

ANNEXE 2 - PROTOCOLE ET RÉSULTATS NON PUBLIÉS DE
L'ÉTUDE MULTICENTRIQUE A.O.M.I. STADE III

PROCOLE VADILEX INJECTABLE
AOMI STADE III
DOUBLE-AVEUGLE CONTRE PLACEBO
(Doppler repos - 10 jours)

NAMI 301

BUT DE L'ETUDE

Apprécier l'efficacité de Vadilex injectable par rapport au placebo chez des malades porteurs d'une artériopathie des membres inférieurs (AOMI) au stade III de la classification de Fontaine sur des critères cliniques (douleurs de décubitus et marche) et paracliniques (pressions systoliques distales au repos).

TYPE DE L'ETUDE

Etude en double-aveugle Vadilex injectable contre placebo avec séries parallèles.

LE TRAITEMENT

Chaque malade reçoit de l'héparine en perfusion à dose efficace. Chaque malade reçoit tous les jours pendant 10 jours une perfusion de huit ampoules de tartrate d'ifenprodil ou de placebo perfusées en quatre heures dans 500 cc de sérum glucosé isotonique.

CRITERES D'INCLUSION DES MALADES

- malades porteurs d'une AOMI au stade III de la classification de Fontaine,
- malades d'âge inférieur ou égal à 75 ans et de sexe indifférent,
- malades pour lesquels il est possible d'attendre au moins 10 jours une éventuelle intervention chirurgicale,
- malades ayant déjà été opérés (chirurgie directe et/ou sympathectomie).

CRITERES D'EXCLUSION DES MALADES

- malades à un autre stade de la classification de Fontaine en particulier les malades qui présentent des troubles trophiques à type de cyanose, d'anomalies des phanères et a fortiori d'ulcère, de nécrose ou de gangrène (stade IV parcellaire ou vrai),
- malades présentant une ischémie subaiguë,
- malades d'âge supérieur à 75 ans,
- malades présentant une insuffisance cardiaque décompensée et/ou une coronarite évolutive et/ou des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral,
- toute thérapeutique vasoactive associée pouvant modifier le contenu ou le contenant artériel à l'exception des thérapeutiques dont les effets premiers ne sont pas périphériques (inhibiteurs calciques ou bêtabloquants par exemple) et à condition que le traitement ait été institué quelques semaines avant l'entrée dans l'étude,
- contre-indication à la mise sous anticoagulants.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

J0 : Bilan de pré-inclusion

- bilan clinique comprenant un interrogatoire standardisé portant essentiellement sur 3 items : douleurs, sommeil, activité physique,
- bilan biologique classique (cf cahier d'observation),
- examen Doppler (localisation des lésions), prise des pressions systoliques distales de repos (PSr) et détermination de l'index systolique de repos (ISr),
- artériographie (si celle-ci n'avait pas déjà été réalisée auparavant).

Si le malade correspond aux critères d'inclusion, il est considéré comme **INCLUS** et on lui attribue un numéro de randomisation et un lot de médicaments.

J5 : Examen intermédiaire

- interrogatoire standardisé permettant d'apprécier l'action des thérapeutiques (efficacité et tolérance) tant au cours qu'au décours des perfusions.

J11 : Examen final

- bilan clinique complet avec interrogatoire standardisé,
- examen Doppler avec PSr et ISr,
- bilan de tolérance.

Chaque jour une fiche de renseignements placée sur la pancarte permet de relever les informations fournies par le personnel soignant ou par le médecin lors de sa visite quotidienne.

CRITERES DE JUGEMENT

L'analyse prendra en compte les variations entre J0 et J11 :

- des critères cliniques :
 - . évolution des signes subjectifs (douleurs de décubitus, sommeil et aptitude à reprendre la marche) sur les données fournies par l'interrogatoire et par le personnel soignant,
 - . appréciation de la tolérance.
- des critères paracliniques :
 - . évolution des PSr et de l'ISr.

RESULTATS ETUDE MULTICENTRIQUE N AMI 301

=====
 (34 centres - 150 malades)

Amélioration (%)

	VADILEX	PLACEBO	p.
Séjour	88,5 *	56,5	0,00001
Perfusions	87,8 **	63	0,0009
Douleurs	70,5 ***	39,7	0,0003
Sommeil	66,7 *	25	0,00001
Marche	75 ****	50	0,011

Appréciation des malades à J11 de leur amélioration
 (en pourcentage) pour le groupe Vadilex et le groupe
 placebo (* p = 0,00001 ; ** p = 0,0009 ; *** p = 0,0003 ;
 **** p = 0,011)

	DOULEURS*		SOMMEIL**		ACTIVITE PHYS.***	
	t.i.	placebo	t.i.	placebo	t.i.	placebo
Aggravation/non modificat.	11	36	15	37	22	39
Légèrement améliorés	12	18	10	16	7	4
Franchement améliorés	33))70%	15))30%	32))68,7%	15))30%	25))62%	20))40%
Disparition	22)	8)	23)	8)	24)	9)
	78	77	80	76	78	72

Appréciation globale de l'expérimentateur (en pourcentage)
 (* p = 0,000008 ; ** p = 0,0004 ; *** p = 0,006)



A la demande des Laboratoires ROBERT & CARRIERE, 22 Avenue de Galilée, 92350 LE PLESSIS ROBINSON, nous avons ci-après mené une étude statistique comparative :

" VADILEX vs SALBUTAMOL "

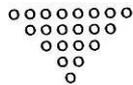
Il nous a été remis comme base de ce travail, les fiches d'observation clinique réalisées à MONTPELLIER par l'Equipe de Monsieur le Professeur 

- GIF s/Yvette, MARS 1986 -



PLAN DE CETTE ETUDE :

- I. Introduction.
- II. Etude comparative des principaux paramètres :
 - A. Critère "âge" : Homogénéité ;
 - B. Critère "nombre de grossesses" : Homogénéité ;
 - C. Critère "tolérance qualitative" : Tableau développé ;
 - . Comparaison inter-séries ;
 - D. Critère "efficacité" : Tableau de répartition ;
 - . Comparaison inter-séries.
- III. Conclusion.



D. Critère "efficacité" : Comparaison inter-séries :

	EFFICACITE				Total
	PRODUIT A		GROUPE B		
Nulle & Moyenne	2	18.18%	5	50.00%	7
Bonne & Excellente	9	81.82%	5	50.00%	14
Sous - total	11	100.00%	10	100.00%	21
Non cotés	0	///	0	///	0
Total	11	///	10	///	21
Test	Chi-deux				///
X ² y	1.169				
p	0.280				
Conclusion	NS				

III. CONCLUSION :

* Les deux séries sont homogènes en ce qui concerne les âges et le nombre de grossesses, en dépit d'une moyenne d'âges sensiblement plus élevée sous "B" (30,6 ans) que sous "A" (24,8 ans).

* Elles ne diffèrent significativement l'une de l'autre, ni sur la tolérance (toujours bonne ou excellente), ni sur l'efficacité, en dépit, pour ce dernier point, d'un léger avantage au groupe "A" (81,8% d'appréciations "bonne & excellente"), sur la série "B" (50% d'appréciations "bonne & excellente").
