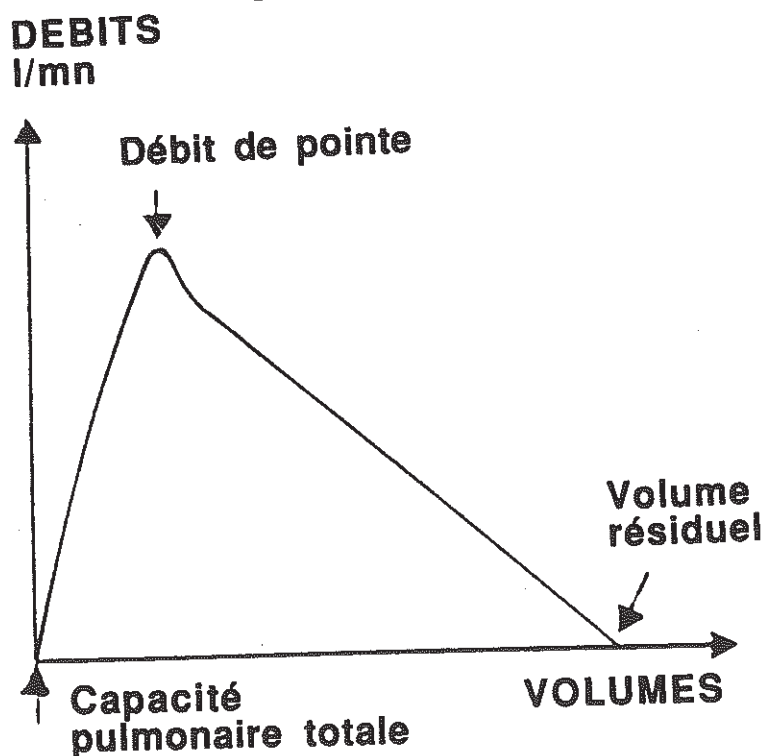


Schéma 3 : Courbe débit-volume normale.

Le débit maximal proche du début de l'expiration marquant la fin de la première phase, est le débit de pointe.

Il est grossièrement corrélé au VEMS et, comme lui, dépend du degré d'obstruction bronchique (s'opposant à l'écoulement du flux), mais aussi de l'effort musculaire déployé lors de l'expiration.

Comme tous les paramètres du début de l'expiration forcée, il témoigne de l'obstruction des gros troncs aériens.

La valeur normale en fonction de l'âge, du sexe et de la taille, est de 450 à 600 l/mn (16).

L'absence d'amélioration du débit de pointe (moins de 15% de gain par rapport à la valeur initiale) 15 minutes après l'inhalation correcte de deux bouffées de β sympathomimétique (Salbutamol ou Terbutaline) signe la non-réversibilité du spasme et la mise sous corticothérapie (16).

Le niveau minimal atteint témoigne de l'intensité du spasme ; un débit de pointe de moins de 150 l/mn signe une crise sévère et doit faire recourir à un traitement bronchodilatateur d'attaque optimal (16).

- L'apparente simplicité des mesures peut devenir, entre des mains peu expérimentées, un piège (48).

Il faudra donc une surveillance qualifiée pour obtenir des résultats corrects.

Chaque sujet en position assise exécutera deux manoeuvres préliminaires, suivies de trois expirations forcées. On retiendra le meilleur des trois résultats.

- Entretien de l'appareil

- Nettoyage et stérilisation de l'embout

L'embout peut être porté à ébullition ou stérilisé dans de l'alcool à 60° ou dans une solution de Milton.

Le corps de l'appareil ne doit pas être porté à ébullition.

- Nettoyage et stérilisation de l'appareil

De temps en temps, l'ensemble de l'appareil peut être nettoyé par immersion dans un détergent faible et tiède, pendant 30 minutes, afin d'éliminer les corps étrangers (mucus, poussières, dépôts graisseux et huiles).

- Il existe différents peak-flow ou débitmètres de pointe sur le marché.

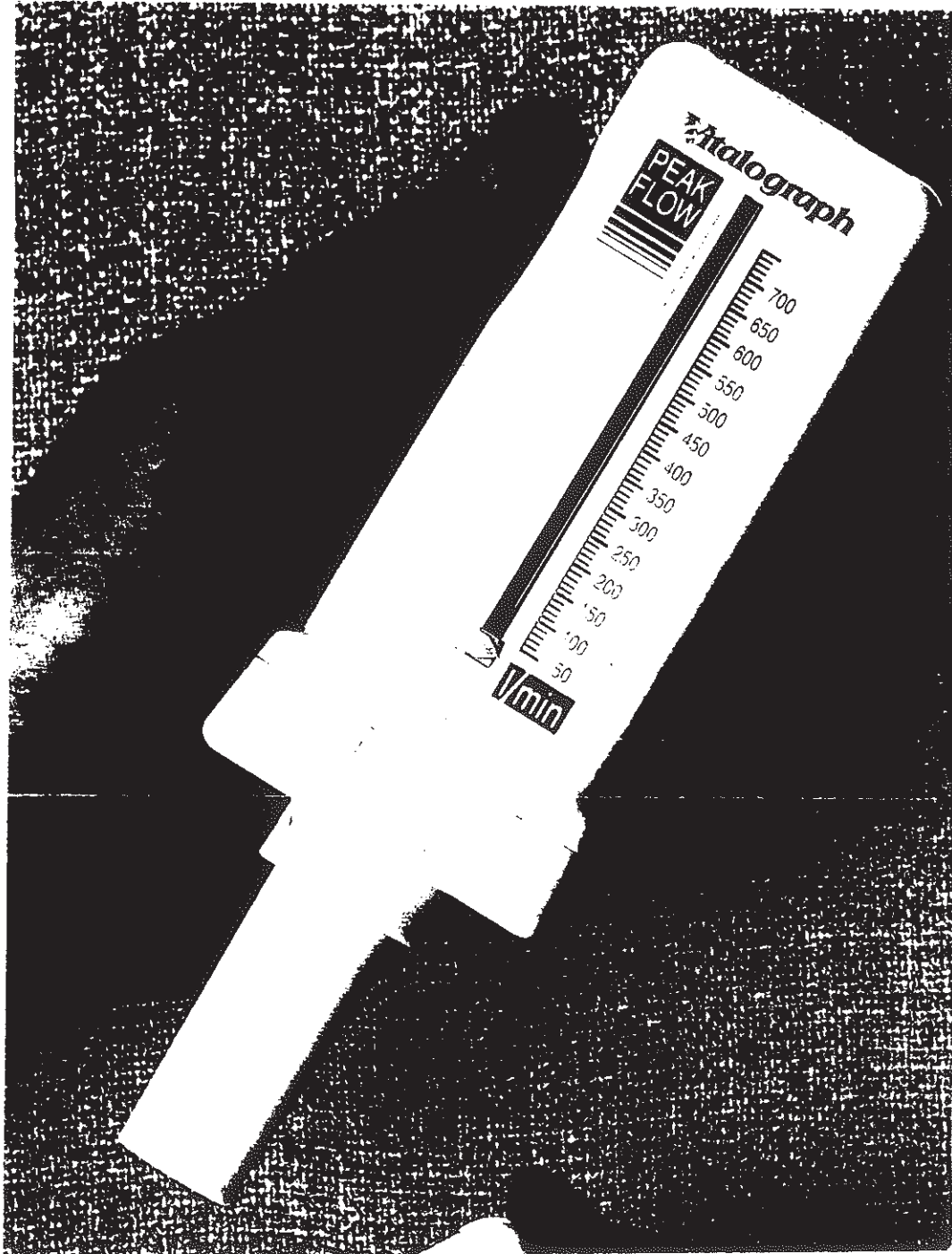
Les plus répandus utilisent un ressort étalonné pour mesurer la force du souffle. Son étirement ou sa compression entraînent le déplacement d'un curseur le long d'une échelle graduée en l/mn (43).

- le MINIWRIGHT, le plus répandu, cylindrique.

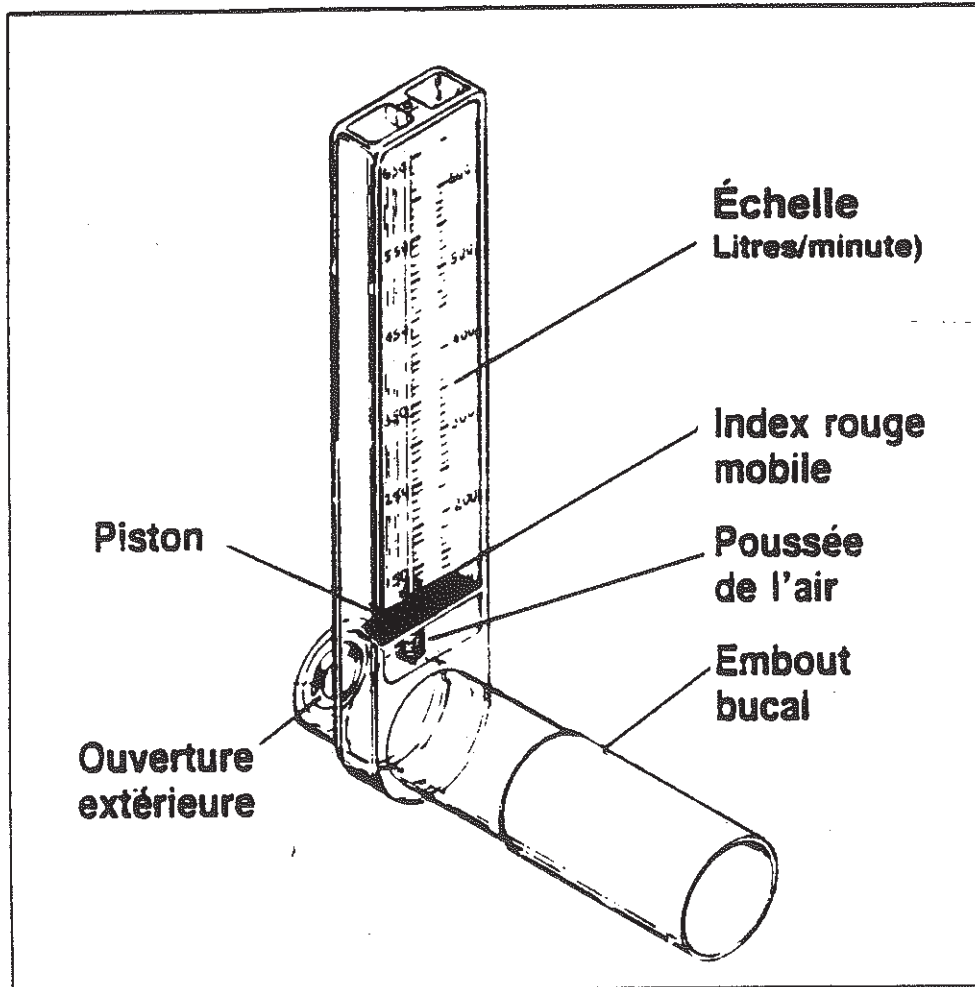
- modèle adulte, de 60 à 800 l/mn
- modèle enfant, de 30 à 360 l/mn

distribué par Isotec.

- le VITALLOGRAPH, plat. (voir photo)
 - modèle adulte, de 50 à 750 l/mn
 - modèle enfant, de 0 à 160 l/mn
- distribué par Distrimapi.



- le ASSESS, en forme d'équerre et transparent.
 - deux modèles, de 60 à 670 l/mn et de 60 à 780 l/mn. distribué par Allerbio (voir photo).



Il faut signaler que tous ces appareils ont un poids inférieur à 80 grammes, ce qui alourdit peu la boîte du médecin.

III — LA METHODE

1°) Les patients n'auront pas modifié leur traitement bronchodilatateur habituel (s'ils en prennent un) depuis quatre jours pleins et ils n'auront pas pris de spray de β_2 sympathomimétiques ou de spray de parasympatholytiques dans les 8 à 12 heures précédant l'examen.

2°) Le mode d'administration sera expliqué au patient.

On utilisera la théophylline Bruneau (ampoule dosée à 240 mg/4ml) et on calculera le volume à aérosoliser pour que la dose "théorique" soit de 2 mg/kg. Le volume à aérosoliser sera ensuite dilué avec du sérum physiologique pour que le volume total soit de 5 ml.

L'aérosolisation est réalisée avec de l'oxygène sous pression à un débit de 5 litres par minute.

3 ml sont aérosolisés, ce qui correspond à une dose effective de 1,2 mg/kg.

Le patient reçoit l'aérosol pendant 15 minutes (voir exemple).

L'étude est réalisée contre placebo entre 24 et 48 heures d'intervalle, le placebo étant du sérum physiologique.

Voir exemple page suivante.

EXEMPLE :

Préparation de l'aérosol pour une personne de 70 kg.

— Théophylline : Ampoule dosée à 240 mg/4 ml

— Dose théorique : 2 mg/kg

• Si homme de 70 kg ----> 140 mg de théophylline

240 mg ----> 4 ml

140 mg ----> x

x = 2,3 ml de théophylline

— On complète à 5 ml avec du sérum physiologique, soit 2,7 ml de sérum physiologique.

— Seulement 3 ml sont aérosolisés :

• 140 mg de théophylline ----> 5 ml
 x ----> 3 ml

x = 84 mg pour 70 kg

— soit, pour 1 kg ----> 1,2 mg = Dose effective.

- 3°) La tolérance sera appréciée par :
- la prise du pouls avant et après le passage de l'aérosol,
 - la prise de la tension artérielle avant et après le passage de l'aérosol,
 - l'apparition de nausées et de vomissements lors du passage de l'aérosol,
 - l'apparition de céphalées,
 - la survenue d'une toux déclenchée par le passage de l'aérosol.

4°) L'efficacité sera appréciée

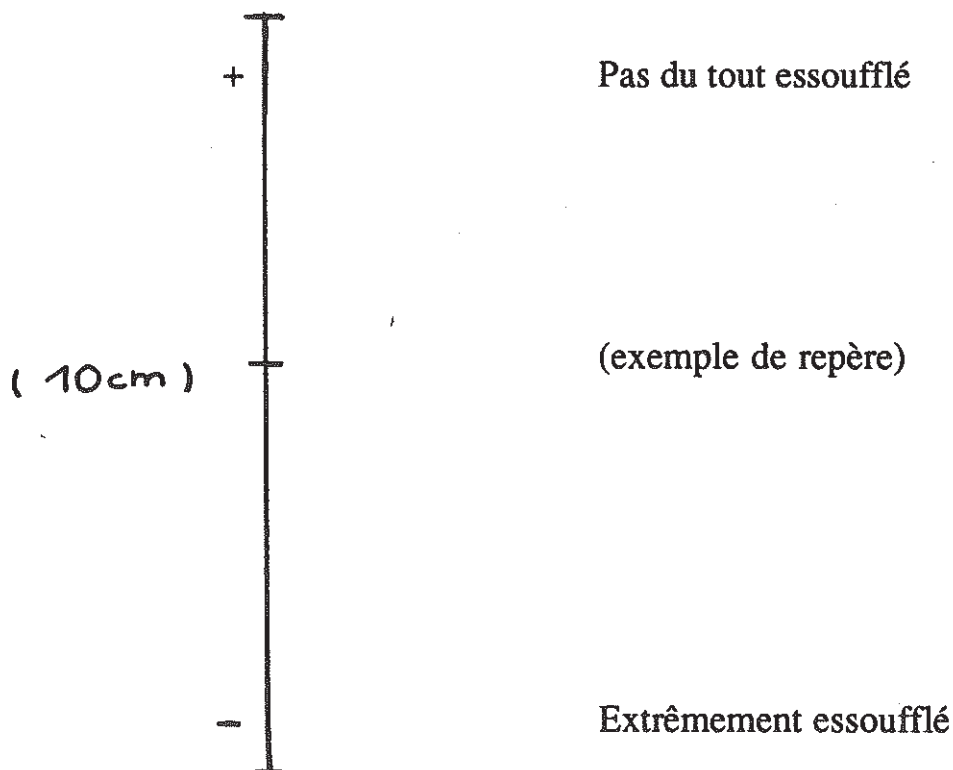
• Subjectivement

par le malade lui-même. On utilisera une échelle sans repère et le patient devra se situer sur cette échelle en fonction de son état d'essoufflement.

Cela permet de quantifier directement la dyspnée.

Le malade indiquera trois repères : le premier à l'état basal, le second immédiatement après le passage de l'aérosol de théophylline, et le troisième, une heure après le passage de l'aérosol.

Schéma de l'échelle sans repères



• Objectivement

- Par une auscultation par un clinicien à l'état basal, puis immédiatement après passage de la théophylline,

- par la mesure du débit de pointe à l'aide du minidébimètre de WRIGHT à l'état basal puis immédiatement après passage de la théophylline, puis 1 heure après le passage de l'aérosol.

- par la réalisation d'une cinétique de la théophylline. On fera huit prélèvements sanguins :

le premier sera effectué à l'état basal, le second immédiatement après le passage de l'aérosol ; les suivants auront lieu toutes les 10 minutes depuis la fin de l'aérosol, et cela pendant une heure.

Les dosages seront effectués sur 4 ml de sang prélevés au pli du coude et portés au réfrigérateur.

La méthode utilisée sera l'immunopolarisation de fluorescence, à l'aide de l'automate TDX commercialisé par les Laboratoires ABBOTT.

Le seuil de détection de la méthode analytique est de 2 μ moles/l.

Les résultats seront exprimés en μ mole/l.

3ème PARTIE

RESULTATS

- Les résultats sont regroupés sous forme d'observations pour chaque patient (observations 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8), puis sous forme de tableaux pour l'ensemble des patients.

- Ces résultats sont analysés

- qualitativement pour l'évaluation des sibilants et des échelles de dyspnée.

- quantitativement pour la fréquence cardiaque et le DEP, ceci par test T de student pour séries appariées.

Il est à noter que la théophyllinémie n'a pu être appréciée car l'analyse des prélèvements indiquait un taux inférieur au seuil de détection de la méthode.

Se reporter aux observations pages suivantes.

OBSERVATION n°1

Sexe : M
Age : 85 ans

Poids : 83 kg
Taille : 173 cm

DIAGNOSTIC : BPCO avec pneumopathies récidivantes. Sd obstructif important.
VEMS : 1,20 l/s

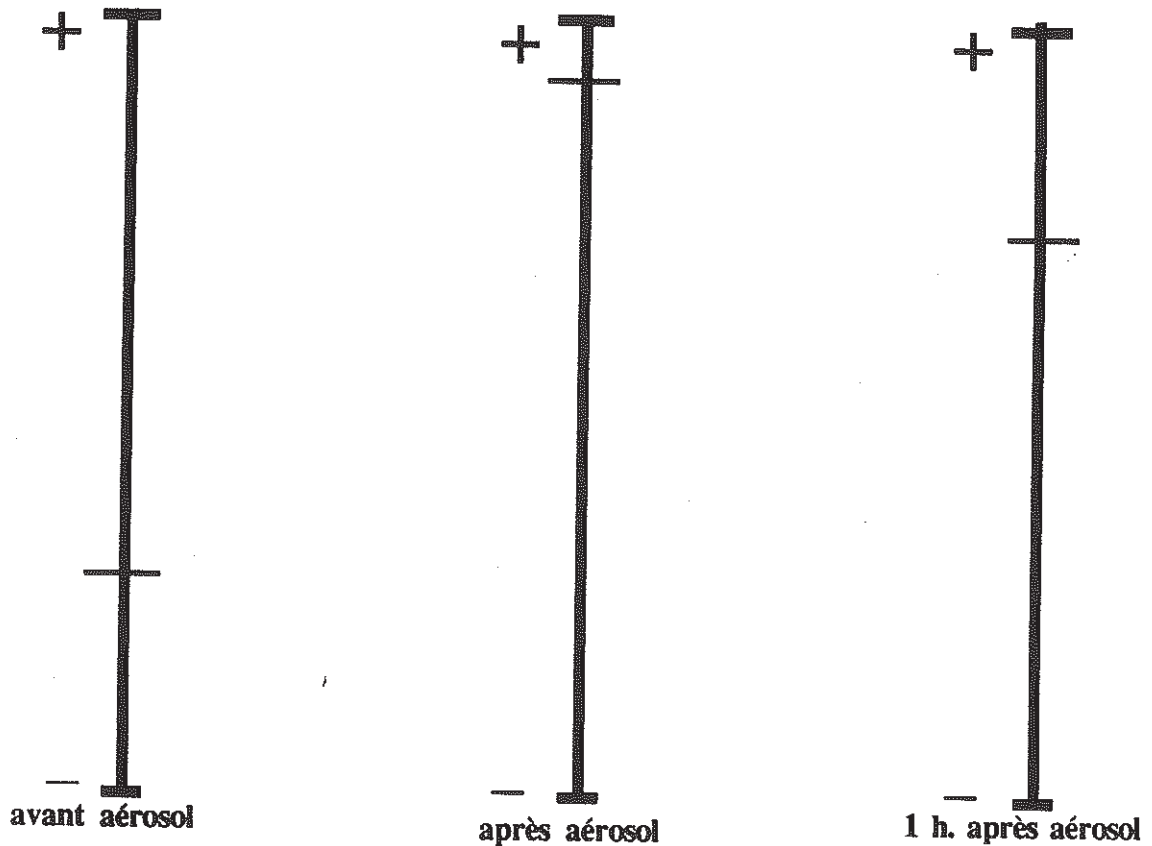
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

- POULS : 80 battements par minute avant aérosol
90 à la fin de l'aérosol
- TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol
- EFFETS SECONDAIRES : néant

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
200	230	200
210	240	200
150	220	190

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°2

Sexe : M
Age : 78 ans

Poids : 78 kg
Taille : 170 cm

DIAGNOSTIC : BPCO post tabagique. RVA observée (cm/l/s) : 5,4 - RVA Ventoline® : 3,5.

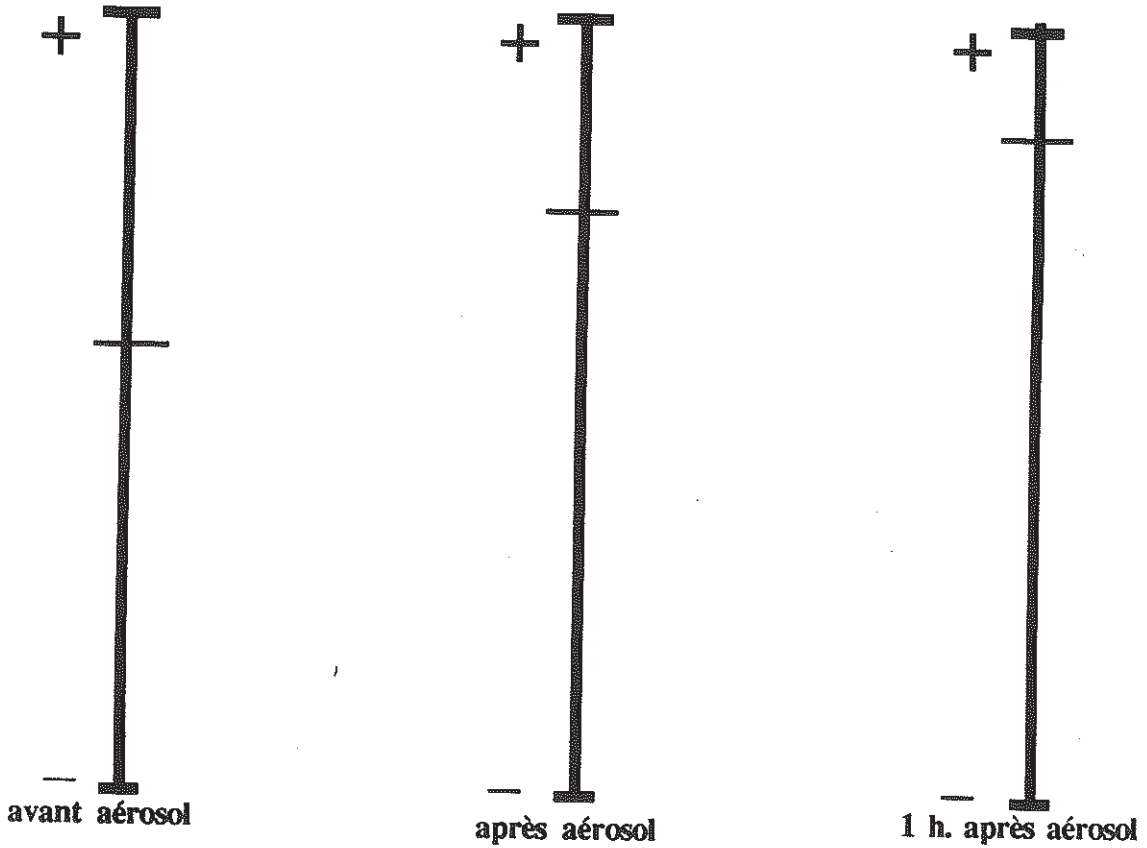
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

— POUXS : 72 battements/minute du début à la fin de l'aérosol
— TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol
— EFFETS SECONDAIRES : néant

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
140	200	170
140	150	140
150	150	190

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°3

Sexe : M
Age : 66 ans

Poids : 71 kg
Taille : 165 cm

DIAGNOSTIC : Fibrose sur sarcoïdose et fumeur - VEMS abaissé de 38%.

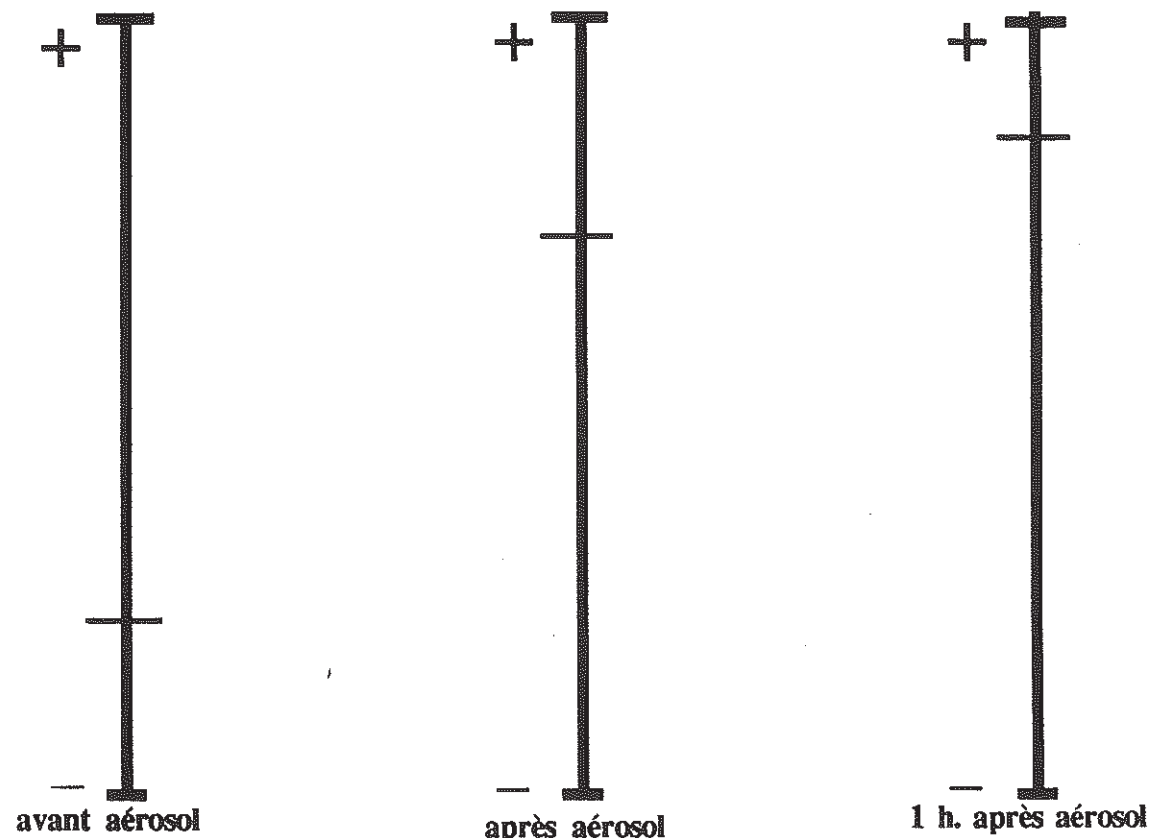
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

— POULS : 76 battements/minute avant aérosol
90 battements/minute à la fin de l'aérosol.
— TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol
— EFFETS SECONDAIRES : nausées au début de l'aérosol (goût amer).

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
350	360	380
420	360	420
400	450	400

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°4

Sexe : M
Age : 50 ans

Poids : 61 kg
Taille : 170 cm

DIAGNOSTIC : BPCO depuis 1985 au décours d'une infection pulmonaire éthylobactérienne, épileptique (le VEMS ne s'améliore pas significativement après aérosol de Ventoline® : +8%).

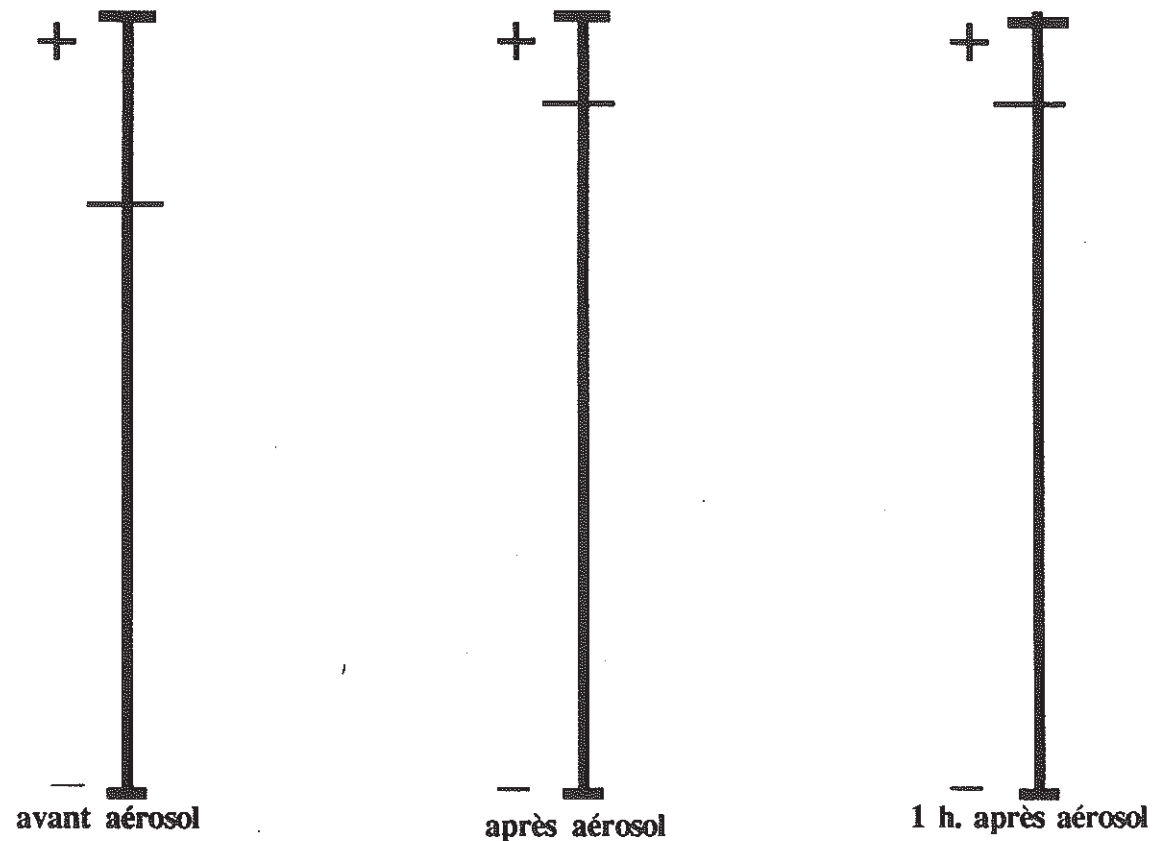
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

- **POULS :** 80 battements/minute du début à la fin de l'aérosol
- **TENSION ARTERIELLE :** stable, du début à la fin de l'aérosol
- **EFFETS SECONDAIRES :** néant

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
240	280	240
250	320	280
260	300	270

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°5

Sexe : F
Age : 28 ans

Poids : 56 kg
Taille : 165 cm

DIAGNOSTIC : Asthme ancien (crise d'asthme).

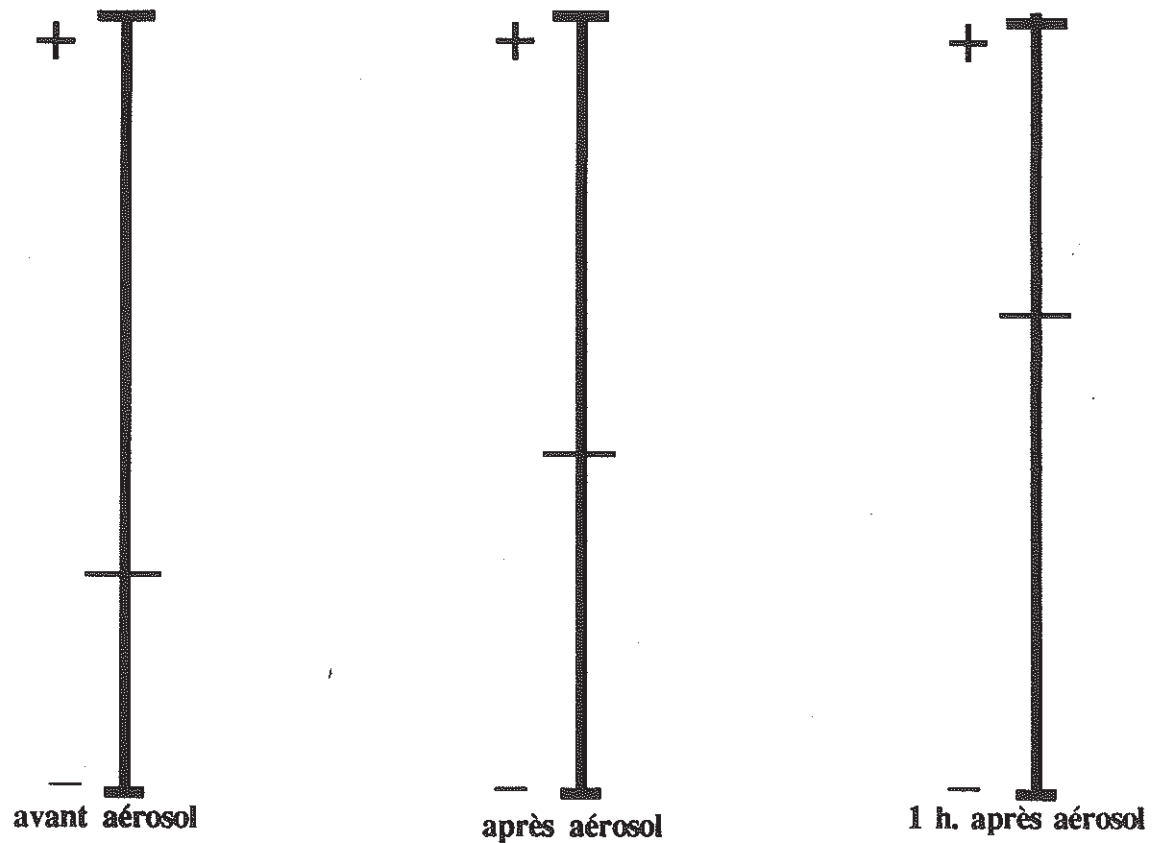
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

- POULS : 80 battements/minute au début de l'aérosol, 108 à la fin.
- TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol
- EFFETS SECONDAIRES : Toux au début du passage de l'aérosol

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
270	340	270
240	370	300
300	350	240

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°6

Sexe : M
Age : 28 ans

Poids : 68 kg
Taille : 180 cm

DIAGNOSTIC : Crise d'asthme.

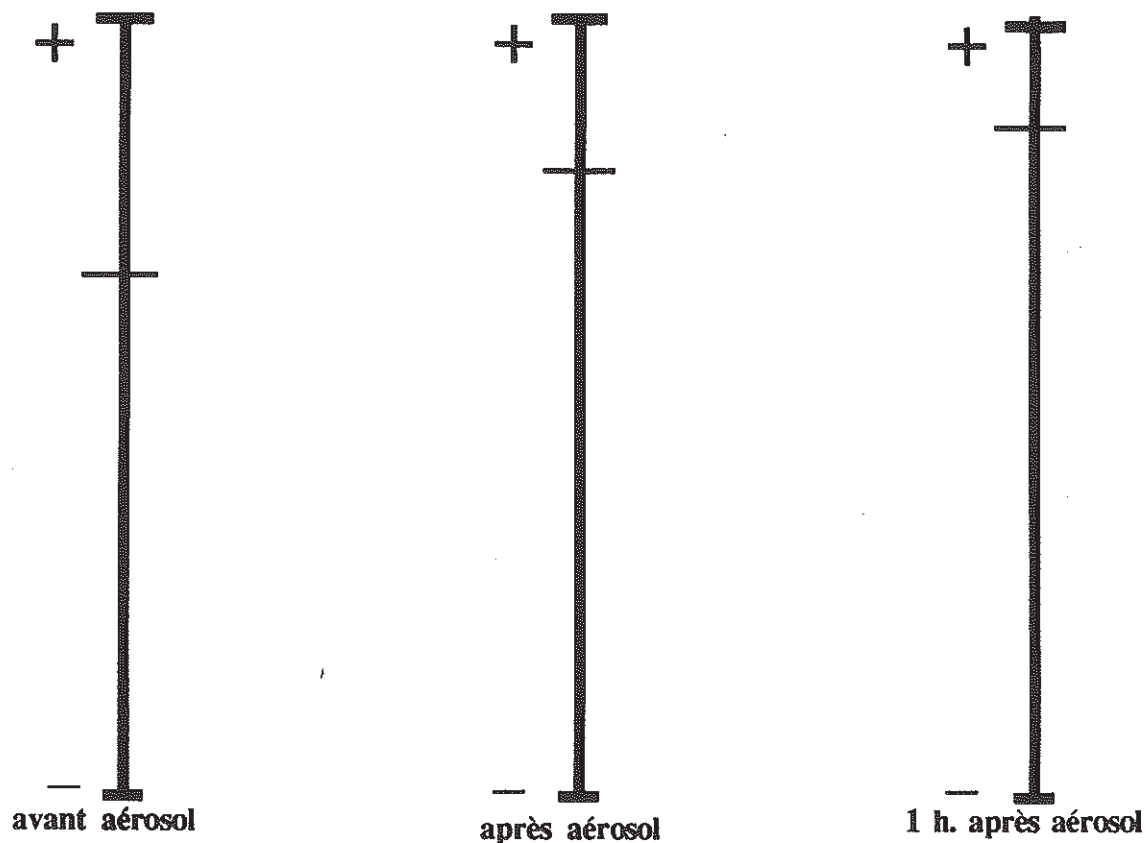
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

- POULS : 76 battements/minute au début de l'aérosol, 90 à la fin.
- TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol
- EFFETS SECONDAIRES : Toux au début du passage de l'aérosol

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
210	210	220
260	330	220
230	280	250

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°7

Sexe : F
Age : 66 ans

Poids : 59 kg
Taille : 160 cm

DIAGNOSTIC : BPCO depuis une pneumopathie à l'âge de 8 ans.

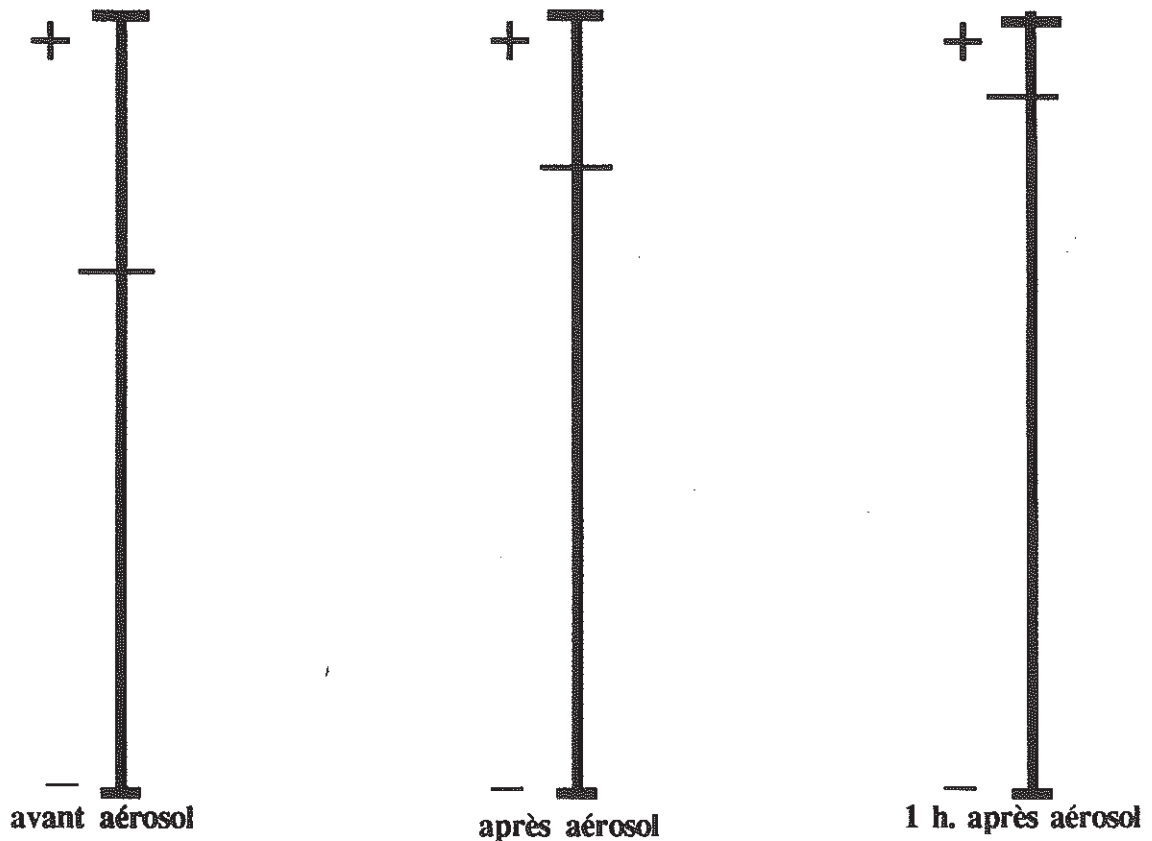
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

- POULS : 76 battements/minute du début à la fin.
- TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol.
- EFFETS SECONDAIRES : nausées au début de l'aérosol (goût amer) - Toux.

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
180	220	230
220	230	220
200	220	210

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

OBSERVATION n°8

Sexe : M
Age : 66 ans

Poids : 71 kg
Taille : 165 cm

DIAGNOSTIC : Fibrose sur sarcoïdose (VEMS amélioré de 8% après aérosol de Ventoline®).

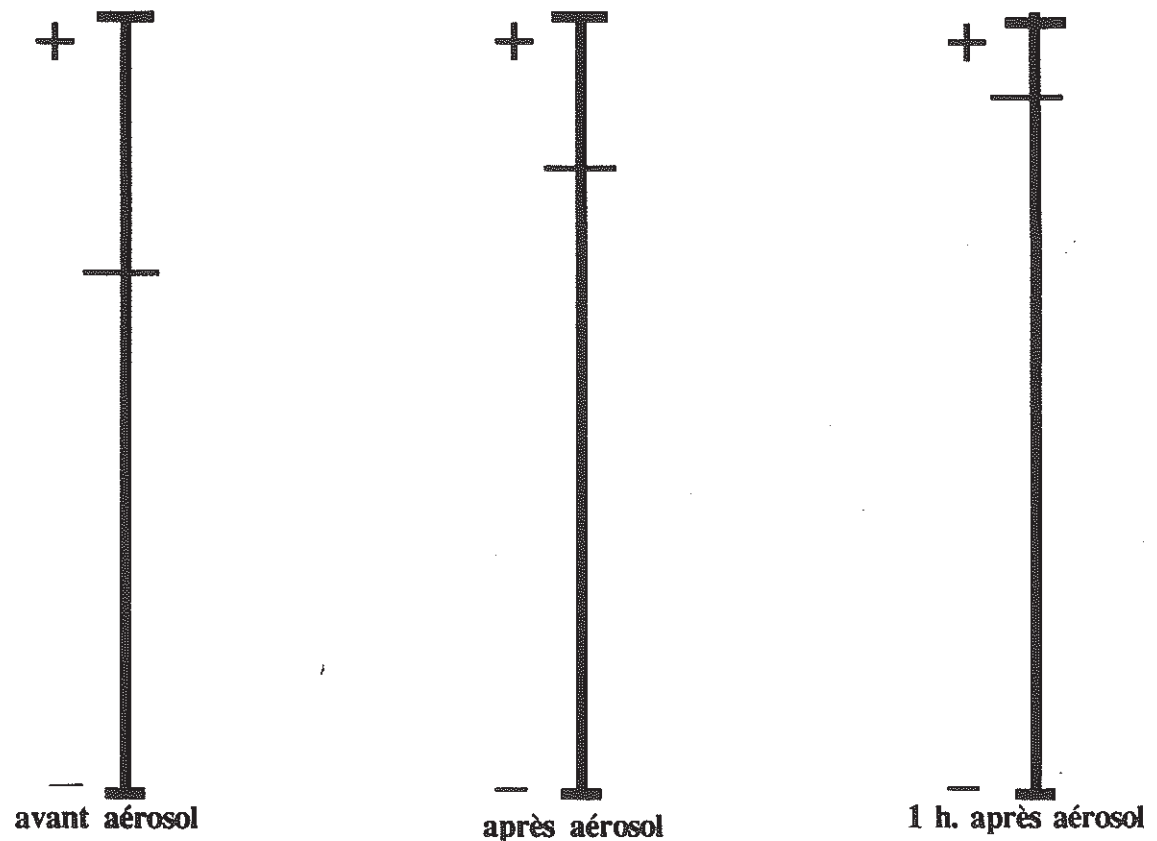
DOSE UTILISEE : 2 mg/kg de théophylline, soit une dose effective de 1,2 mg/kg.

TOLERANCE

— POULS : 80 battements/minute du début à la fin.
— TENSION ARTERIELLE : stable, du début à la fin de l'aérosol.
— EFFETS SECONDAIRES : néant.

EFFICACITE

— ECHELLE



— DEP (l/mn)

AVANT AEROSOL	APRES AEROSOL	1 H. APRES AEROSOL
400	430	460
350	470	450
350	460	450

— CINETIQUE :

taux sériques inférieurs au seuil de détection de la méthode analytique.

1°) L'observation du tableau 16 permet de voir que les sibilants ont diminué de façon modérée après administration de théophylline dans 6 cas. Ils n'ont pas été modifiés dans 2 cas.

2°) Sur le plan de la dyspnée, l'étude des échelles avant et après aérosol de théophylline objective 2 améliorations franches et 6 améliorations modérées.

3°) Il n'a pas été trouvé de différence significative entre les moyennes des fréquences cardiaques avant et après théophylline.

En revanche, pour le DEP, une différence très hautement significative apparaît ($p < 0,001$). Cette différence n'existe plus cependant une heure après l'administration (Tableau 17).

4°) La comparaison des moyennes des fréquences cardiaques et des moyennes des DEP obtenues au jour théophylline et au jour placebo est possible puisque leurs variations sont non significatives à l'état de base (Tableau 18).

Après aérosol soit de théophylline, soit de placebo, la comparaison des moyennes des fréquences cardiaques en valeurs relatives (c'est-à-dire fonction de la valeur de base) reste non significative.

$$\text{VALEUR RELATIVE} = \frac{\text{valeur} \quad \begin{array}{l} \text{théophylline} \\ \text{ou} \\ \text{placebo} \end{array} \quad - \text{valeur base}}{\text{valeur base}}$$

En revanche, la comparaison des moyennes en valeurs relatives des DEP après administration de théophylline et après placebo, montre une différence très significative ($p < 0,01$). Mais cette différence n'existe plus une heure après (Tableaux 18, 19, 20, 21 et Figure 10).

N°	SEXE	AGE	SIBILANTS	
			BASE	THEOPHYLLINE
1	M	85	++++	+++
2	M	78	+++	++
3	M	66	+++	++
4	M	50	+++	++
5	F	28	+++	+++
6	M	28	++	++
7	F	66	++	+
8	M	66	++	+

TABLEAU 16 : Evaluation des sibilants.

	BASE	IMMEDIATEMENT APRES	1 HEURE APRES
FC Battements/minute	77,50 + ou - 2,9	85,75 + ou - 11,3 NS*	NS*
DEP l/mn	278,75 + ou - 92,8	326,25 + ou - 100,4 p<0,001*	291,25 + ou - 99,4 NS*

* : La comparaison statistique est effectuée par rapport à la valeur de base par le test de t pour séries appariées.

TABLEAU 17 : Groupe théophylline : analyse statistique des FC et des DEP à l'état de base et après aérosol (analyse globale).

	JOUR THEOPHYLLINE	JOUR PLACEBO		
	Moyenne + ou - σ	Moyenne + ou - σ	t pairé	ddl
FC de base battements / minute	77,50 + ou - 2,9	76,37 + ou - 3,8	2,18	7
DEP base l / mn	278,75 + ou - 92,8	282,50 + ou - 91,9	0,6	7
				NS
				NS

TABLEAU 18 : Analyse statistique des FC et des DEP au jour théophylline et au jour placebo (analyse globale).

% par rapport à la valeur de base	JOUR THEOPHYLLINE	JOUR PLACEBO	JOUR		
	Moyenne + ou - σ	Moyenne + ou - σ	t	ddl	
FC	+ 10,50 + ou - 27,84	+ 5 + ou - 7,84	1,44	7	NS
DEP immédiatement après	+ 17,87 + ou - 9,75	+ 2,37 + ou - 3,64	3,83	7	p<0,001
DEP 1 heure après	+ 5,12 + ou - 10,38	- 0,75 + ou - 4,20	1,57	7	NS

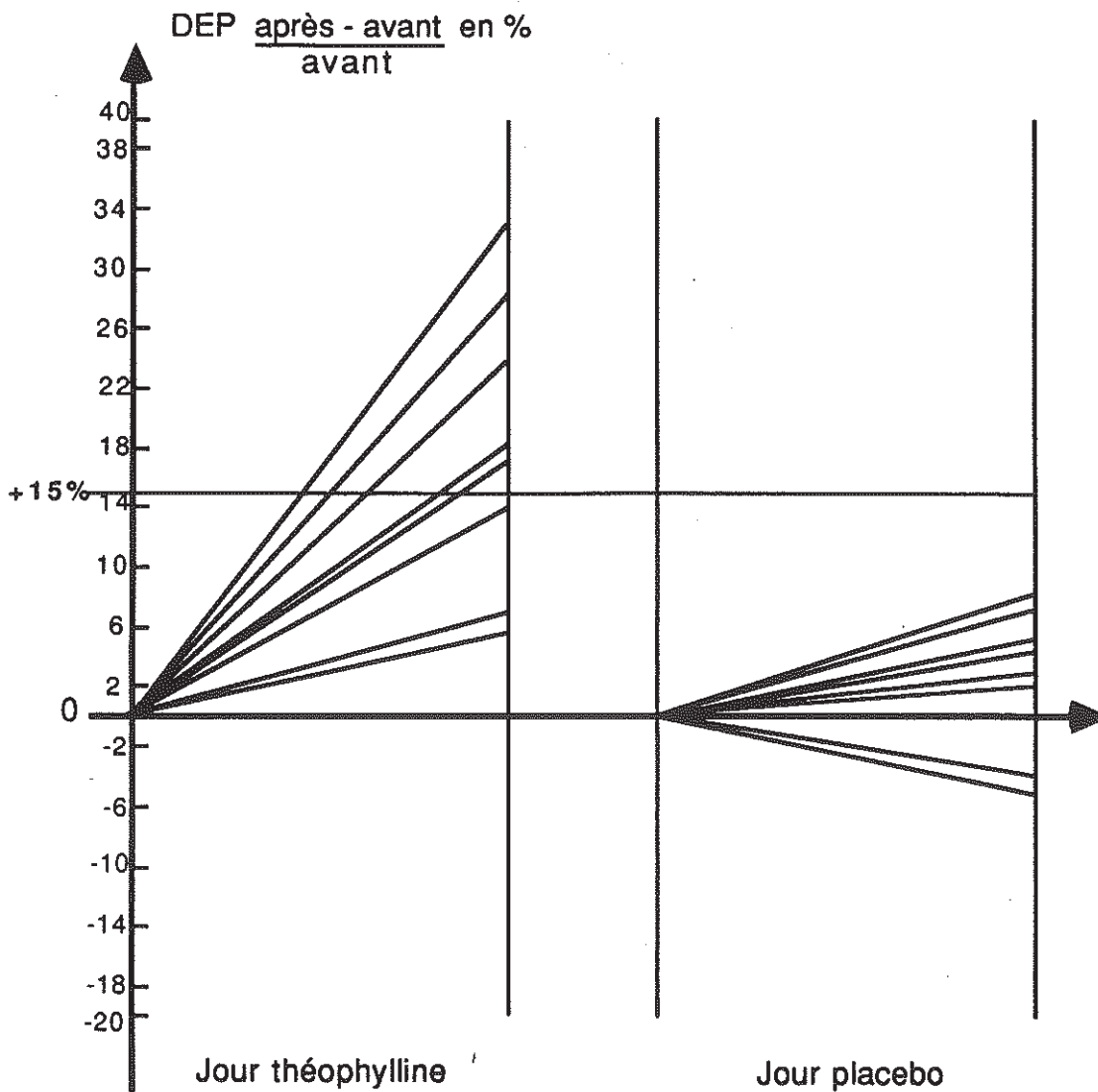
TABLEAU 19 : Analyse statistique des FC et des DEP au jour théophylline et au jour placebo - pourcentages par rapport à la valeur de base - (analyse globale).

N°	THEOPHYLLINE			PLACEBO		
	FC base batttements / minute	FC théophylline	$\frac{FC\ th - FC\ base}{FC\ base} \%$	FC base	FC placebo	$\frac{FC\ pl - FC\ base}{FC\ base} \%$
1	80	90	+ 12,5%	80	80	0%
2	72	72	0%	70	70	0%
3	76	90	+ 18%	74	80	+ 8%
4	80	80	0%	78	78	0%
5	80	108	+ 35%	82	100	+ 22%
6	76	90	+ 18%	74	81	+ 9%
7	76	76	0%	75	75	0%
8	80	80	0%	78	79	+ 1%

**TABLEAU 20 : Résultats des FC en valeurs relatives
après - avant, sous théophylline et sous placebo.
avant**

	N	DEP base l / mn	DEP après l / mn	DEP 1h après l / mn	après - base base %	1h après - base base %
THEOPHYLLINE	1	210	240	200	+ 14%	- 4%
	2	150	200	190	+ 33%	+ 26%
	3	420	450	420	+ 7%	0%
	4	270	320	280	+ 19%	+ 4%
	5	300	370	300	+ 23%	0%
	6	260	330	250	+ 27%	- 4%
	7	220	230	230	+ 5%	+ 4%
	8	400	470	460	+ 18%	+ 15%
PLACEBO	1	230	220	210	+ 4%	- 9%
	2	160	170	160	+ 6%	0%
	3	400	410	420	+ 2%	+ 5%
	4	290	310	300	+ 7%	+ 3%
	5	310	320	300	- 3%	- 3%
	6	250	260	250	- 4%	0%
	7	200	210	200	+ 5%	0%
	8	420	430	410	+ 2%	- 2%

**TABLEAU 21 : Résultats des DEP en valeurs relatives
après - avant, sous théophylline et sous placebo.
avant**



A partir de 15%, l'amélioration du DEP est considérée comme significative.

Figure 10 : Effets de la théophylline aérosol ou du placebo sur le bronchospasme (analyse individuelle)

- placebo : non significatif
- théophylline :
 - 5 cas significatifs
 - 3 cas non significatifs

AU TOTAL

Après administration d'aérosol de théophylline à 2 mg/kg, on note :

- Théophyllinémie non mesurable
- Absence de métabolite sérique
- Dyspnée diminuée et sibilants moins diffus
- Fréquence cardiaque stable (pas de passage plasmatique ?)
- DEP augmenté (diminution de l'obstruction par action locale ?)
- Augmentation du DEP significativement supérieure à celle du placebo.

4ème PARTIE

DISCUSSION

— Si l'efficacité de la théophylline administrée par voie orale ou par voie intraveineuse n'est plus à démontrer (chapitres 3.2.2., 3.2.4.) sur le plan de la bronchodilatation, en revanche son action, lorsqu'on l'administre sous forme d'aérosol, reste controversée comme cela a été signalé dans le chapitre 3.2.6.

— Pour cette raison, nous avons tenté d'évaluer les effets d'un aérosol de théophylline (2 mg/kg) sur l'intensité de la dyspnée et sur le trouble obstructif dans un groupe de malades présentant un spasme réversible sous β_2 stimulants (asthme ou BPCO).

En effet, du fait de la faible marge de sécurité de la théophylline (théophyllinémie efficace = 10 à 15 mg.l⁻¹, théophyllinémie toxique = 20 mg.l⁻¹) et des larges variations intra et inter-individuelles de son élimination (clairance corporelle totale : 10 à 120 ml.kg⁻¹.h⁻¹) (12) l'aérosolthérapie, qui engendrerait un passage moins important dans le sang, représente une alternative en espérant une toxicité moindre par rapport aux formes galéniques existantes.

— Cette étude tente donc de résoudre trois problèmes quant à l'administration de la théophylline par voie aérosol :

- la faisabilité
- la tolérance
- l'efficacité.

I — FAISABILITE

Des études similaires ont été décrites dans la littérature.

- BOHADANA (4) rapporte une efficacité modeste de l'aérosol d'aminophylline qui, bien qu'inférieure à celle du Salbutamol, reste significativement supérieure à un placebo.

Dans ces études, les taux plasmatiques étaient toujours en dessous du seuil thérapeutique mais les doses administrées étaient en moyenne proches de 60 mg.

Sachant que 1,27 g d'aminophylline correspondent à 1 g de théophylline, la dose de théophylline administrée est en fait de

$$\frac{60 \times 1.000}{1.270} \quad \text{soit } 47,25 \text{ mg de théophylline}$$

— Dans une expérience rapportée par l'équipe BLAIVE-BUGNAS (4) qui utilise une dose de théophylline plus élevée (1 ampoule, soit 240 mg), administrée à l'aide d'un générateur d'aérosol ultrasonique assurant une bonne pénétration distale (PULMOSONIC), l'efficacité clinique est obtenue sur le bronchospasme, accompagnée d'une amélioration subjective, avec ou sans augmentation significative des débits de pointe et régression des sibilants.

Certains sujets se comportent comme des "répondeurs" à cette voie d'administration et d'autres non.

Ceci pourrait expliquer en partie l'absence de résultats positifs enregistrée dans certaines séries.

Les dosages plasmatiques réalisés immédiatement avant l'aérosol et à la fin de ce dernier (15 minutes) n'enregistrent qu'une faible augmentation des taux plasmatiques, voisins de 1 mg/l.

— D'après une expérience menée par l'équipe M.J. CUSHLEY et ST HOLGATE (10), après administration d'un aérosol dosé à 10 mg/ml de théophylline, on obtient une augmentation de la conductance des voies aériennes de 35% en comparaison à une solution saline utilisée comme placebo. La dose totale administrée dans ce cas ne serait que de 6 mg.

— COLTROMANES et Coll (8) ont mené un essai contrôlé randomisé en double aveugle. Au total, après administration d'une dose de 4 mg/kg de théophylline en aérosol, à raison de deux prises par jour, les résultats obtenus étaient insuffisants pour démontrer effectivement l'effet broncho-dilatateur.

— Une pré-étude réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges avec deux sujets a montré qu'après administration d'une dose de théophylline (Théophylline Bruneau®, ampoule injectable à 240 mg/4 ml), proche de 0,35 mg/kg, on obtenait une amélioration clinique subjective sur le bronchospasme et un passage sérique faible.

L'ensemble de ces données montrait donc que l'utilisation de la théophylline en aérosol était possible sans danger, même avec des doses administrées importantes.

Il persistait cependant des discordances portant sur les résultats concernant l'efficacité et la tolérance générale, et ce, quelle que soit la dose. Des passages sériques retrouvés après inhalation de 0,35 mg/kg de théophylline dans notre pré-étude nous faisant craindre un passage systémique plus important, nous avons décidé de retenir seulement une dose de 2 mg/kg (bien supporté par ailleurs dans la littérature).

Ce qui nous amène à une dose effectivement inhalée de 1,2 mg/kg, compte-tenu de ce qui reste dans l'aérosol après la séance.

II — TOLERANCE

Sachant que théoriquement pour la théophylline administrée par voie orale (21 - 22 - 34 - 38),

- la zone thérapeutique se situe entre 10 et 15 mg/l,
- la bronchodilatation commence à 7 mg/l,
- la tachycardie apparaît entre 18 et 20 mg/l,
- les vomissements apparaissent à partir de 25 mg/l,
- et les troubles neurologiques apparaissent à partir de 30 mg/l,

dans notre étude, la dose effective administrée étant de 1,2 mg/l, les taux sériques obtenus étant très faibles, nous étions très éloignés des doses citées ci-dessus.

L'augmentation de la fréquence cardiaque est restée non significative (Tableau 20B).

La tension artérielle est restée stable.

Des nausées sont apparues, chez deux malades, au début du passage de l'aérosol. Ceci était dû au goût amer de la théophylline.

La théophylline a déclenché une toux chez trois malades durant les premières minutes de l'aérosol.

Dans les résultats de l'expérience menée par CUSHLEY-HOLGATE, les mêmes inconvénients sont signalés : d'une part le mauvais goût de la théophylline, d'autre part la toux déclenchée par l'aérosol durant les premières minutes.

Hormis ces deux inconvénients mineurs, la tolérance de la théophylline a donc été excellente. Aucun effet secondaire, aucune toxicité ne sont apparus aux doses de 1,2 mg/kg.

III — EFFICACITE

Au cours de cette étude, nous avons observé une diminution significative de l'obstruction bronchique, avec réduction de la dyspnée dans la majorité des cas.

La fréquence cardiaque étant restée stable et les taux plasmatiques de théophylline restant en dessous du seuil de détection, ceci laisse à penser qu'il n'y a pas eu de passage systémique ; ce qui pourrait s'expliquer par le fait que, compte-tenu de la dose inhalée (1,2 mg/kg) et

des pertes qui font que la dose retenue au niveau des voies aériennes est évaluée en général à 10%, le passage sanguin soit très faible.

L'équipe de BLAIVE (4) s'est heurtée au même problème d'interprétation, avec une dose de 240 mg et un aérosol ultrasonique ; des effets bronchodilatateurs sont obtenus mais les taux plasmatiques sont faibles, voisins de 1 mg/kg (taux efficace : 10 à 15 mg/l).

L'effet broncho-dilatateur ne peut être mis sur le compte d'un effet systémique. Il faudrait donc employer des doses plus élevées et des systèmes d'aérosol plus perfectionnés pour atteindre la dose considérée comme efficace.

Nous avons tenté de le faire pour quatre malades, à des doses de 5 à 9 mg/kg. Pour ces doses, la fréquence cardiaque a augmenté de façon nette, de 25 à 40% environ, mais la théophyllinémie, bien que proche du seuil de détection, reste indosable.

En fait, au cours de l'aérosolisation, les pertes sont importantes ; seuls des générateurs d'aérosol fonctionnant en "circuit fermé" permettraient un contrôle des doses réellement administrées. Car un aérosol est efficace seulement si (4) :

- la dose administrée est suffisante
- la pénétration distale est satisfaisante
- des récepteurs bronchiques sont présents.

Il semblerait que dans notre étude où une efficacité a été retrouvée (DEP augmenté) mais sans passage systémique (FC stable), ces trois facteurs soient retrouvés.

Bien entendu, le masque du nébuliseur simple (utilisé dans notre expérience) est responsable d'un gaspillage très élevé d'aérosol dans l'environnement et dans les voies aériennes supérieures, ce qui pourrait confirmer les taux plasmatiques très faibles obtenus lors des dosages sanguins.

Sur un autre plan, l'absence de concordance entre les améliorations cliniques et l'augmentation du DEP, illustre la notion que les malades très obstructifs et surtout les asthmatiques ont un indice de dyspnée émoussé car ils ressentent peu l'obstruction bronchique dont ils sont porteurs. De ce fait, la mesure du DEP devient très précieuse pour quantifier le degré d'obstruction (36).

CONCLUSION

- Tolérance : bonne.
- Efficacité : oui, mais courte.
 - Possibilité probable d'augmenter les doses,
 - A évaluer peut-être par des mesures plus fiables du spasme (par résistance bronchique).

CONCLUSION

L'administration de théophylline en aérosol chez des patients spasmés permet d'obtenir une amélioration clinique rapide, subjective et objective, à la dose théorique de 2 mg/kg (dose effective : 1,2 mg/kg) sans effet secondaire systémique indésirable.

Compte-tenu des doses utilisées dans ce travail et du fait qu'il n'a pas été retrouvé de théophylline ou de métabolite à des taux sériques détectables par la méthode analytique employée, il est possible de penser que des doses plus fortes pourraient être utilisées.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **ARNOLD L.A.**
Effect of an antiacid on gastrointestinal absorption of theophylline.
Am. J. Hosp. Pharm., 1979, 36, 1059-1062.
- 2 **BADA H.S. & coll.**
Interconversion of theophylline and caffeine in newborn infants.
J. Pediatr., 1979, 24, 993-995.
- 3 **BLAIVE B., BOURIN M., BUGNAS B., LAPALUS Ph. et RICHE C.**
Les théophyllines : utilisation clinique et aspect pharmacologique.
Coll. Les grands médicaments, Ed. Ellipses, 1981, 59-60.
- 4 **BLAIVE B. et BUGNAS B.**
La théophylline et le praticien. - La théophylline par voie aérosol.
1986, 22.
- 5 **BORY C., BALTASSAT P., PORTHAULT M., BETHENOD M., FREDERICH A. and ARANDA J.**
Metabolism of theophylline in caffeine in premature newborn infant.
J. Pediatr., 1979, 94, 988-993.
- 6 **CATHCART-RAKE W.J., KUNER J.L. and AZARNOFF D.L.**
Metabolic responses to plasma concentrations of theophylline.
Clin. Pharm. and Therapeutics, 1979, 26, 89-95.
- 7 **CHAUMUZEAU J.P.**
La théophylline. Données actuelles.
Edition réservée au laboratoire ARMOUR-MONTAGU.
Ed. Maestria, 1983.
- 8 **COLTROMANES E., GERRITY T.R., GARRARD C.S., HARSHBARGER R.D., YEATES D.B., KENDZIERSKI D.L. and LOURENCO R.V.**
Aerosol penetration and mucociliary transport in the healthy human lung. Effect of low serum theophylline levels.
Chest (D1C) 1985 aug, 88 (2), 194-200.

- 9 **CONRAD K.A. & coll.**
Effect of metoprolol and propranolol on theophylline elimination.
Pharmacol. Ther., 1980, 28, 463-467.
- 10 **CUSHLEY M.J. and HOLTGATE S.T.**
Bronchodilator actions of xanthine derivatives administered by inhalation in asthma.
University of medicine - Southampton general hospital.
Thorax 1985, 40, 176-179.
- 11 **DAVEY P.G.**
Overview of drug interactions with the quinolones.
J. Antimicrob. Chemother, 1988, 22 (suppl.C), 97-107
- 12 **DUPEYRON J.P., GUYON F., DE FENOYL O. et FABIANI P.**
Protocole simplifié pour l'ajustement de la posologie de la théophylline.
Thérapie 1985, 40, 213-215.
- 13 **FABRE**
Thérapeutique médicale. Flammarion, 1978.
- 14 **FREDHOLM B.B.**
Are methylxanthines effects due to antagonism of endogenous adenosine ?
Trends Pharmacol. Sci., 1980, 129-132.
- 15 **GIROUD J.P., MATHE G. et MEYNIEL G.**
Pharmacologie clinique.
Expansion scientifique Ed., Paris, 1978.
- 16 **GRANDORDY B., PUJET J.C. et MARSAC J.**
VEMS et débit de pointe : pour une prise en charge efficace de l'asthme.
- 17 **GUENARD H.**
Pharmacologie et diaphragme. Synthèse pneumologique.
American thoracic society. Coll. scient. Euthérapie.
- 18 **HENDELES L., BIGHLEY L., RICHARDSON R.H., HEPLER C.D. and CARMICHAEL J.**
Frequent toxicity from IV aminophylline infusions in critically ill. patients.
Drug Intelligence and clinical pharmacy, 1977, 11, 12-17.

- 19 HENDELES L., WEINBERGER M. et BIGHLEY L.**
Relationship of product formation to absorption of oral theophylline.
N. Engl. J. Med., 1978, 299, 852-857.
- 20 HORROBIN D.F. & coll.**
Methylxanthine phosphodiesterase inhibitors behave as prostaglandin antagonists in a perfused rat mesenteric artery preparation.
Prostaglandines, 1977, 13, 33-40.
- 21 JACOBS M.H. & coll.**
Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration and toxicity.
JAMA n°18, 1976, 235, 1983-1986.
- 22 JENNE J.W. & coll.**
Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline.
Clin. Pharmacol. Ther n°3, 1972, 13, 349-360.
- 23 JUSKO W.J., GARDNER & coll.**
Factors affecting theophylline clearance.
J. Pharm. Sciences, 1979, 68, III, 1358-1366.
- 24 KAPLAN M.D.**
Seizures in asthmatic children with normal theophylline blood levels.
J. Allergy and Clinical Immunology, 1979, 63, 157.
- 25 LANDAU R.A. & coll.**
Effect of phenobarbital on theophylline disposition.
J. Allergy Clin. Immunol, 1978, 62, 27-29.
- 26 LANZA M. et HUAULT G.**
Intoxication chez l'enfant. 2) Intoxication à la théophylline.
Rev. Prat., 1975, 25, 294-296.
- 27 LEROY O et MOUTON Y.**
Les fluoroquinolones - Interactions médicamenteuses
Laboratoires Diamant, 1990, 91.
- 28 MAGNUSSEN J.**
The effects of intra-arterial administered aminophylline on cerebral hemodynamics in man.
Acta Neurologica Scandinavica, 1977, 55, 131-136.

- 29 MANGIONE A. & coll.**
Pharmacokinetics of theophylline in liver disease.
N. Engl. Med., 1977, 297, 1123-1124.
- 30 MARQUARDT D.L. & coll.**
Potentialisation of mast cell mediator release by adenosine.
Am. J. Physiol., 1972, 222, 1361-1365.
- 31 MITENKO P.A.**
Pharmacokinetics of intravenous theophylline.
Clin. Pharmacol. and Therap., 1973, 14, 509-513.
- 32 MONK J.P., CAMPOLI-RICHARDS D.N.**
Ofloxacin : A review of its antibacterial activity,
pharmacokinetic properties and therapeutic use.
Drugs, 1987, 33, 346-391.
- 33 NEWMAN S.P. and CLARKE S.W.**
Therapeutic aerosols - 1) Physical and practical
considerations.
Thorax, 1983, 38, 881-886. In Revue Générale :
Aérosolthérapie dans l'asthme - MON F., VLASTOS F.D.,
SANSONETTI M., PRETET S. et MARSAC J.
- 34 NICHOLSON D.P. and CHICK T.W.**
Pre-evaluation of parenteral aminophylline.
Am. Rev. Respir. Dis., 1973, 108, 241-247.
- 35 OGILVIE R.I.**
Clinical pharmacokinetics of theophylline.
Clin. Pharmacol., 1978, 3, 267-293.
- 36 ORCHEK J.**
Le débit expiratoire de pointe : une mesure aussi essentielle
dans l'asthme que celle de la glycémie dans le diabète.
INSERM U.174 et Hôpital Salvator (Marseille).
Panorama du Médecin - Pneumologie, 1986.
- 37 PIAFSKY K.M. & coll.**
Theophylline disposition in patients with hepatic cirrhosis.
New England Journal of Medicine (N.E.J.M.), 1977, 296, 1495-
1497.
- 38 PIAFSKY K.M. and OGILVIE R.I.**
Dosage of theophylline in bronchial asthma.
N. Engl. J. Med. (june 5), 1978, 1218-1222.

- 3 9 PRIGNOT J., VANDENPLAS F. et VAN KERKOVEN T.**
Réhabilitation de la théophylline dans le traitement des bronchopneumopathies obstructives.
Louvain Med., 1979, 98, 667-678.
- 4 0 QUEVAUVILLIER A.**
Pharmacodynamie de la théophylline et ses dérivés.
Actual. Pharm., 1955, 8, 107-152.
- 4 1 RENTON K.W. & coll.**
Decreased elimination of theophylline after influenzae vaccination.
Can. Med. J., 1980, 123, 288-290.
- 4 2 RODRIGUEZ F., ROUFFIAC R.**
La théophylline.
Les actualités pharmaceutiques, 1983, 197, 19-29.
- 4 3 RUFIN P. et DESSANGES J.F.**
Compte-rendu de la commission de recherche sur les tests de provocation bronchique et nasale.
Paris, 23ème réunion : 9 mars 1990 - le débit de pointe : appareils et utilisation - le débitmètre de pointe : 3 différents peak-flow ou débitmètres de pointe.
- 4 4 SCHULTZ G.**
Possible interrelations between calcium and cyclic nucleolides in smooth muscle.
in : Asthma, Physiology - Immunopharmacology and treatment, 2nd International Symposium.
N.Y. Academic Press, 1977, 77-91.
- 4 5 SEGAL M.S., LEVINSON I., BRESNICK E. and BEAKEY J.F.**
Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchospasm.
J. Clin. Invest., 1949, 28.
- 4 6 STOLLET J.C.**
L'AMPc intervient-il dans l'effet bronchodilatateur de la théophylline ?
Bull. Europ. Physio. Path. Resp., 1980, 16, 5-12.

- 4 7 SWIFT D.L.**
Generation and respiratory deposition of therapeutic aerosols.
Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122, 71-77.
In Revue générale : Aérosolthérapie dans l'asthme - MON F., VLASTOS F.D., SANSONETTI M., PRETET S. et MARSAC J.
Masson, Paris, Rev. Mal Resp., 1989, 6, 189-200.
- 4 8 TECULESCU D.B., HANNHART B., MALVESTIO P., BAHLAOUI A et SADOUL P.**
Mémoire-vérification des performances de deux débitmètres de pointe miniatures.
Masson, Paris, Rev. Mal. Resp., 1987, 4, 121-125.
- 4 9 UZZAN D. & coll.**
Interaction médicamenteuse de la cimétidine et de la théophylline.
Nouvelle Presse Médicale, 1982, 11, 1950.
- 5 0 WEINBERGER M., HENDELES L. et AHRENS R.**
Pharmacologie clinique des médicaments utilisés contre l'asthme.
Symposium on progress in drug therapy for children, 1979.
- 5 1 WEINBERGER M., HUDGEL D., SPECTOR S. and CHIDSEY C.**
Inhibition of theophylline clearance by troleandomycine.
J. Allergy Clin. Immunol., 1977, 59, 228-231.
- 5 2 WIJNANDS M.J.A., VREE T.B., VAN HER WAARDEN C.L.A.**
The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1986, 22, 677-683.
- 5 3 Dossier hospitalier destiné aux pharmaciens : ARMOPHYLLINE.**
Laboratoire Armour-Montagu.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	1
1ère partie : RAPPELS THERAPEUTIQUES SUR LA THEOPHYLLINE	
1 - STRUCTURE CHIMIQUE	3
1.1. Théophylline base	3
1.2. Sels et dérivés	4
1.2.1. Principaux sels actuellement utilisés	4
1.2.2. Principaux dérivés substitués utilisés	5
2 - MECANISME DE LA THEOPHYLLINE DANS L'ASTHME	6
2.1. Rappel sur le bronchospasme	6
2.2. Mécanisme d'action	7
2.2.1. Implication du système AMPc	7
2.2.2. Antagonisme vis-à-vis des effets de l'adénosine	9
2.2.3. Action sur les mouvements calciques	10
2.2.4. Intervention sur le système GMPc	10
2.2.5. Blocage des prostaglandines	10
2.2.6. Potentialisation des sites β adrénergiques	10
2.2.7. Inhibition de la phosphatase alcaline	10
3 - PHARMACOCINETIQUE	11
3.1. Introduction	11
3.2. Absorption	11
3.2.1. Généralités	11
3.2.2. La voie orale	12
3.2.3. La voie rectale	13
3.2.4. La voie intraveineuse	14
3.2.5. La voie intramusculaire	14
3.2.6. La voie pulmonaire : les aérosols	14
3.3. Distribution	15
3.3.1. Liaison aux protéines plasmatiques	15
3.3.2. Diffusion	15
3.3.3. Volume de distribution (Vd)	15
3.3.4. Modèle compartimental	17
3.4. Métabolisme	18
3.5. Elimination - Clairance - Demi-vie	21
4 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	23
4.1. Action au niveau pulmonaire	23
4.1.1. Action broncho-dilatatrice	23
4.1.2. Action antiallergique	23
4.1.3. Action ciliaire	23
4.2. Effets cardiaques	23
4.3. Effets vasculaires	24
4.4. Effets sur les centres respiratoires	24
4.5. Effets rénaux	24
4.6. Effets sur le système nerveux central (SNC)	24
4.7. Effets gastroduodénaux	25
4.8. Effets métaboliques	25

4.9. Effets sur le muscle strié	25
4.10. Effets sur l'utérus	25
5 - VOIES D'ADMINISTRATION ET FORMES GALENIQUES UTILISEES	
5.1. La voie orale	25
5.1.1. Préparations liquides à résorption ultra-rapide	25
5.1.2. Préparations solides à résorption rapide	25
5.1.3. Préparations solides à résorption semi-retardée	26
5.1.4. Préparations solides à double délitement, rapide et lent	26
5.1.5. Préparations à libération continue programmée	26
5.2. La voie parentérale	26
5.2.1. La voie intraveineuse	27
5.2.2. La voie intramusculaire	27
5.3. La voie rectale	27
Conclusion	27
	28
6 - INTERACTIONS : ETUDE DES FACTEURS DE MODIFICATION DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES	29
6.1. Médicaments associés	
6.1.1. Barbituriques : Phénobarbital	29
6.1.2. Antibiotiques : Macrolides	29
6.1.3. Cimétidine : Tagamet®	29
6.1.4. Allopurinol : Zyloric®	30
6.1.5. β_2 stimulants	30
6.1.6. Propanolol : Avlocardyl®	30
6.1.7. Phénytoïne	30
6.1.8. Autres interférences médicamenteuses	31
Conclusion	31
6.2. Pathologies associées	31
6.2.1. Insuffisance hépatique	36
6.2.2. Pathologie cardiaque	36
6.2.3. Pathologie rénale	36
6.2.4. Pathologie respiratoire	36
6.3. Autres facteurs	36
6.3.1. L'âge	36
6.3.2. Le sexe	36
6.3.3. Le poids	37
6.3.4. Le tabac	37
6.3.5. Le régime alimentaire	37
6.3.6. La grossesse	39
	39
7 - INDICATIONS	
7.1. Théophylline et maladie asthmatique	39
7.2. La théophylline dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives (PBCO)	39
	40
7.3. La théophylline dans les apnées diopathiques du prématuré	40
Conclusion	40
	40
8 - CONTRE-INDICATIONS	
	41

9 - EFFETS INDESIRABLES ET TOXICITE	41
9.1. Effets indésirables	41
9.2. Toxicité aiguë	42
Conclusion	43
10 - DIFFERENTES SPECIALITES CONTENANT DE LA THEOPHYLLINE OU UN DE SES DERIVES SANS ASSOCIATION	44
2ème partie : ETUDE EXPERIMENTALE	
1 - LES PATIENTS	48
1.1. Les critères d'inclusion	48
1.2. Les critères d'exclusion	48
2 - LE MATERIEL	48
2.1. Le nébuliseur	48
2.2. Le matériel d'EFR : peak-flow : mesure du DEP	50
3 - LA METHODE	55
3ème partie : RESULTATS	59
4ème partie : DISCUSSION	69
1 - FAISABILITE	69
2 - TOLERANCE	71
3 - EFFICACITE	71
Conclusion	73
CONCLUSION GENERALE	74
Bibliographie	75
Table des matières	80

BON A IMPRIMER N° 5

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

AIT KACI Dalila

La théophylline par voie aérosol.

Thèse Pharmacie : Limoges, 1991.

RESUME

La théophylline est utilisée depuis très longtemps par voie orale comme médicament bronchodilatateur mais des effets secondaires indésirables existent. L'emploi par voie aérosol semble diminuer ces effets, cependant l'efficacité de ce procédé reste controversée.

Le but de ce travail a été de tester, chez huit malades porteurs d'une obstruction avec composante bronchospastique, un aérosol de théophylline à la dose de 2 mg/kg (dose efficace 1,2 mg/kg).

Le DEP augmente très significativement après administration de l'aérosol. Les taux sériques de théophylline restent en dessous du seuil de détection de la méthode analytique.

En raison de ces résultats et compte tenu des doses utilisées, il est possible de penser que des doses plus fortes pourraient être prescrites.

MOTS CLES

- THEOPHYLLINE
- AEROSOL
- BRONCHODILATATION

JURY

- Monsieur **BUXERAUD**, Professeur
- Mademoiselle **ANTONINI**, Praticien hospitalier
- Monsieur le Docteur **EICHLER**
- Monsieur **LACHATRE**, Maître de Conférences

Adresse de l'auteur :

AIT KACI Dalila
10, rue Jean Charcot
87000 - LIMOGES