

Modifications du tracé électrocardiographique (ECG) sous l'influence du traitement au nitrothiazolyl-imidazolidinone (CIBA 32644-Ba)

Autor(en): **Lambert, C.R. / Imhof, P.R. / Attar, H.J.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **23 (1966)**

Heft (9): **Thérapeutique nouvelle de la Bilharziose et de l'amibiase :
Symposium de Lisbonne 2 au 4 Juin 1965**

PDF erstellt am: **09.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-311385>

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.

Modifications du tracé électrocardiographique (ECG) sous l'influence du traitement au nitrothiazolyl-imidazolidinone (CIBA 32644-Ba)

C. R. LAMBERT *, P. R. IMHOF * et H. J. ATTAR *

Selon POWELL (19), 37% des africains non cardiaques, hospitalisés pour dysentérie amibienne, présentent des modifications du tracé ECG ; il a décrit de bizarres segments S-T et des ondes T plus ou moins aplaties ou inversées. Les altérations ECG observées lors du traitement aux dérivés trivalents de l'antimoine (2, 3, 7, 9, 21) et à l'émétine (1, 5, 6, 12, 15, 17) sont devenues classiques ; elles portent essentiellement sur des variations de l'onde T et ne connaissent aucune limite raciale. Dans 2 groupes comparatifs de malades traités à l'émétine, ACQUATELLA (1) a comparé les ECG, alors qu'un groupe recevait une ajoute de chlorure de K et pas l'autre ; le tracé est redevenu normal 12,2 jours en moyenne après le traitement dans le groupe recevant le K, au lieu de 16,4 jours dans celui qui n'en a pas reçu. La déhydroémétine a montré à PILLER et STOHLER (18) chez le lapin et à GONZALES (11) chez l'homme, que son action cardiotoxique était moins prononcée et de moins longue durée que celle de l'émétine. Enfin, GERMINIANI (10) a observé un allongement QTc, dû à un aplatissement de l'onde T, une altération diffuse de repolarisation ventriculaire et une ischémie subépicardique antéroseptale en traitant des schistosomiens avec une thioxanthone, le Miracil D, à raison de 100 mg/kg comme dose totale.

Le CIBA 32644-Ba ne fait pas exception ; il montre également des perturbations du tracé ECG ; elles portent pratiquement toujours sur des modifications de l'onde T, dans le sens d'un aplatissement ou d'une inversion. Les autres segments sont généralement respectés et les quelques cas de troubles de rythme signalés (tachycardies, extrasystoles) ne peuvent encore être rattachés avec

* Laboratoires CIBA, Bâle.

certitude à une action de la substance. Ces phénomènes ne s'accompagnent d'aucune symptomatologie clinique.

Il est vraiment curieux de constater le parallélisme entre l'action anti-amibienne/antibilharzienne et l'action sur l'ECG de groupes de substances chimiquement fort différentes ; le nitrothiazolyl-imidazolidinone, qui cumule les deux activités antiparasitaires, se différencie de l'émétine et des antimoniaux par son absence de cardiotoxicité, comme les études autoradiographiques nous l'ont montré. Sans qu'on puisse l'expliquer, il semble bien exister une relation entre l'action sur les schistosomes et l'amibe histolytique, et l'influence de ces substances sur l'ECG.

Bien qu'on n'arrive encore pas à formuler une explication pathogénique des troubles ECG observés, nous nous bornerons à les rapporter et à discuter les hypothèses qu'ils suggèrent.

1. ATTAR (4) a observé, chez 2 chiens traités de façon continue pendant 20 jours avec 10 mg/kg/jour i.v. d'abord, puis 25 et 50 mg/kg/jour par voie orale, un aplatissement ou une inversion de l'onde T, particulièrement dans les dérivations précordiales gauches ; cette altération, qui était apparue 4 à 5 jours après le début du traitement, s'est normalisée déjà pendant le traitement et malgré l'augmentation des doses.

2. HAUSWIRTH et WEIDMANN (13) ont trouvé, en faisant une étude comparée *in vitro* du CIBA 32644-Ba, de l'émétine, du tartre émétique sur la fibre musculaire cardiaque, que :

le CIBA 32644-Ba diminue très peu la durée du potentiel d'action et n'a d'action ni sur la vitesse ascensionnelle ni sur l'amplitude de ce potentiel ;

l'émétine diminue fortement la durée du potentiel d'action :

diminue la vitesse ascensionnelle de ce potentiel,

diminue l'amplitude de ce même potentiel ;

le tartre émétique n'a aucune influence sur les composantes électriques étudiées.

3. DAVIS (8), LAMBERT et FERREIRA (16) ont examiné l'évolution de l'ECG avant, après et 3 à 4 semaines après le traitement de 22 schistosomiens urinaires. Douze cas présentèrent après traitement des modifications de l'onde T (aplatissement, inversion), altérations ayant tendance à la réversibilité 3 semaines après le traitement. Ces altérations ne se sont accompagnées d'aucune symptomatologie clinique ; quelques cas de tachycardie transitoire furent observés ; l'auscultation, la pression artérielle sont restées normales ; ni douleur, ni œdème, ni dyspnée ne furent observés.

Les doses appliquées dans ces essais ont varié de 22 à 30 mg/kg/jour pendant 5 à 12 jours.

4. POWELL (20), avec des doses de 25 mg/kg/jour pendant 10 jours, a traité 20 dysentéries amibiennes. Après traitement, 16 malades présentèrent un aplatissement, une inversion ou un tracé diphasique de l'onde T. 10 jours plus tard, une tendance appréciable à la réversibilité fut observée dans 8 cas.

5. JARUMILINTA (14), dans 11 cas d'abcès amibien du foie où l'ECG était normal avant le traitement et traités à raison de 25 mg/kg/jour pendant 9 jours, a trouvé 9 fois des modifications du tracé au niveau de l'onde T :

- aplatissement, inversion surtout en dérivation V_{1-4} ;
- onde T diphasique dans un cas ;
- décalage inférieur du segment S-T dans un cas.

Ces altérations, apparaissant du 4^e au 9^e jour de traitement, ont tendance à se corriger 1 à 2 semaines après le traitement et se normalisent complètement 2 à 4 semaines après le traitement ; elles ne s'accompagnent d'aucune symptomatologie clinique.

Dans 2 cas, l'ECG est resté dans les limites normales avant, pendant et après le traitement.

Dans un autre cas, ayant également reçu un traitement complet, des troubles ECG de lésions myocardiques diffuses furent observés avant le traitement ; le tracé n'a montré aucun signe d'aggravation pendant et après le traitement.

Une femme de 75 ans, atteinte de dysentérie amibienne, fut traitée pendant 4 jours à raison de 25 mg/kg/jour ; elle a également présenté une inversion de l'onde T, 2 jours après le traitement. L'amélioration du tracé était perceptible 15 jours après le traitement et la normalisation acquise 24 jours après le traitement.

Un cas d'infestation à *Opistorchis viverrini* reçut un plein traitement pendant 9 jours ; les mêmes altérations ECG sont apparues, malgré l'absence complète de réponse parasitologique au traitement.

Chez un infesté à *Paragonimus westermani*, n'ayant également pas répondu au traitement, l'ECG montrait un aplatissement de l'onde T et un allongement du segment S-T avant le traitement. Les altérations du tracé se sont accentuées pendant le traitement, améliorées dès le 14^e jour après le traitement et sont revenues à l'état antérieur un mois après le traitement.

Les altérations observées n'ont aucune localisation myocardique élective.

Discussion

L'interprétation des faits observés ne peut être encore que spéculative, mais certaines hypothèses doivent d'ores et déjà être écartées :

La lyse des schistosomes n'est pas responsable des altérations ECG. Chez les amibiens en effet, ainsi que chez 2 malades à considérer comme témoins (1 infesté par *Clonorchis* et 1 par *Paragonimus*, qui n'ont nullement répondu au traitement), les mêmes troubles ECG furent observés.

L'éosinophilie réactionnelle, qu'on aurait pu accuser d'un phénomène de Loeffler au niveau du myocarde, n'est pour rien dans la pathogénie des modifications ECG. En effet, les amibiens, qu'ils soient ou non traités, ne font pas d'éosinophilie et les modifications ECG ont tendance à la réversibilité déjà lorsque le taux des éosinophiles est le plus élevé, vers la 3^e semaine après le traitement des schistosomes.

Ainsi le relai parasites/éosinophiles n'est nullement nécessaire à l'apparition des altérations ECG ; l'action de la substance elle-même paraît bien responsable des modifications observées. Comme pour l'émétine, les antimoniaux trivalents et même une thioxanthone, il existe un curieux parallélisme entre l'action antibilharzienne/antiamibienne et les troubles ECG. Ce qui frappe, à l'examen des différents groupes chimiques étudiés par rapport à leur action sur l'ECG, est surtout une séquence quantitative :

Des doses actives faiblement augmentées d'émétine ou d'antimoine trivalent provoquent déjà des situations critiques, où la mort subite n'est pas exceptionnelle.

Des doses actives doubles ou triples de CIBA 32644-Ba n'ont nullement abouti à des catastrophes cardiaques. Sur plus de 1000 cas traités à doses normales, aucun décès attribuable au traitement n'a encore été observé.

Existe-t-il des différences fondamentales sur la pathogénie des troubles ECG, qu'il s'agisse de l'un ou l'autre des groupes chimiques étudiés ? On ne peut guère se prononcer à ce sujet. La cardiotoxicité relative de l'antimoine et de l'émétine sont bien connues, alors qu'aucun tropisme particulier et qu'aucune cumulation du nitrothiazolyl-imidazolidinone n'ont pu être démontrés au niveau du myocarde ; l'autoradiographie des tissus de l'hôte traité au CIBA 32644-Ba marqué C¹⁴ montre que le cœur ne capte ni n'accumule plus de substance que les autres organes ou le sang. Qualitativement les phénomènes ECG observés restent inexplicables ; ils suscitent plus de questions que de réponses, laissant le champ libre aux hypothèses que des études physiopathologiques pourront peut-être

un jour expliquer. L'hypothèse la plus vraisemblable paraît bien être un trouble de la perméabilité ionique au niveau de la membrane cellulaire du myocarde ; on peut encore noter que les taux des électrolytes du sang périphérique, mesurés chez un chien et un malade au moment où les altérations du tracé ECG étaient apparentes, furent absolument normaux.

Dans ce contexte, il paraît sage de considérer comme contre-indiqué le traitement à l'antimoine trivalent, à l'émétine et au nitrothiazolyl-imidazolidinone chez les vrais coronariens ; les variations ECG que l'on observe dans une proportion appréciable de Noirs africains non cardiaques, variations encore inexplicées et non explicites d'une coronarite, n'entrent certes pas dans les contre-indications des traitements spécifiques proposés. Le dilemme posé au médecin praticien : s'abstenir ou traiter un coronarien pour amibiase ou schistosomiase, n'est pas exempt d'embûches ; en plus, si le traitement spécifique est impératif, quelle substance choisir ? Le sens clinique guidera le choix des options. L'absence de cardiotoxicité du nitrothiazolyl-imidazolidinone, les risques mortels que font courir l'émétine et l'antimoine trivalent inciteraient à choisir le CIBA 32644-Ba, qu'on pourrait alors appliquer à une dose minimale encore utile. Seule l'expérience permettra une réponse pertinente à cet angoissant problème.

Résumé

Les auteurs rapportent les faits observés avec le CIBA 32644-Ba sur l'ECG, tant expérimentalement que cliniquement. Un essai d'interprétation est présenté, où il est conclu que la lyse des schistosomes, l'éosinophilie réactionnelle ne sont pas responsables des troubles du tracé observés ; la substance elle-même semble bien responsable des altérations ECG et un trouble de la perméabilité ionique au niveau de la membrane cellulaire du myocarde est l'hypothèse la plus vraisemblable qu'on puisse évoquer.

Summary

The authors describe the effects on the ECG observed during treatment with CIBA 32644-Ba in animal experiments and in clinical trials. An attempt is made to interpret these changes. It is concluded that lysis of the schistosomes and the reactional rise in the eosinophil count are not responsible for the alterations in the ECG tracings; these appear to be caused by the substance itself. The most probable hypothesis is that ionic permeability in the myocardial cell-membrane is affected by the drug.

Références

1. ACQUATELLA, M. H. (1964). Modificaciones ECG provocadas por el clorhidrato de emetina. Efecto de la administración de cloruro de potasio. — G.E.N. Caracas 18, 215.
2. ANTIMONY AND THE HEART. (1961). Brit. Med. J. I, 1665.
3. ARMENGAUD, M.; LARIVIÈRE, M. et col. (1963). Etude de 2 foyers purs de bilharzioses au Sénégal. Considérations cliniques et anatomiques. — 3^{es} Journées Méd. Dakar.
4. ATTAR, H. J. Communication personnelle 1965.
5. AWWARD, S.; ATTIA, M. & REDA, H. (1961). ECG changes during emetine treatment in Egyptian children with amoebic dysentery. — J. Trop. Med. and Hyg. 64, 286.
6. BOYD, L. J. & SCHERF, D. (1941). The ECG in acute emetine intoxication. — J. of Pharmacol. and Exp. Ther. 71, 362.
7. DAVIS, A. (1961). The effect of antimony on the ECG. — Brit. Heart J. 23, 291.
8. DAVIS, A. Communication personnelle 1965.
9. FERREIRA DA CRUZ, F. S.; BARBOSA SA, A. P. et col. (1960). Ensaio terapeutico com TWSb na bilharziase vesical. — Anais do Inst. Med. Trop. Lisboa 17, 669.
10. GERMINIANI, H.; DE LACERDA, F. S. DE L., Jr.; DA MOTTA, C. C. S.; BARANSKI, M. C.; MEDINA, H. G. S. & BACILA, M. (1964). Alterações electrocardiograficas em pacientes com esquistossomose submetidos a tratamento com tioxantonico. — Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 6, 123.
11. GONZALES DE COSSIO, A. (1960). Electrocardiographic changes under therapy with Ro-1-9334, a synthetic racemic 2-dehydro-emetine. — Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 2, 313.
12. HARDGROVE, M. & SCHMITH, E. R. (1944). Effect of emetine on ECG. — Amer. Heart J. 28, 752.
13. HAUSWIRTH & WEIDMANN. Communication personnelle 1964.
14. JARUMILINTA, R. Communication personnelle 1965.
15. KENT, L. & KINSLAND, R. C. (1950). Effects of emetine hydrochloride on ECG in man. — Amer. Heart J. 39, 576.
16. LAMBERT, C. R. & CRUZ FERREIRA, F. S. (1965). Résultats du premier essai thérapeutique de la bilharziase vésicale par le CIBA 32644-Ba. — Bull. O.M.S. 32, 73.
17. MARTIN, M. & PEUCHOT, G. (1962). Emétine, infarctus et grandes défaillances cardiaques. — Méd. Trop. 22, 531.
18. PILLER, M. & STOHLER, H. (1963). Experimentelle Grundlagen der Amöbiasisbehandlung mit Dehydro-Emetin. — Praxis Nr. 10, 273.
19. POWELL, S. J. (1959). Unexplained ECG in the African. — Brit. Heart J. 21, 263.
20. POWELL, S. J. Communication personnelle 1965.
21. SOMERS, K. & ROSANELLI, J. D. (1962). ECG effects of antimony dimercaptosuccinate (Astiban). — Brit. Heart J. 24, 187.