

# Premières observations cliniques de malades traités par le "Rimifon"

Autor(en): **Morin, J.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **8 (1952)**

Heft 5-6

PDF erstellt am: **15.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307107>

## **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.

## Premières observations cliniques de malades traités par le « Rimifon »

Par **J. Morin**, Leysin

Il peut paraître quelque peu prématuré de parler aujourd'hui du « Rimifon » et des résultats obtenus en clinique par l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Pourtant, les articles parus, ces derniers mois, dans la presse politique et dans les journaux non médicaux au sujet de ce nouveau médicament, sont si nombreux et de qualités si diverses, que l'Association suisse contre la tuberculose n'a pas hésité à demander aux phtisiologues, chargés d'expérimenter cet agent chimique, de faire part sans tarder de leurs observations et ceci dans un double but. Tout d'abord, il paraît utile de donner aux médecins praticiens des renseignements objectifs au sujet de la valeur de l'I.N.H. — isonicotylhydrazid — et, ensuite, il convient d'éviter aux malades des enthousiasmes exagérés, qui risqueraient fort d'être suivis de désillusions cruelles. L'Académie suisse des sciences médicales n'a pas eu d'autre but, en plaçant ce sujet à l'ordre du jour de sa séance du 17 mai.

Lorsqu'on a eu le privilège de pratiquer la phtisiologie pendant quelques décades — au point de vue médical, cela est certainement un privilège —, on a vu apparaître et disparaître bon nombre de médicaments destinés à lutter contre la tuberculose. La plupart n'ont laissé après eux qu'un sillon bien peu profond et bien peu lumineux.

Il faut en arriver à ces dernières années, en 1944, date à laquelle, *Waksmann* et ses collaborateurs isolèrent la streptomycine, et en 1946, date à laquelle, *Lehmann* fit connaître l'effet bactériostatique de l'acide paraaminosalicylique, pour que nous nous trouvions en présence de deux médicaments d'une efficacité réelle vis-à-vis du bacille de Koch. La streptomycine fut utilisée dans notre pays à partir de 1947, le P.A.S., l'année suivante.

Actuellement, les résultats excellents obtenus par la streptomycine et le P.A.S., ou l'un et l'autre associés, ne sont plus à démontrer. Il n'en reste pas moins que si nous possédions un troisième médicament d'une efficacité équivalente à celle des deux que nous venons de citer, nous en serions infiniment heureux, car nombreux sont les malades qui ne

bénéficient pas ou plus de la streptomycine associée ou non au P.A.S. C'est dire tout l'intérêt que présente l'hydrazide de l'acide isonicotinique, cela d'autant plus que ce médicament paraît avoir, non seulement une action bactériostatique, mais encore une action bactéricide.

Les données pharmacologiques concernant la toxicité et la tolérance du Rimifon, comme son activité *in vitro* et *in vivo*, ont été exposées par *Fust* et ses collaborateurs en Suisse, et par *Fox* aux Etats-Unis. Je me bornerai donc à un simple exposé clinique, rappelant toutefois qu'avant d'être utilisé dans notre pays, le Rimifon a été administré au Sea View Hospital de New York et que les résultats obtenus, tout d'abord sur un groupe de malades noirs, puis sur des créoles, enfin sur des blancs, furent des plus satisfaisants.

En ce qui concerne la posologie, nous nous sommes tenus, dans les cas de tuberculose pulmonaire, à la dose approximative de 4 milligrammes par kilo. D'une façon générale, nous avons prescrit aux adultes 300 milligrammes de Rimifon par 24 heures, soit 6 comprimés de 50 milligrammes répartis en  $3 \times 2$  comprimés pris après les repas.

Au total, nous avons prescrit à ce jour du Rimifon à 93 malades. En éliminant les patients qui n'ont commencé leur cure qu'en avril et en mai seulement, il nous reste un groupe de 73 malades: 47 du sexe masculin, 26 du sexe féminin, âgés de 11 à 65 ans. Tous ont commencé leur traitement en février et mars, ce qui nous donne un recul de 6 à 12 semaines.

Nous avons tenu encore à limiter nos observations à certaines formes de tuberculose. Nous avons exclu pour le moment, de notre statistique, toutes les primo-infections de l'enfance et de l'adolescence, toutes les manifestations pulmonaires de tuberculose secondaire et toutes les tuberculoses pulmonaires tertiaires torpides et abacillaires.

Restent deux groupes de malades homogènes:

68 cas de tuberculoses cavitaires tertiaires bacillaires et 5 cas de méningites tuberculeuses.

\*

Tuberculose tertiaire cavitaire bacillaire: 68 cas.

Deux cas ont dû être retirés de notre statistique: Un homme de 41 ans, atteint de tuberculose cavitaire bilatérale et en outre «rhumatisant», a fait, peu après le début de son traitement, une crise de rhumatisme poly-articulaire aigu. Nous avons dû interrompre la cure de Rimifon pour traiter cette affection intercurrente; une femme de 23 ans, atteinte également de tuberculose cavitaire bilatérale, et en plus de colite ulcéreuse non tuberculeuse, a présenté, quelques semaines après le début du traitement, des signes de compression intracrânienne que nous ne pouvions attribuer à une localisation tuberculeuse, mais bien à une lésion

cérébrale d'une autre nature. Le diagnostic fut confirmé post-mortem. Il s'agissait d'un foyer de ramollissement nécrotique du lobe frontal gauche, consécutif à une thrombophlébite des vaisseaux cérébraux.

Restent donc 66 malades dont  
42 étaient atteints de tuberculose cavitaire bilatérale et  
24 de tuberculose cavitaire unilatérale.

La très grande majorité de nos patients étaient ou avaient été traités par les méthodes collapsothérapeutiques usuelles, ainsi que par streptomycine et P.A.S.

36 avaient été traités ou étaient traités par P.N.O. unilatéral  
7 par pneumothorax bilatéral  
2 par pneumothorax extrapleurale  
8 par pneumopéritoine  
6 par thoracoplastie, dont 2 avec drainage endocavitaire.  
Au total 59 cas.

Or, chez tous ces patients, les méthodes collapsothérapeutiques s'étaient révélées ou inefficaces d'emblée, ou n'avaient pas empêché des rechutes, puisque tous étaient, au début du traitement par le Rimifon, cavitaires et bacillaires.

En outre, des cures d'antibiotiques avaient été instituées chez 57 de nos patients :

11 avaient été traités ou étaient traités par la streptomycine seule  
8 par l'acide paraaminosalicylique seul et  
38 par streptomycine et P.A.S. associés.  
3 de nos malades seulement n'avaient été traités ni par collapsothérapie, ni par antibiotiques avant de recevoir du « Rimifon ».

#### *A. Critères cliniques*

Les premières manifestations cliniques observées chez un très grand nombre de malades, parfois chez la majorité d'entre eux, sont une sensation de bien-être inconnue jusqu'alors, une euphorie plus ou moins accentuée et une vitalité augmentée. Ces signes apparaissent parfois dès les premiers jours, parfois une semaine seulement après le début du traitement.

En même temps, l'appétit augmente, non seulement au moment des repas, mais entre les repas également. Il s'ensuit une augmentation de poids, parfois considérable, 500 g, 1 kg et même 1 kg 500 par semaine.

La toux et la température sont également modifiées par le Rimifon. Il est utile de faire remarquer ici que nos patients étaient pour la plupart

en cure sanatoriale depuis plusieurs semaines ou depuis plusieurs mois, et qu'ainsi une certaine stabilisation de leur état avait déjà été obtenue. Ceci explique pourquoi nous n'avons pas observé d'effets aussi spectaculaires que nos collègues américains sur ces deux symptômes, car au début du traitement, la plupart de nos malades étaient afébriles et n'étaient pas de gros touseurs.

Jusqu'ici, on estimait que la sédimentation n'était que peu modifiée par les cures de Rimifon. Nous avons observé chez les deux tiers de nos malades des diminutions de chiffres assez nettes mais, ce qui est remarquable surtout, c'est l'importance de ces diminutions. Chez plusieurs malades, nous avons observé des baisses considérables. La vitesse horaire moyenne était, chez certains d'entre eux, entre 40 et 60 par exemple avant le traitement, et tombait en dessous de 10 et s'y maintenait.

### *B. Critères bactériologiques*

#### *Nombre des expectorations*

diminuées dans 58 cas, dont supprimées dans 12 cas  
sans modification dans 4 cas  
en augmentation dans 4 cas

#### *Bacilloscopies*

*Avant le traitement* nos 66 malades étaient bacillaires

43 malades présentaient des B.K. dans l'expectoration à l'examen direct, Gaffky I à VI

15 étaient positifs après homogénéisation.

8 par tubage gastrique

*Après le traitement*

14 malades étaient encore bacillaires à l'examen direct, un seul présentait un plus grand nombre de B.K. qu'au début du traitement G.V. contre G.III,

14 malades présentaient encore des B.K. après homogénéisation et 3 après tubage

Dans ces derniers cas, les B.K. étaient fréquemment granuleux et altérés.

35 étaient négatifs soit à l'examen direct, soit après homogénéisation, soit après tubage

35 sur 66, soit 53%.

Il y a lieu de noter que toutes nos analyses négatives d'expectorations ou de contenus gastriques ont été contrôlées et répétées ensuite chaque semaine deux fois, trois fois ou même davantage.

### C. Critères radiologiques

Pour apprécier les modifications radiologiques des lésions thoraciques de nos malades, nous nous sommes basés sur les radioscopies en série, sur les films pris avant et pendant le traitement, et les tomographies faites chaque fois qu'il y avait lieu de préciser les données des radiographies.

Sur nos 66 cas,

20 fois nous avons noté une amélioration nette,

1 fois une accentuation des opacités à un sommet est apparue,

45 fois nous n'avons pas noté de modification appréciable.

Ces chiffres nous paraissent satisfaisants. Pour les apprécier à leur juste valeur, il faut se rapporter aux cas qui ont été traités. Or, comme indiqué plus haut, 59 de nos malades, avant de recevoir du Rimifon, avaient été ou étaient traités par différents procédés collapsothérapeutiques. Naturellement les modifications de lésions collabées, souvent depuis longtemps, par thoracoplastie, par pneumothorax extrapleurale ou même par un pneumothorax uni- ou bilatéral, seront moins apparentes, ou mettront plus de temps pour devenir apparentes, qu'en l'absence de toute collapsothérapie.

Les améliorations radiologiques que nous avons observées sont de trois ordres :

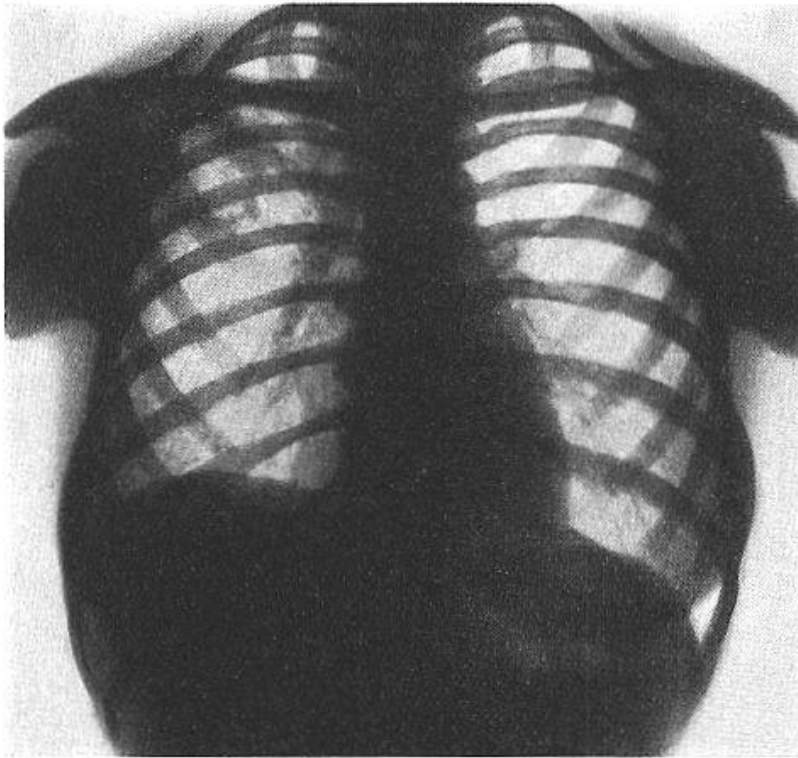
D'une part, nous avons constaté la diminution de l'étendue et de l'intensité des opacités homogènes, qu'elles soient péricavitaires ou non, ainsi que la disparition des images d'essaimages post-hémoptoïques.

D'autre part, nous avons assisté à la diminution régulière et parfois assez rapide de certaines images cavitaires.

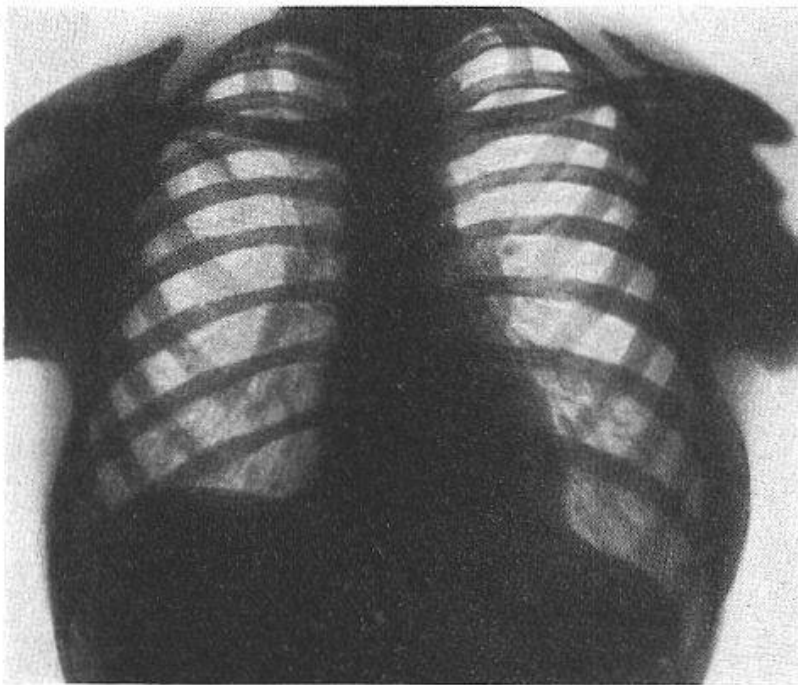
Enfin nous avons vu, lorsque certains cercles cavitaires ne changent pas de dimension, les parois des dites cavernes se déterger et n'être plus perceptibles que par un bord extrêmement fin.

Avant de terminer ce chapitre, faisons remarquer que le Rimifon, aux doses où nous l'avons prescrit, a été d'une façon générale parfaitement bien supporté. Peu de malades ont ressenti au début du traitement quelques vertiges qui n'ont pas duré. Dans quelques cas, nous avons noté, en place de l'augmentation habituelle de l'appétit, une légère inappétence. La constipation décrite par les auteurs américains n'a été importante que chez 5 patients. Elle a toujours cédé aux injections de Prostigmine. Nous n'avons observé qu'une fois des troubles urinaires qui furent d'ailleurs passagers.

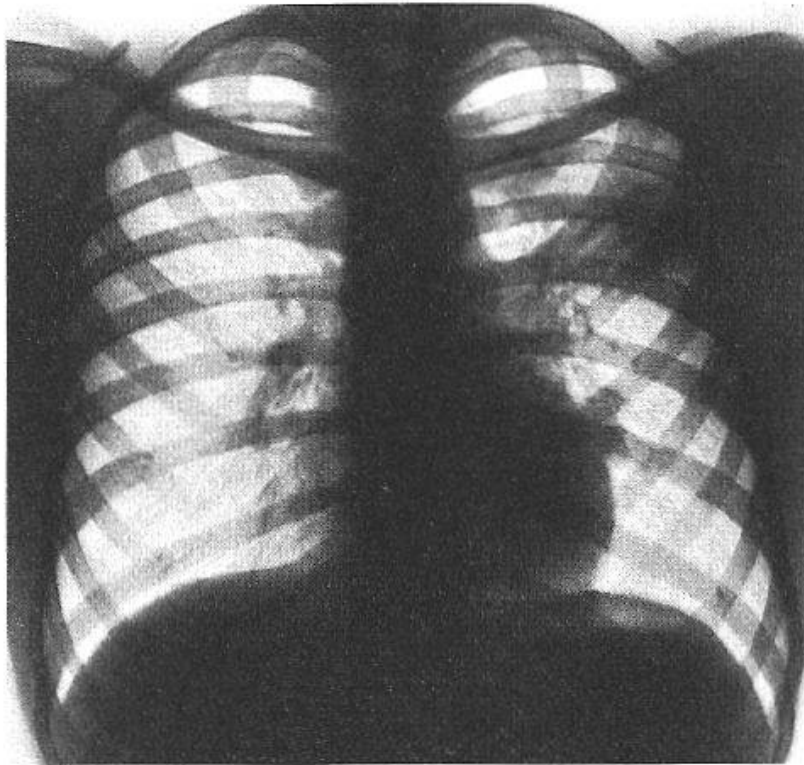
\*



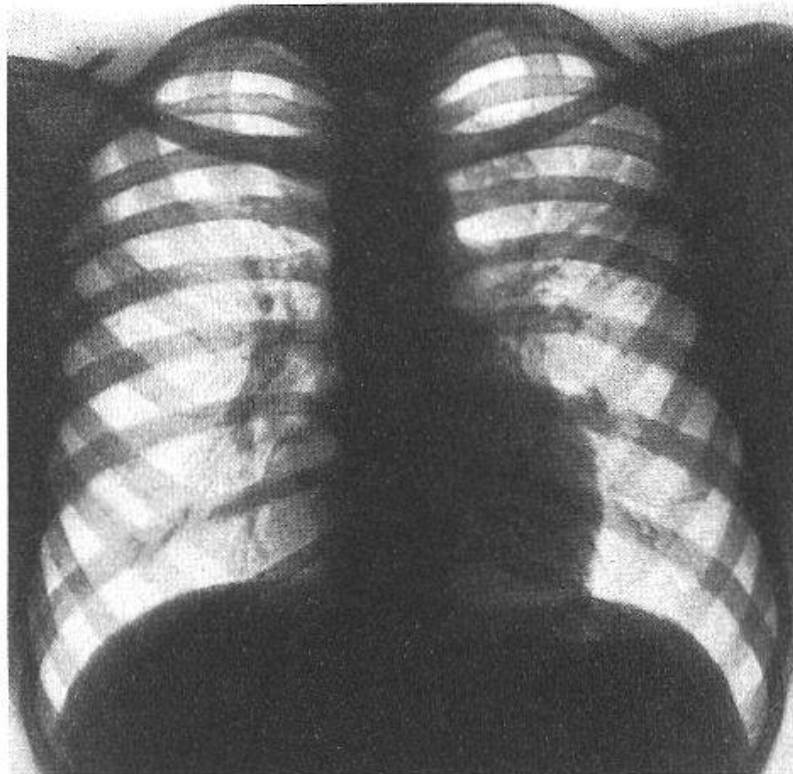
Obs. 1. Avant traitement. 5 février 1952. M. G., 16 ans. Tbc. cavitaire droite. Ancienne pleurésie. B.K. +, tubage. Sédimentation 48.



Obs. 1. Après 8 semaines de Rimifon. 17 avril 1952. M. G., 16 ans. Il ne reste plus qu'un bord très fin de la lésion cavitaire. B.K. 0, tubage. Sédimentation 11.

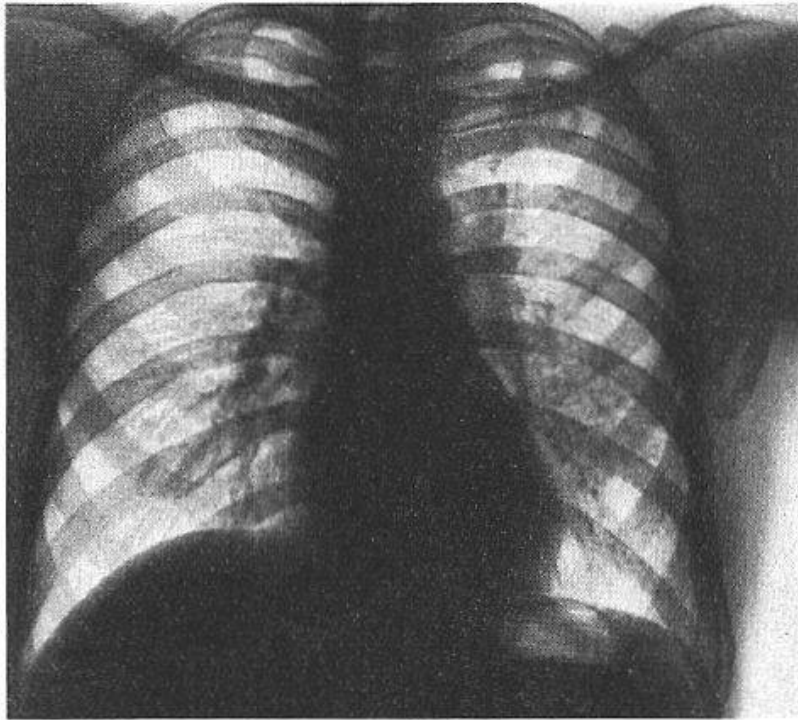


Obs. 2. Avant traitement. 7 mars 1952. C. G., 21 ans. Tbc. cavitaire gauche.  
B.K. +. G. I. Sédimentation 28.

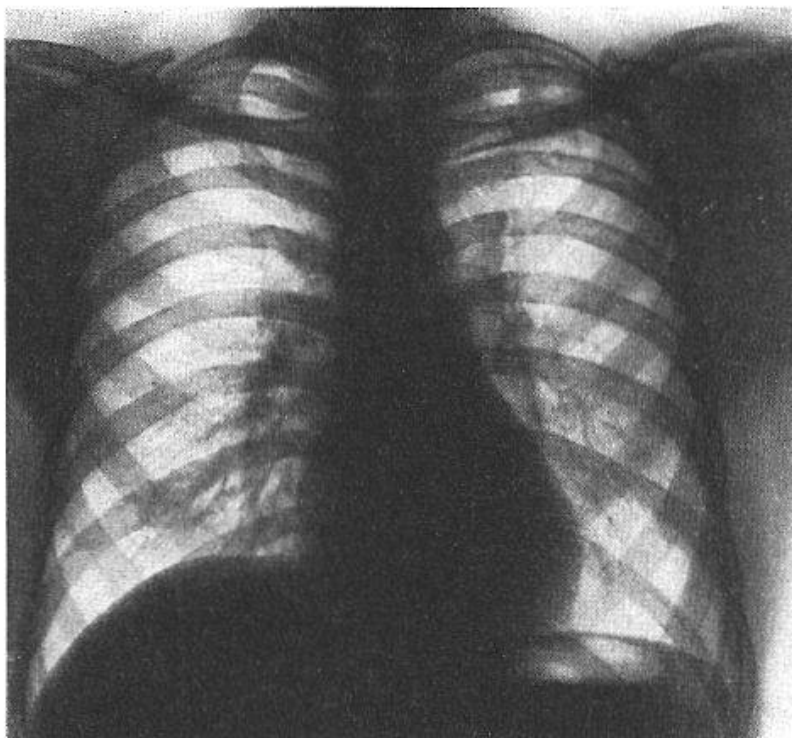


Obs. 2. Après 4 semaines de Rimifon. 16 avril 1952. C. G., 21 ans. Régression considérable des opacités pathologiques. Expectoration tarie, B.K. 0, tubage. Sédimentation 6.

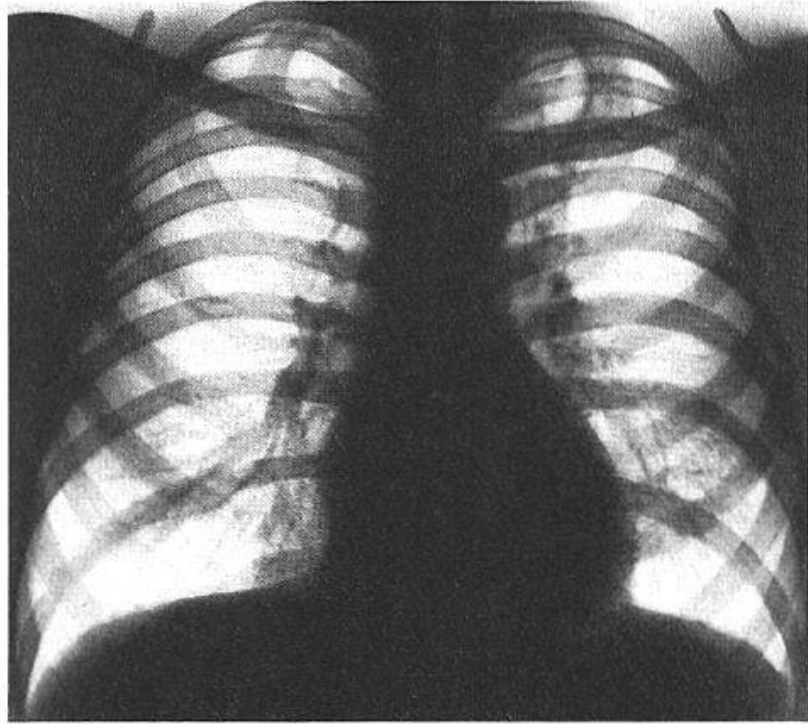




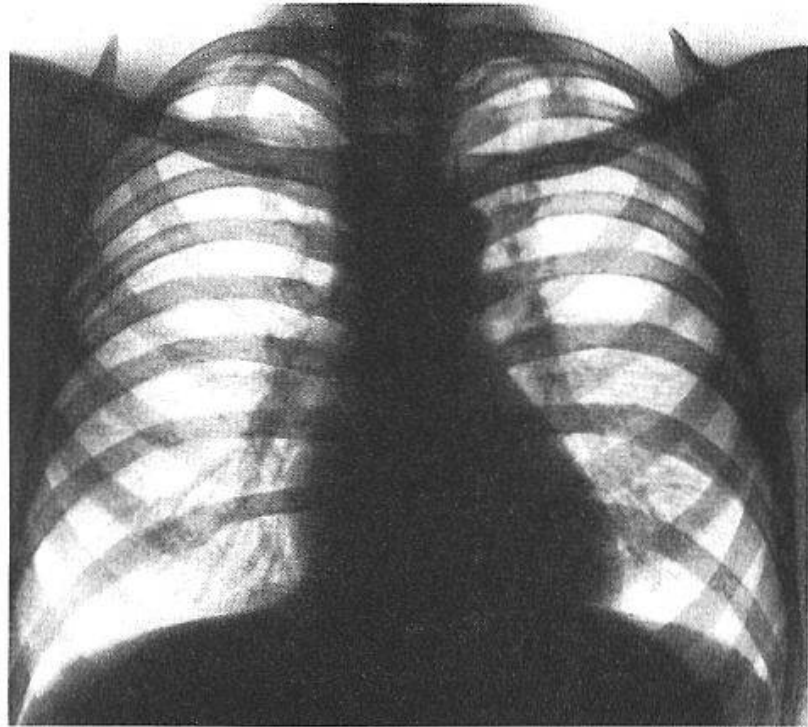
Obs. 3. Avant traitement. 27 février 1952. A. M., 37 ans. Tbc. cavitaire gauche. Essaimage hémoptoïque. B.K. +. G.V. Sédimentation 14.



Obs. 3. Après 7 semaines de Rimifon. 21 avril 1952. A. M., 37 ans. Fin bord cavitaire encore visible. Disparition de l'essaimage hémoptoïque. B.K. 0. Sédimentation 3.



Obs. 4. Avant traitement. 22 février 1952. S. R., 37 ans. Tbc. cavitaire gauche  
B.K. +. G.I. Sédimentation 9.



Obs. 4. Après 7 semaines de Rimifon. 17 avril 1952. S. R., 37 ans. Cavité pratiquement  
disparue. B.K. 0. Sédimentation 1.

Le second groupe de malades traités par le Rimifon comprend 5 cas de méningites tuberculeuses.

En général, le médecin de sanatorium n'a pas dans son service de nombreux cas semblables, car les méningites dites primitives lui échappent. Or, pas hasard, il s'est trouvé qu'au début de février nous avions en traitement 7 cas de méningites tuberculeuses. Un adulte et une fillette étaient traités par streptomycine et P.A.S., depuis 13 et 9 mois, avec un résultat des plus satisfaisants. Nous n'avons rien modifié pour eux. Restaient 5 cas: 2 adultes et 3 enfants.

Deux jeunes femmes et une fillette avaient été envoyées en sanatorium comme convalescentes, après avoir suivi dans divers services hospitaliers des cures d'antibiotiques de plusieurs mois, mais faisaient des rechutes graves. Une jeune fille, et une fillette de 20 mois avaient présenté leurs premiers symptômes de méningite en janvier 1952 en sanatorium, mais l'amélioration, malgré un traitement intensif à la streptomycine et au P.A.S. pendant 4 à 6 semaines, tardait à se produire. Pour ces cinq malades, nous avons remplacé la streptomycine et le P.A.S. par le Rimifon, que nous avons utilisé simultanément per os, par voie intramusculaire et par injections intrarachidiennes. Les doses de Rimifon injectées journellement dans le liquide céphalorachidien par ponctions lombaires ou sous-occipitales, furent de 6 ou de 12 mg suivant l'âge des malades. Elles furent parfaitement supportées. Chez nos 5 malades, l'amélioration clinique fut, dès les premières semaines, remarquable: diminution des céphalées, suppression des vomissements, réapparition de l'appétit et augmentation du poids. Chez la plus jeune de nos malades, âgée de 20 mois, l'ingestion d'aliments, malgré streptomycine et P.A.S., était devenue impossible et nous devions avoir recours à des lavements nutritifs. Quinze jours après le début du traitement par Rimifon, l'alimentation per os redevint presque normale, et les lavements nutritifs purent être supprimés.

Après un mois de traitement, nos analyses de liquide céphalorachidien étaient nettement meilleures que précédemment. Chez une seule

	Ponctions lombaires début mars			Ponctions lombaires début avril		
	Éléments par mm <sup>3</sup>	Albumine ‰	Glucose ‰	Éléments par mm <sup>3</sup>	Albumine ‰	Glucose ‰
1. C. S., 28 ans	136	1,96	0,36	36	1,30	0,43
2. M. R., 30 ans	126	1,82	0,12	18	0,65	0,50
3. B. N., 5 ans	255	0,90	0,31	65	1,20	0,32
4. S. G., 13 ans	260	3,15	0,25	155	1,90	0,37
5. B. P., 20 mois	195	3,19	traces	160	1,90	0,58

malade, âgée de 5 ans, nous notions une légère augmentation du taux de l'albumine; mais à part cela, chez nos cinq patients, les résultats obtenus étaient des plus satisfaisants. Nous notions une baisse nette des éléments figurés et de l'albumine et une augmentation du taux du glucose. Qu'on en juge par les chiffres dans le tableau précédent.

### *Conclusions*

Avant de conclure, il est indispensable de faire remarquer qu'un élément essentiel nous manque pour porter une appréciation quelque peu exacte sur les faits que nous venons de signaler. Cet élément c'est le temps, le temps qui ne respecte pas ce qui se fait sans lui.

Assurément, un médicament qui provoque des améliorations subjectives importantes chez la majorité des malades traités, qui en peu de semaines supprime les expectorations bacillifères chez 53% d'entre eux et qui permet de constater des modifications radiologiques intéressantes dans près d'un tiers des cas, est du plus haut intérêt.

Mais ces régressions lésionnelles constatées aux R.X. se maintiendront-elles? Nous ne le savons pas.

La disparition des B.K. dans l'expectoration sera-t-elle définitive? Nous ne le savons pas.

Le médicament pourra-t-il être absorbé pendant de nombreux mois sans inconvénient pour le malade et sans que des souches résistantes de B.K. n'apparaissent? Nous ne le savons pas.

A ces questions, nous répondrons lorsque nous aurons un recul suffisant.

Cependant, aujourd'hui déjà, nous pouvons dire que le Rimifon est venu en aide à de nombreux malades chez lesquels les méthodes habituelles de traitement, la collapsothérapie et les antibiotiques usuels n'avaient pas donné les résultats escomptés. Cette simple constatation est des plus encourageantes et permet d'espérer en l'avenir, même si cet espoir doit s'exprimer avec toutes les réserves qu'une expérimentation de trop courte durée nous impose aujourd'hui.

### *Résumé*

Le Rimifon – hydrazide de l'acide isonicotinique – prescrit à 66 malades atteints de tuberculose pulmonaire cavitaire bacillaire, dont la grande majorité avait été traitée sans succès par diverses méthodes collapsothérapeutiques et par streptomycine et P.A.S., a donné des résultats satisfaisants. La majorité des patients ont présenté une augmen-

tation de poids, une diminution de la toux, une baisse de la température et une sédimentation nettement meilleure que précédemment. Les bacilles ont disparu de l'expectoration chez 35 malades donc dans 53% des cas. Vingt fois sur 66, il a été possible d'observer de nettes améliorations radiologiques.

Dans 5 cas de méningites tuberculeuses qui réagissaient mal au traitement classique par streptomycine et P.A.S., le Rimifon a procuré des améliorations cliniques remarquables, coïncidant avec des analyses du liquide céphalorachidien beaucoup plus favorables.

### *Zusammenfassung*

Das Rimifon (Isonikotinsäurehydrazid) ergab bei 66 Kranken, die an kavernöser Lungentuberkulose litten und zum großen Teil bereits ohne Erfolg mit verschiedenen kollaps-therapeutischen Methoden, mit Streptomycin und mit PAS behandelt worden waren, befriedigende Resultate. Die meisten Patienten zeigten Gewichtszunahme, Verminderung des Hustens, Senkung der Temperatur und eine bedeutend bessere Blutkörperchensenkung. Bei 35 Kranken, also in 53% der Fälle, war das Sputum bazillenfrei. In 20 von 66 Fällen zeigte das Röntgenbild eine deutliche Besserung.

In 5 Fällen von Hirntuberkulose, bei denen die klassische Behandlung mit Streptomycin und PAS versagt hatte, brachte das Rimifon eine bemerkenswerte klinische Besserung und weit günstigere Ergebnisse der Liquoranalyse.

### *Riassunto*

Il Rimifon – l'idracido dell'acido isonicotinico – ha dato risultati soddisfacenti in 66 casi di tubercolosi polmonare cavitaria bacillare, la maggior parte già trattati in precedenza senza successo coi diversi metodi della collassoterapia, con streptomicina e PAS. Nella maggior parte dei casi si ottenne un notevole aumento del peso, diminuzione della tosse, della febbre e valori di sedimentazione nettamente diminuiti. I bacilli scomparvero dall'espettorato di 35 ammalati pari al 53% dei casi trattati. In 20 casi su 60 fu pure possibile constatare un netto miglioramento dell'immagine radiologica.

In 5 casi di meningite tubercolosa che reagivano insufficientemente alla terapia classica con streptomicina-PAS, il Rimifon produsse un miglioramento clinico rimarcabile e in pari tempo una regressione netta dei reperti patologici del liquor.

### *Summary*

The administration of Rimifon (iso-nicotinic acid hydrazide) to 66 patients with pulmonary, cavitary, bacillary tuberculosis, of whom the great majority had been treated without success by various methods of collapse therapy and by streptomycin and P.A.S., gave satisfactory results. The majority of patients gained in weight, had less cough, lower temperature and a definitely better sedimentation than before treatment. The bacilli disappeared from the expectoration in 35 patients or in 53% of cases. In 20 cases out of 66, it was possible to see a definite improvement in the X-ray picture.

In 5 cases of tuberculous meningitis which reacted badly to the classical treatment with streptomycin and P.A.S., Rimifon produced remarkable clinical improvements, coinciding with a much more favorable analysis of the cerebro-spinal fluid.