

La place des dérivés de l'acide isonicotinique dans la lutte contre la tuberculose

Autor(en): [s.n.]

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **La Croix-Rouge suisse**

Band (Jahr): **61 (1952)**

Heft 5

PDF erstellt am: **09.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-555927>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

La place des dérivés de l'acide isonicotinique dans la lutte contre la tuberculose

Par «Paracelse»

Quatre mois se sont écoulés depuis l'introduction d'un dérivé de l'acide nicotinique, le Rimifon, dans le traitement de la tuberculose. Toujours bien renseignés, les rédacteurs de tels quotidiens avaient révélé au monde étonné que cette terrible maladie était désormais vaincue: elle n'aurait bientôt plus pour nous qu'un intérêt historique analogue à celui du Feu de Saint-Antoine ou de la peste noire! Avec le sérieux le plus absolu, le *New York Times*, conscient de ses responsabilités en cette heure solennelle, se demandait comment les autorités allaient utiliser les innombrables sanatoriums, destinés à se vider en masse dans les mois à venir... Puis, comme le thème de la tuberculose ne pouvait maintenir indéfiniment le tirage, on parla d'autre chose!

Pendant ces quatre mois, les médecins, naturellement moins bien renseignés que les journalistes, se sont mis à l'œuvre. Des milliers de malades ont été soumis à des cures régulières de ce nouveau médicament et contrôlés avec soin; leur évolution a été comparée avec ce qu'elle était avant l'introduction de cette nouvelle thérapeutique. Et, bien que quatre mois représentent un délai très insuffisant pour étudier une maladie essentiellement chronique, il est possible de se faire aujourd'hui une idée plus claire des possibilités qui nous sont offertes par cette récente invention.

Débuts de la lutte antituberculeuse

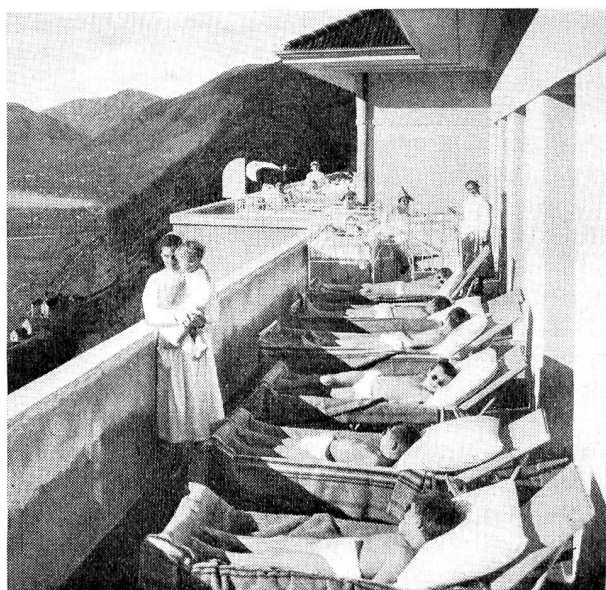
Mais on ne saurait envisager ce problème sans rappeler tout d'abord l'histoire des traitements antituberculeux. Pendant de très longues années, nous sommes demeurés, en fait, totalement incapables d'attaquer directement le germe de la tuberculose. Celui-ci, protégé par une épaisse carapace graisseuse, demeure à l'abri de tous les désinfectants. Ainsi, tandis que la médecine interne disposait des merveilleux antibiotiques capables, telle la pénicilline, de juguler quantité d'affections en peu de jours, la phthisiologie devait se borner à utiliser les longues cures de repos poursuivies pendant des mois, voire des années, le soleil et les toniques généraux.

Streptomycine et P. A. S.

La découverte de la streptomycine marqua un tournant capital dans le traitement de la

tuberculose. Avec ce médicament, en effet, on tenait pour la première fois une arme efficace contre le bacille de Koch. Extraite en 1944 par l'Américain Waksman d'une humble moisissure — le *Streptomyces griseus* — la streptomycine a sauvé des milliers de vies. C'est dans les formes foudroyantes de l'affection tuberculeuse qu'elle agit avec le plus de succès. Son utilité est tout particulièrement évidente en cas de méningite tuberculeuse, de granulie (maladie caractérisée par l'écllosion de myriades de minuscules abcès tuberculeux disséminés dans les poumons ou l'organisme tout entier) et de phthisie galopante, c'est-à-dire dans des affections pratiquement incurables jusqu'alors. D'autre part, la streptomycine a permis au traitement opératoire de la tuberculose d'atteindre son plein essor, en évitant les disséminations si fréquentes à la suite des interventions chirurgicales.

Mais l'emploi de cet antibiotique connaît hélas des limites: d'une part, les lésions anciennes, enfermées dans une gangue scléreuse, ne possèdent pratiquement pas de communication avec l'ensemble de la circulation sanguine et demeurent à l'abri du médicament. D'autre part, et surtout, les bacilles tuberculeux ne tardent pas à acquérir une résistance à la streptomycine, laquelle perd alors de son efficacité.



La Croix-Rouge suisse assure l'hospitalisation d'enfants dans des sanatoriums. Ce n'est pas demain encore, hélas, que son intervention deviendra inutile.



Grande étuve pour l'examen des préparations et de leur effet inhibiteur sur des cultures de bacilles tuberculeux.

Grâce à l'acide para-amino-salicylique (P. A. S.), il est possible de réduire sensiblement l'apparition de cette streptomycino-résistance. Le P. A. S., pris par la bouche ou injecté par voie intraveineuse, possède en outre une indéniable action antituberculeuse. C'est une poudre cristalline dont l'emploi a été mis au point par trois savants suédois, Lehmann, Valentin et Sievers. Streptomycine et P. A. S. associés constituent le traitement le plus efficace dont nous disposions jusqu'alors contre les formes chroniques de la tuberculose.

L'apport des chimistes

Outre le P. A. S., des quantités des substances ont été étudiées quant à leur action antituberculeuse. Parmi celles-ci, retenons les sulfones, dont l'action antibacillaire s'est avérée assez modeste, et surtout les thiosemicarbazones. C'est en 1946 que l'Allemand Domagk, le célèbre inventeur des sulfamides, fut amené à constater l'action de toute une série de dérivés des thiosemicarbazones contre le bacille de Koch. Il retint surtout l'aminothiosemicarbazone¹, plus simplement désigné sous le nom de TB 1. Mis en présence de cultures de bacille tuberculeux, ce médicament possède une activité analogue, quoiqu'un peu plus faible, à celle de la streptomycine. Chez le cobaye, il permet d'obtenir rapidement la guérison d'infections tuberculeuses. Mais, assez vite, après une première période d'enthousiasme, on dut se rendre compte que l'action du TB 1 en clinique humaine demeurerait sensiblement inférieure à celle de la streptomycine. En effet, la fréquence des

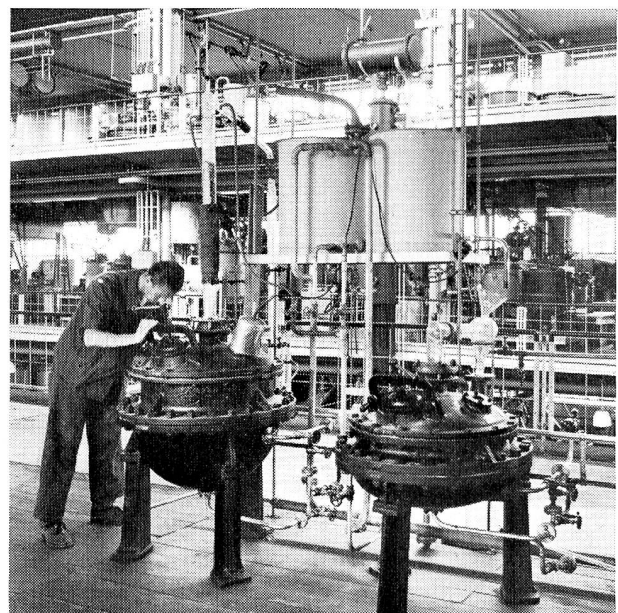
¹ Thiosemicarbazone de la p-acétaminobenzaldéhyde.

troubles gastrointestinaux, les éruptions cutanées et les réactions hépatiques qu'il provoque ne permettent pas de l'employer à des doses suffisantes pour obtenir des succès thérapeutiques complets.

Dans le silence des laboratoires...

Toutefois, la découverte de Domagk devait être à la base de nouveaux progrès. Chimistes et biologistes se mirent dès lors à étudier des centaines et des centaines de substances parentes des thiosemicarbazones, et à en éprouver l'action contre le bacille de Koch, en milieu de culture artificiel et chez l'animal de laboratoire. En cours de route, ils furent conduits à examiner des dérivés de l'hydrazine et aussi de l'acide nicotinique, tel la vitamine PP, parfois désignée sous le nom de la vitamine B₃. Jusqu'alors, cette vitamine était utilisée dans le traitement de la pellagre, une maladie de peau bien connue en Italie, et provoquée précisément par une carence en amide de l'acide nicotinique. Un médecin d'origine russe, le D^r Chorine, avait constaté en 1945 l'influence favorable de la vitamine PP dans certains cas de tuberculose expérimentale, faits qui ont été confirmés par Feist et Studer; mais le traitement de l'homme ne semblait pas tout à fait au point.

Les recherches conduites parallèlement dans les laboratoires d'une grande maison pharmaceutique bâloise, d'une maison allemande et d'une firme américaine devaient démontrer que de nombreux dérivés de l'acide nicotinique possèdent un pouvoir antituberculeux évident. Parmi des centaines de substances testées par Schnitzer et Grunberg, Feist, Studer et Böhni, de l'hydrazine-isonicotinique acide (Rimifon, Néoteben ou Nidrazid) et l'1-isonicotinyl-2-iso-



Coup d'œil sur une halle de fabrication.

propyl-hydrazine (Marsilid) se sont avérés particulièrement efficaces contre la tuberculose de la souris.

Comment travaillent les laboratoires de recherches

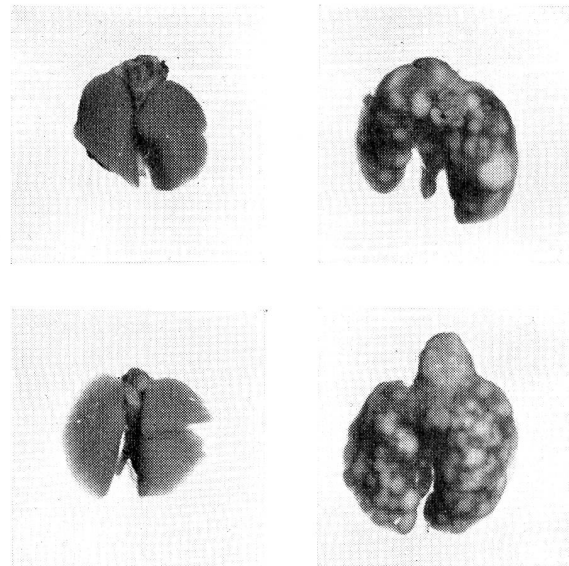
Il n'est pas sans intérêt de s'attarder un instant sur la façon dont sont conduites ces recherches, bien typiques des investigations selon la méthode américaine. En un premier temps, les chimistes synthétisent toutes les substances possibles qui offrent une analogie quelconque avec le produit à étudier, cela sans se soucier de leur éventuelle efficacité thérapeutique. Puis des bactériologues analysent systématiquement l'action antibactérienne de ces nouvelles substances: ils en ajoutent des quantités variables à des cultures de bacille de Koch et déterminent ainsi leur pouvoir antibactérien. Tel produit donne-t-il des résultats intéressants, des expériences sont alors entreprises sur l'animal. C'est ainsi que, parmi des centaines de dérivés, on arrive à déceler quel est le plus efficace.

Chez la souris infectée par le bacille de Koch, le Rimifon permet de faire tomber considérablement la gravité de la maladie qui atteint 100 % des animaux témoins. De même, le singe tuberculeux, qui meurt régulièrement en une trentaine de jours s'il n'est pas traité, guérit presque complètement grâce à une cure par l'hydrazide de l'acide isonicotinique.

En 1912 déjà, l'hydrazide de l'acide isonicotinique avait été synthétisé par deux chimistes autrichiens, qui n'en soupçonnaient pas l'action antituberculeuse.

L'action thérapeutique du Rimifon

Encouragé par ces succès, on entreprit les premiers traitements chez l'homme. Il s'agissait presque uniquement de malades très sévèrement atteints, dont les lésions poursuivaient une marche extensive inexorable malgré tous les médicaments habituels. En général, la baisse de la température est sensiblement moins rapide que ne l'avaient prétendu les premiers rapports des physiologues américains. On assiste toutefois à une défervescence progressive qui peut conduire au retour à la température normale. Beaucoup plus impressionnants sont les effets sur l'état toxique et sur l'appétit. Ces malades retrouvent des forces et une «forme» meilleures sont moins fatigables, et surtout voient leur appétit augmenter de façon parfois impressionnante. C'est ainsi que dans une clinique américaine, la consommation de nourriture a doublé depuis l'introduction de cette nouvelle thérapeutique! Bien entendu, il en résulte un rapide gain de poids, avec tout le bénéfice que cela représente pour la résistance générale de l'organisme et aussi pour le moral du malade, dont l'influence est ici primordiale. La toux et l'ex-



Effet du Rimifon sur des souris.
Poumons de souris traitées au Rimifon (à gauche). Poumons de souris-témoins (à droite).

pectoration diminuent, le nombre des bacilles fléchit, mais on est frappé de constater que ces signes encourageants contrastent avec la persistance des cavernes. En effet, l'expérience encore trop courte dont nous disposons nous indique que l'amélioration radiologique est beaucoup moins substantielle que les progrès cliniques.

Si les premiers essais ont surtout porté sur des cas de tuberculose pulmonaire, il semble que le traitement puisse être utile dans d'autres formes de la maladie, telles que les atteintes laryngées ou osseuses.

Ces nouveaux dérivés chimiques antituberculeux présentent sur la streptomycine l'avantage de se prendre par la bouche.

Toutefois, leur action n'est pas aussi miraculeuse qu'on a bien voulu le dire et ils ne semblent pas être appelés à remplacer sans autre la streptomycine et le P. A. S. qui conservent toujours quantités d'indications. De plus en plus, on a l'impression que la véritable solution du problème thérapeutique de la tuberculose réside dans l'emploi conjugué des divers médicaments antibacillaires. De tels traitements mixtes demandent infiniment de connaissances sur la biologie du bacille de Koch et sur les réactions de l'organisme au processus tuberculeux. Ils exigent surtout du médecin une appréciation très exacte de la situation. Mais, sans donner dans un optimisme déplacé, on peut affirmer que la découverte du Rimifon marque une étape importante dans la lutte contre la tuberculose.

Les trois photos des pages 12 et 13 nous ont été aimablement communiquées par MM. Hoffmann-La Roche & Cie, à Bâle, que nous remercions vivement pour leur obligeance.