

pH2419

Professeur [REDACTED]

61 - 91 R. & C.
comprimés

EXPERTISE CLINIQUE

RAPPORT D'EXPERIMENTATION CLINIQUE

du médicament

"61-91 R & C"

— : — : — : — : — : — : — : —

établi le 22 juillet 1970

par le Docteur

Professeur au

Chef du Service d'Ophtalmologie à l'Hôpital

Expert clinicien agréé par le Ministre de la
Santé publique et de la Sécurité Sociale

catégorie : Ophtalmologie

nommé par arrêté du 24 avril 1970

A la demande de la Société d'Exploitation des Laboratoires ROBERT & CARRIERE, 1 et 1 bis avenue de Villars - PARIS VII°, nous avons procédé, dans notre service [REDACTED], à l'expérimentation clinique du médicament provisoirement dénommé 61-91 R & C.

Ce médicament est présenté sous forme de comprimés, et répond à la formule suivante :

- tartrate neutre de (p. hydroxy-phényl)-1 (benzyl-4 pipéridine-1)-2 propanol-1 10 mg
- excipient Q.S.p. un comprimé sécable

Avant tout essai clinique, nous avons pris connaissance :

- du rapport d'expertise analytique établi par Monsieur [REDACTED], Expert agréé,
- du rapport d'expertise toxico-pharmacologique établi par Monsieur [REDACTED] Expert agréé.

Nous avons noté, dans ce dernier rapport, que le 61-91 R & C présente, chez l'animal, une importante action vaso-dilatatrice. Cette action de type alpha bloquant est prolongée, se manifestant au niveau de nombreux territoires, et en particulier, du cerveau.

Nous avons également noté que le 61-91 R & C est très peu toxique, la DL 50, chez la souris, par voie orale, est de 275 mg/kg; aucune anomalie biologique ou histologique viscérale n'a été observée au cours ou à la fin des épreuves de toxicité chronique.

Pour réaliser nos essais, nous avons utilisé des échantillons qui nous ont été remis par le fabricant et qui appartenaient au lot [REDACTED] (lot de visa), ainsi qu'aux lots [REDACTED] et [REDACTED].

Ces derniers échantillons ont été contrôlés par le fabricant conformément au protocole approuvé par l'Expert analyste, Monsieur [REDACTED].

./...

Dans la rédaction du présent rapport, nous avons adopté le plan suivant :

- 1 - L'électro-rétinographie : moyen d'étude d'un vasodilatateur
- 2 - Le choix des malades
- 3 - Résultats thérapeutiques
- 4 - Appréciation de la tolérance
- 5 - Conclusion
- 6 - Tableau récapitulatif des observations
- 7 - Les observations

I - L'ELECTRO-RETINOGRAPHIE, MOYEN D'ETUDE D'UN VASODILATATEUR

L'ophtalmologiste a toujours recherché à étayer son diagnostic par un examen objectif du globe oculaire, mais aussi par diverses explorations complémentaires (acuité et champs visuels, vision des couleurs, sens lumineux). Depuis quelques années, l'électrorétinographie est venue s'ajouter à ces investigations, apportant des résultats que l'on peut heureusement comparer à ceux fournis par l'électro-encéphalogramme au neurologue.

On peut définir l'électrorétinogramme (E.R.G.) comme "l'enregistrement d'une riposte électrique de la rétine à une forte stimulation lumineuse". Le mécanisme de cette réponse rétinienne n'est pas encore complètement connu, mais certaines acquisitions expérimentales et cliniques permettent d'envisager des hypothèses assez bien fondées concernant l'origine de l'E.R.G.

Comme toutes les cellules nerveuses, les éléments figurés de la rétine possèdent, en dehors de toute excitation, un potentiel de repos. On peut d'ailleurs apprécier l'existence globale de ce "courant de repos" en l'enregistrant expérimentalement entre les surfaces internes et externes de la rétine.

./...

Dans la pratique, on peut obtenir des résultats superposables en recueillant cette différence de potentiel entre la cornée (électro-positive comme la partie interne de la rétine) et la région périoculaire qui hérite de l'électronégativité de la surface externe de la sclère.

Toute stimulation lumineuse va modifier le potentiel de repos avec dépolarisation lente et graduée des cellules, ce qui exprimera leur potentiel d'action.

L'E.R.G. constituera donc une réponse globale et non unitaire de certains éléments rétinien.

En effet, on admet que, seules les cellules de l'épithélium pigmentaire, du neuro-épithélium sensoriel (cônes et bâtonnets), et les cellules bipolaires, interviennent dans la genèse de l'E.R.G., à l'exclusion des cellules ganglionnaires. Il résulte donc que l'E.R.G. n'est que la manifestation bio-électrique des structures les plus externes de la rétine et qu'il s'avère incapable, à lui seul, de traduire l'activité des cellules qui constituent la tête du nerf optique.

L'effet d'une médication vasodilatatrice sur la circulation rétinienne est difficile à étudier par la simple ophtalmoscopie, sauf en cas d'accident aigu (oblitération de l'artère centrale de la rétine) où l'injection rétro-bulbaire permet parfois, si elle est réalisée à temps, de lever le spasme vasculaire. Lorsque la sclérose vasculaire réduit le calibre des artères, il est délicat d'apprécier les variations exactes de diamètre d'un vaisseau sous l'action d'un vasodilatateur, car même les procédés micrométriques les plus fins ne permettent pas des mesures précises.

La détermination de l'acuité visuelle n'est aussi d'aucun secours, car ces malades ne présentent pas toujours des troubles visuels.

La mesure de la tension de l'artère centrale de la rétine est assez aléatoire, car bien souvent la pression diastolique rétinienne est basse. C'est pour ces différentes raisons que l'on s'est adressé à l'électrorétinographie pour apprécier l'éventuelle amélioration des potentiels d'action rétinien sous l'effet de médicaments vasodilatateurs.

./...

L'E.R.G. comporte une onde "a", électro-négative et un complexe "b" électro-positif, qui présente lui-même deux accidents : une onde "b1" qui exprime l'efficacité du système photopique et une onde "b2" qui est le reflet de celle du système scotopique. Ce complexe "b" relève de l'activité des cellules bipolaires, soumises elles-mêmes à l'influence circulatoire de l'artère centrale de la rétine et de ses branches.

Physiologiquement, il est donc possible d'étudier l'activité d'un vasodilatateur rétinien grâce aux variations d'amplitude de l'onde "b" de l'E.R.G.

Plusieurs auteurs se sont inspirés de ce principe et leurs expérimentations ont été, dans l'ensemble, positives.

- HENKES (1951) a montré que les drogues vasodilatatrices augmentaient l'amplitude de l'onde "b".
- JACOBSON et LINCOLN (1954) ont constaté que l'amplitude de l'onde "b" augmentait sous l'influence de la papavérine I.V., de la trinitroglycérine sublinguale, de la tolazoline I.V.
Par contre, l'acide nicotinique ou l'infiltration du ganglion stellaire n'entraînait aucune modification de l'E.R.G.
- JACOBSON et BASAR (1956) ont remarqué que le "nylidrin" (du groupe épinéphrine-éphédrine) administré per os avait aussi un effet favorable sur cette onde "b".
- PAPTS et HECK (1957) ne constataient aucune variations de l'E.R.G. avec des doses moyennes de vasodilatateurs chez les sujets normaux, mais, chez des individus présentant des troubles vasculaires modérés, le produit entraînait une élévation plus ou moins importante de l'amplitude "b". Ils interprétaient cette action comme la traduction d'un trouble métabolique réversible.

C'est pourquoi nous avons choisi cette méthode, que nous utilisons depuis plusieurs années, pour objectiver l'activité du 61-91 R & C, en l'associant-aux données cliniques (acuité visuelle, troubles subjectifs) ;

- à l'ophtalmoscopie : examen du fond d'oeil (F.O.) ;
- parfois, à la mesure de la tension de l'artère centrale de la rétine (T.A.C.R.).

On admet que l'E.R.G. pathologique se manifeste par des modifications des temps de culmination, de la durée et surtout de l'amplitude des ondes.

Karpe a défini comme suit les altérations de l'E.R.G. :

- Supernormal où le complexe "a" reste normal et le complexe "b" augmente de voltage.
- Négatif + où les deux composantes "a" et "b" ont une amplitude supérieure à la normale.
- Négatif - avec une onde "a" toujours supérieure à la normale, mais un complexe "b" inférieur ou égal au voltage du tracé normal.
- Subnormal où "a" et "b" sont diminués.
- Eteint ou non enregistrable caractérisant un tracé sans déflexion.

L'étude de l'E.R.G. au décours des différentes phases de l'adaptation rétinienne montre des atteintes dissociées des systèmes rétiniens photopiques et scotopiques.

L'E.R.G. est le reflet de l'activité bio-électrique de certaines structures rétiniennes et apporte donc des arguments diagnostiques et pronostiques intéressants dans un certain nombre d'affections rétiniennes isolées ou associées à des maladies générales.

Une technique rigoureuse permet des comparaisons utiles et sûres entre les deux enregistrements.

La méthode dynamique de JAYLE (E.R.G. de la rétine adaptée à la lumière puis à l'obscurité) a été choisie, car elle autorise une étude du comportement de l'onde "b1" (photopique) et de l'onde "b2" (scotopique).

II - CHOIX DES MALADES

Nous avons vérifié l'activité du 61-91 R & C, au moyen :

- de critères cliniques, dont nous avons vu les difficultés d'appréciation,
- de critères ophtalmoscopiques,
- de critères électrorétinographiques surtout.

./...

Nos 20 observations se classent en 2 groupes :

- 1°) Malades présentant une artériosclérose rétinienne simple, avec signes de croisement artério-veineux, avec ou sans rétinopathie hypertensive (obs. n° 3), sans signe de souffrance rétinienne : 12 observations (obs. n° 1 à 12).
- 2°) Malades présentant, en plus des signes d'artériosclérose, une dégénérescence maculaire sénile liée à une insuffisance circulatoire dont il était difficile de préciser le siège exact (niveau vasculaire ou rétinien); le pronostic de cette affection est sévère : 8 observations (obs. n° 13 à 20).

Les malades étaient âgés de 34 à 72 ans, avec un âge moyen de 56 ans.

La posologie adoptée a été la suivante :

3 comp. à 10 mg de 61-91 R & C par jour (posologie progressive au cours de nos premiers traitements) dans la majorité des cas : 15 observations.

2 comp. par jour dans 2 observations (n° 9 et 12).

4 comp. par jour dans 3 observations (n° 8, 10 et 17)

La durée du traitement a été variable : 21 jours pour les plus courts (7 observations) et 120 jours pour les plus longs (obs. n° 9 et 11), avec une durée moyenne de 51 jours.

Protocole électrophysiologique

Un premier tracé était enregistré la veille du début du traitement et un second dans les 3 jours qui suivaient l'arrêt de la thérapeutique.

Pour les trois malades traités pendant 3 mois, le contrôle E.R.G. a été pratiqué avant le traitement, à la fin du premier mois et après le 3ème mois (obs. n° 9, 11 et 16).

III - RESULTATS OBTENUS

1°) Malades atteints d'artériosclérose rétinienne simple, 12 cas

- sur le plan clinique :

amélioration de la TACR chez le malade de l'observation n° 3
atteint d'artériosclérose rétinienne avec rétinopathie/: O D G 70, puis
O D : 50 et O G : 60. hypertensive

Disparition de sensation de "corps flottants" (obs. n° 5).

Disparition des "brouillards visuels" (obs. n° 8) et des troubles
visuels (obs. n° 9 et 10).

Amélioration de l'acuité visuelle (obs. n° 2 et 12).

- sur le plan ophtalmoscopique :

. légère amélioration du FO (obs. n° 2) : les maculas sont
moins ternes,

. disparition de l'oedème para-maculaire chez le malade de l'obs.
n° 9 présentant une rétinopathie centrale angio-spatique très
probable,

. disparition de l'oedème maculaire chez le malade de l'obs. n° 12.

- sur le plan électrorétinographique :

. chez 6 malades, dont les tracés étaient hypovoltés (obs. n° 1 à
6 incluse), le traitement par le 61-91 R & C a permis la normali-
sation des réponses, l'onde b_1 était augmentée de 50 microvolts
en moyenne,

. chez 3 malades, dont les tracés étaient hypervoltés avant tout
traitement (signe d'irritabilité rétinienne souvent constaté
dans l'artériosclérose), la thérapeutique a permis le retour
à des voltages normaux (obs. n° 7, 8 et 9).

Dans ces 3 cas, la normalisation de l'activité bio-électrique s'est
accompagnée d'une disparition des signes fonctionnels oculaires qui
avaient motivé la consultation devant l'ophtalmologiste. C'est un point
intéressant qui mérite d'être souligné.

./...

- . chez le malade de l'obs. n° 11, il a fallu 4 mois de traitement par le 61-91 R & C pour normaliser les tracés,
- . chez 2 malades, l'E.R.G. ne s'est pas modifié (obs. n° 10 et 12), mais chez l'un d'entre eux (obs. n° 12), un oedème maculaire, d'apparition récente a disparu sous l'effet d'un traitement de 2 mois par le 61-91 R & C.

Ainsi, chez les 12 malades atteints d'artériosclérose rétinienne simple, avec ou sans rétinopathie hypertensive, nous avons obtenu :

- . 10 bons résultats, dont un acquis après 2 mois de traitement,
- . 2 échecs.

2°) Malades atteints d'artériosclérose rétinienne avec dégénérescence maculaire : 8 cas

- . chez 7 malades, il n'y a eu aucune modification de l'aspect ophtalmoscopique et de l'E.R.G.,
- . chez un malade (obs. n° 20) qui présentait une artériosclérose avec début de dégénérescence maculaire, l'atteinte du système photopique (diminution de l'onde b_1) a disparu après 3 mois de traitement,
- . chez le malade de l'obs. n° 13, l'action bénéfique du traitement par le 61-91 R & C n'apparaît que pour l'oeil droit, où il n'y avait pas de lésion maculaire, mais une simple artériosclérose.

Ainsi, lorsqu'une dégénérescence maculaire d'ordre vasculaire complique l'artériosclérose, l'effet de la médication ne se fait sentir que si l'atteinte est récente et peu prononcée.

IV - LA TOLERANCE

Le 61-91 R & C, administré quotidiennement pendant une période allant de 3 semaines à 4 mois, n'a entraîné aucun phénomène subjectif ou objectif d'intolérance, en particulier pas de trouble d'hypotension orthostatique, pas de tachycardie, pas de désordres digestifs.

V - CONCLUSIONS GENERALES

Le vasodilatateur 61-91 R & C, administré à la dose de 3 comp. à 10 mg par jour pendant 3 semaines, parfois pendant 4 mois, a une action indiscutable sur l'activité rétinienne électrique en cas d'artériosclérose rétinienne simple, 10 fois sur 12.

Il permet, dans des cas favorables, de normaliser un tracé électro-rétinographique, altéré par une défaillance de la circulation rétinienne sans lésion maculaire objective. L'augmentation d'amplitude de l'onde b_1 de l'E.R.G. est évidente dans ces 10 cas.

Le syndrome fonctionnel est aussi amélioré : les malades accusent une amélioration subjective (disparition des myodisopsies).

L'efficacité du 61-91 R & C paraît exercer une action bénéfique essentiellement sur le réseau artériel rétinien, ce qui est prouvé par l'amélioration des potentiels d'action rétiniens et notamment de l'onde b_1 , expression électro-physiologique du système photopique.

Lorsqu'une dégénérescence maculaire d'ordre vasculaire complique l'artériosclérose, le médicament n'influence pas les altérations des potentiels d'action, l'activité bio-électrique rétinienne n'est pas influencée.

Cependant, dans ce cas, lorsque l'atteinte est récente et peu prononcée, la perturbation électro-physiologique (atteinte de l'onde b_1) peut être réversible sur l'action du 61-91 R & C.

Le vasodilatateur 61-91 R & C nous apparaît donc comme un médicament très intéressant dans le traitement des artérioscléroses rétiniennes simples avec ou sans rétinopathie hypertensive, et, dans la phase initiale, les maculopathies dégénératives qui compliquent cette artériosclérose.

Très bien toléré à la posologie de 3 ou 4 comprimés à 10 mg par jour, le 61-91 R & C peut être prescrit pendant plusieurs mois; il constitue un progrès thérapeutique dans le domaine de ces affections.

PARIS, le



Obs.	Age	Diagnostic	Posologie	Durée en J.	R é s u l t a t			Tolérance
					A.V.	F.O.	E.R.G.	
1	49	Artériosclérose rétinienne	3 comp.	21	10 inchangée	non modifié	normalisé	bonne
2	58	Artériosclérose rétinienne importante	3	21	améliorée	légère amélioration	normalisé	bonne
3	67	Artériosclérose rétinienne avec rétine hypertensive	3	21	inchangée	non modifié	nette amélioration	bonne
4	54	Artériosclérose rétinienne avec capillarose maculaire	3	21	inchangée	non modifié	amélioré	bonne
5	59	Artériosclérose rétinienne marquée	3	28	10 inchangée	non modifié	normalisé	bonne
6	57	Artériosclérose rétinienne avec capillarose diffuse	3	35	09 inchangée	non modifié	normalisé	bonne
7	48	Artériosclérose rétinienne, mîgraines ophtalmiques	3	30	10 inchangée	non modifié	normalisé	bonne
8	54	Artériosclérose rétinienne avec altérations para-maculaires	4	75	inchangée, disparition brouillards visuels	non modifié	normalisé	bonne
9	34	Artériosclérose rétinienne avec oedème para-maculaire	2	120	amélioré disparition oedème para-maculaire	disparition oedème para-maculaire	normalisé	bonne
10	69	Artériosclérose rétinienne importante	4	45	amélioration subjective	non modifié	non modifié	bonne
11	57	Artériosclérose rétinienne	3	120	10 inchangée	non modifié	normalisé tardivement	bonne
12	49	Artériosclérose rétinienne avec oedème maculaire O.D.	2	62	améliorée	disparition oedème maculaire O.D.	inchangée	bonne
13	58	Artériosclérose rétinienne, maculopathie dégénérative F.O.G.	3	21	inchangée	non modifié	amélioration O.D. - non modifiée O.G.	bonne
14	66	Artériosclérose rétinienne et maculopathie exsudative.	3	21	inchangée	non modifié	non modifié	bonne
15	67	Dégénérescence maculaire	3	21	inchangée	non modifié	non modifié	bonne
							.../.....	

(suite du tableau récapitulatif)

Obs.	Age	Diagnostic	Posologie	Durée en j.	R é s u l t a t			Tolérance
					A.V.	F.O.	E.R.G.	
16	61	Maculopathie dégénérative	3	90	inchangée	non modifié	non modifié	bonne
17	62	Maculopathie dégénérative	4	45	améliorée	non modifié	non modifié	bonne
18	72	Rétinopathie diabétique et maculopathie spécifique et dégénérative	3	90	inchangée	non modifié	non modifié	bonne
19	58	Artériosclérose rétinienne et début de maculopathie dégénérative	3	90	inchangée	non modifié	non modifié	bonne
20	60	Artériosclérose rétinienne et début de maculopathie dégénérative	3	90	inchangée	non modifié	disparition de l'atteinte du système photopique	bonne