

PH 2419

Professeur 

6 1 - 9 1 R. C.
c o m p r i m é

EXPERTISE CLINIQUE

R A P P O R T D' E X P E R I M E N T A T I O N C L I N I Q U E

du médicament "61-91 R & C"

comprimés

-:-:-:-:-

Rapport établi le 23 mars 1971

par le Docteur [REDACTED]

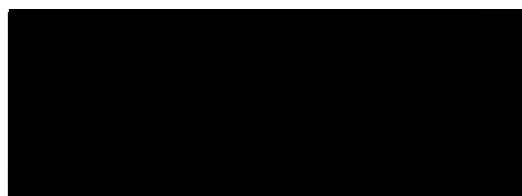
Médecin des Hôpitaux

Professeur agrégé [REDACTED]

Expert clinicien agréé, catégorie : Médecine interne

Nommé par arrêté du 30 décembre 1966,

renouvelé par arrêté du 24 avril 1970.



A la demande la Société d'Exploitation des Laboratoires ROBERT & CARRIERE, 1 et 1 bis, avenue de Villars, PARIS (7e), nous avons procédé dans notre Service de Médecine générale, à l'expérimentation du médicament provisoirement dénommé 61-91 R & C.

Ce médicament était présenté sous forme de comprimés à 10 milligrammes de produit actif et il répond à la formule suivante :

- Tartrate neutre de (p. Hydroxy-Phényl) - (Benzyl-4-Pipéridino - 1) -
2 propanol - 1 : 10 mg

(Excipient Q.s.p. un comprimé sécable de 120 mg

Préalablement à notre expérimentation, nous avons pris connaissance du rapport d'expertise analytique établi par Monsieur [REDACTED], Expert agréé, ainsi que du rapport d'expertise toxicopharmacologique établi par Monsieur le Professeur [REDACTED], Expert agréé, et par Monsieur [REDACTED].

Nous avons noté que le 61-91 R & C se présente expérimentalement comme un vasodilatateur très puissant, de type alpha-bloquant, et que sa toxicité est très faible : la DL 50 par voie orale est de 320 mg/Kg chez la souris ; aucune anomalie biologique ou histologique n'a été signalée au cours et en fin des épreuves de toxicité chronique.

Nous avons utilisé dans notre étude clinique, des échantillons appartenant au lot qui avait été contrôlé par les Laboratoires ROBERT & CARRIERE, conformément au protocole approuvé par l'Expert analyste, Monsieur [REDACTED], lot n° [REDACTED] (lot de visa).

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

- . Choix des malades
- . Conditions du traitement
- . Critères d'appréciation et résultats thérapeutiques
- . Tolérance
- . Conclusions générales
- . Tableau des observations
- . Les observations

I - CHOIX DES MALADES

Nous avons prescrit le 61-91 R & C comprimés à 29 malades hospitalisés dans le Service de Monsieur le Professeur [REDACTED] ou suivis à notre consultation.

Il s'agissait de 9 hommes et de 20 femmes.

L'âge de ces malades s'échelonnait entre 41 et 94 ans, avec un âge moyen de 76 ans.

Tous ces malades, sauf un, présentaient une vasculopathie ;

1 - Soit artériopathie périphérique des membres inférieurs : 8 observations (n° 5, 9, 12, 23, 26, 27, 28 et 29).

. Quatre malades seulement (9, 26, 28 et 29) ont été traités comme des artéritiques.

. Les résultats constatés sur le malade n° 27 ont été repris à la fois dans l'appréciation de l'efficacité du médicament dans les artériopathies et dans les vasculopathies cérébrales.

. Les trois autres malades présentaient une vasculopathie cérébrale qui passait au premier plan (5, 12, 23). C'est pourquoi nous les avons classés dans le groupe suivant de nos malades.

Signalons enfin que :

. le malade de l'observation 9 était également atteint d'une coronaropathie.

. le malade de l'observation 26, diabétique, présentait également un angor d'effort ancien, une atteinte rénale, et on relevait dans ses antécédents deux accidents vasculaires cérébraux régressifs à type d'hémiplégie.

2 - Soit un tableau d'insuffisance circulatoire cérébrale du sujet âgé : 23 observations. En réalité, on pouvait chez plusieurs malades retrouver parfois plusieurs types topographiques d'insuffisance circulatoire cérébrale.

Parmi ces malades :

a - 10 avaient présenté un accident vasculaire cérébral, le plus souvent à type hémiplégique (obs. n° 3, 5, 8, 10, 14, 17, 18, 19, 20 et 24). Il s'agissait de séquelles d'hémiplégie. Dans 2 cas (obs. n° 14 et 18) l'accident était récent.

./...

Le traitement par le 61-91 R & C avait été prescrit essentiellement en raison des troubles circulatoires cérébraux diffus associés.

- . le malade de l'obs.n° 8 était un pseudo-bulbaire, grabataire à la suite d'une hémiplegie survenue 6 mois auparavant;
- . le malade de l'obs.n° 18 venait de présenter un accident vasculaire résolutif.

- b - 10 malades présentaient les caractéristiques de l'insuffisance circulatoire cérébrale diffuse, avec ses manifestations chroniques d'allure dépressive ou agressive, des troubles de la mémoire et de l'attention, difficulté de compréhension, modification d'affectivité : obs. N° 4, 11, 12, 13, 15, 21, 22, 23, 25 et 27. Le malade de l'observations n° 27 a déjà été classé dans le chapitre artériopathie.

Il faut souligner qu'il est difficile, dans certains cas, d'affirmer que ce syndrome a pour origine un déficit vasculaire, c'est le cas de l'obs. n° 12 où il existait un éthylysme important et certain, et des obs. n° 13, 15, 21 où les malades se présentaient comme des déments séniles, peut-être par involution cellulaire, ou par un processus mixte, dégénératif et vasculaire.

- c - 5 malades avaient un syndrome très évocateur d'insuffisance circulatoire vertébro basilaire : obs. n° 1, 6, 7, 19 (déjà citée) et 25 (déjà citée pour insuffisance circulatoire cérébrale diffuse).

Ces malades se plaignaient de vertiges avec dérobement des jambes.

- d - Chez 8 malades, nous avons pu mettre en évidence un syndrome d'insuffisance circulatoire carotidienne :

- soit assez pur (observation n° 16);
- soit associé aux syndromes précédents : obs. n° 10, 11, 14, 17, 18, 20 et 24.

- 3 - Enfin, une de nos observations, (n° 2) concerne un homme de 41 ans, grand hypochondriaque que nous avons traité pour migraine.

./...

Lésions et tares associées

Nous avons relevé chez nos 29 malades les lésions associées suivantes, de nature vasculaire, dégénérative ou d'étiologie autre :

- insuffisance cardiaque : 4 (obs. n° 19, 21, 23 et 25),
- arythmie complète : 1 (obs. n° 22),
- hypertension artérielle : 1 (obs. n° 4),
- artérite des membres inférieurs : 3 (obs. n° 5, 12 et 23),

à côté des observations 9, 26, 27, 28 et 29

- angor : 5 (obs. n° 7, 9, 10, 19 et 26),
- syndrome parkinsonien : 7 (obs. n° 1, 4, 7, 11, 16, 24 et 25),
- éthylisme : 1 (obs. n° 12),
- spondylarthrite ankylosante : 1 (obs. n° 7),
- cachexie, hypotrophie, misère physiologique : 2 (obs. n° 11, 12),
- diabète : 3 (obs. 19, 26 et 28).

Examens pratiqués

A côté de l'examen clinique général et neurologique, nous avons, dans la majorité des observations, pratiqué les examens suivants :

- Examens biologiques : urée, glycémie, examen des urines
- Examen ophtalmologique avec Fond d'oeil
- Electro-cardiogramme
- Electro-encéphalogramme : 13 fois
- Examen psychométrique : 16 fois

Comme nous le verrons, nous avons apprécié les résultats du traitement par le 61-91 R & C plus par une méthode globale, clinique, d'appréciation du comportement des malades, que par des tests analytiques difficiles à mettre en pratique.

Cependant, nous avons essayé d'apprécier le comportement, l'état psychique de ces malades au moyen d'un questionnaire simple, facile à mettre en oeuvre. Les examens ont tous été réalisés par le même observateur.

Le détail de tous ces examens figure dans le compte-rendu des observations rapportées en annexe.

II - CONDITIONS DU TRAITEMENT

Nous avons prescrit le 61-91 R & C à raison de 3 comprimés 27 fois, de 6 comprimés par jour 2 fois (obs. n° 26 et 29), pendant une période de 8 jours pour le traitement le plus court (obs. n° 25) et de 196 jours pour le traitement le plus long.

En moyenne, nous avons prescrit le 61-91 R & C pendant 48 jours, à raison de 1 ou 2 comprimés à chacun des 3 repas.

Le 61-91 R & C a été le seul vasodilatateur utilisé, sauf dans l'obs. n° 18 où il a été associé au Dedy1 : il a été administré, soit d'emblée, soit en remplacement d'un autre médicament prescrit antérieurement avant l'entrée dans le Service, comme l'Hydergine, l'isoxsuprine, une rutine, un nicotinate (obs. n°1, 2, 3, 4, 8, 9 et 14).

D'autres médicaments ont été prescrits en raison de l'état des malades : antibiotiques, tonicardiaques, anti-parkinsoniens, anti-diabétiques...

III - CRITERES D'APPRECIATION ET RESULTATS THERAPEUTIQUES

1°) Critères d'appréciation :

Pour juger de l'efficacité du 61-91 R & C, nous nous sommes basé :

a) - essentiellement sur des arguments cliniques : étude du comportement général et tests élémentaires de psychométrie. Nous avons, en particulier, étudié les éléments suivants :

- . troubles du comportement (jugement, humeur, affectivité, agressivité, activité, crainte de l'avenir, angoisse);
- . perturbations mnésiques;
- . désorientation temporo-spatiale;
- . agitation, insomnie;
- . vertiges, céphalées;
- . incontinence sphinctérienne.

Il est important de souligner qu'il est très difficile de porter un jugement de valeur sur le comportement de ces malades : un malade âgé s'améliore toujours plus ou moins quand on s'occupe de lui. Les résultats des tests psychométriques ne sont pas assez nuancés. Il y a toujours le risque d'un certain apprentissage lorsque ces examens sont trop souvent renouvelés. Il existe toujours une récupération psychomotrice spontanée à la suite des accidents vasculaires, et, à l'inverse, la possibilité d'une coïncidence entre le traitement et l'aggravation spontanée du malade. Cependant, certaines constatations sont objectives : troubles du sommeil, continence sphinctérienne.

Finalement, seule compte l'appréciation globale que l'on peut avoir après un mois de traitement au moins.

b - Très accessoirement sur des arguments électro-encéphalographiques.

Cet examen est intéressant dans le diagnostic de ces affections et l'altération du tracé peut orienter vers l'hypothèse d'une involution d'origine artériopathique.

Par conséquent, les constatations cliniques du comportement global du malade, allié, à quelques tests analytiques simples, restent les bases les plus sûres de l'appréciation d'un médicament dans ces cas.

Nous avons classé nos résultats de la façon suivante :

- résultats favorables, lorsque nous avons constaté une très nette amélioration de l'état du malade, de son comportement;
- améliorations cliniques, lorsque le résultat, sans être excellent, nous a semblé bénéfique;
- échecs;
- non significatifs, lorsque nous avons constaté une amélioration indiscutable, mais que l'on pouvait légitimement mettre sur le compte, soit d'un effet placebo, soit d'une amélioration clinique spontanée.

Il ne faut pas, en effet, oublier qu'il s'agissait de malades âgés, qu'il était indispensable de tenir compte de la gravité de l'histoire clinique à l'entrée dans le service, du nursing et du fait que nos malades n'étaient pas spécialement triés au départ.

- Globalement, nous avons obtenu :

- . 16 bons résultats,
- . 3 améliorations (obs. n° 2, 14 et 15),
- . 7 échecs (obs. n° 1, 3, 5, 16, 17, 19 et 21),
- . 3 résultats non significatifs (obs. n° 10, 15 et 24).

./...

- Selon les indications

a) Artériopathies des membres inférieurs ; 5 cas

5 bons résultats

Le 61-91 R & C nous est apparu comme un médicament actif dans cette indication, à la dose de 3 ou 6 comprimés par jour.

Son effet est net sur le périmètre de marche et sur les phénomènes douloureux du décubitus.

Le résultat de l'observation n° 26 est significatif à cet égard : artériopathie chez une diabétique chez laquelle on envisageait l'amputation à mi-cuisse du membre inférieur gauche. Le traitement entrepris, d'abord avec le soluté 61-91 R & C en intra-artériel, puis per os, a permis d'obtenir la sédation rapide des douleurs (en 48 heures) et, à plus long terme, la cicatrisation.

b) Insuffisance circulatoire cérébrale chez des sujets ayant présenté un accident vasculaire : 10 cas

- . 3 résultats favorables (obs. n° 8, 18, et 20),
- . 1 amélioration (obs. n° 14),
- . 4 échecs (obs. n° 3, 5, 17 et 19),
- . 2 résultats non significatifs (obs. n° 10 et 24).

Le malade de l'obs. n° 10 a peut-être présenté une amélioration de la thymie, mais qui ne nous a pas semblé méritée d'être retenue dans cette hémiplégie fixée.

La malade de l'obs. n° 24, aphasique, a présenté une certaine récupération, mais que l'on pouvait mettre sur le compte de l'évolution normale de l'affection.

c) Insuffisance circulatoire cérébrale par vasculopathie ischémique probable : 10 cas (dont l'observation n° 27 classée dans les artérites des membres)

- . 6 résultats favorables (obs. n° 4, 11, 12, 13, 22 et 23),
- . 1 amélioration (obs. n° 25),
- . 2 échecs (obs. n° 21 et 27),
- . 1 résultat non significatif (obs. n° 15).

./...

Au total, en regroupant les malades présentant un syndrome de vasculopathie ischémique, avec ou sans accident vasculaire dans les antécédents, nous trouvons :

- . 9 résultats favorables,
- . 2 améliorations,
- . 6 échecs,
- . 3 résultats non significatifs.

Dans cette indication, le 6l-9l R & C nous est apparu intéressant sur les troubles de la thymie : on observe, en effet, une action sédative avec diminution de l'agressivité.

Nous avons noté également une amélioration du contrôle sphinctérien.

Le 6l-9l R & C diminue l'agressivité, l'anxiété fréquente chez les "vasculaires cérébraux" et améliore le comportement général.

Par contre, le 6l-9l R & C n'a pas d'action bien nette sur les séquelles neurologiques d'un accident vasculaire, d'après notre expérience limitée.

d) Insuffisance circulatoire vertébro-basilaire : 5 cas

- . 2 résultats favorables (obs. n° 6 et 7),
- . 1 amélioration (obs. n° 25, déjà rapportée),
- . 2 échecs (obs. n° 1 et 19 déjà rapportée).

e) Insuffisance circulatoire carotidienne : 8 cas

- . 3 résultats favorables (obs. n° 11, 18 et 20),
- . 1 amélioration (obs. n° 14),
- . 2 échecs (obs. n° 16 et 17),
- . 2 résultats non significatifs (obs. n° 10 et 24).

Toutes ces observations, sauf l'obs. n° 16, ont déjà été classées dans les chapitres précédents.

./...

V - CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons prescrit le 61-91 R & C à 29 malades hospitalisés pour la plupart dans le service du Professeur [REDACTED] ou suivis en consultation.

Nous avons prescrit ce vasodilatateur alpha bloquant en moyenne pendant 48 jours (8 jours pour le traitement le plus court, 196 jours pour le plus long) chez des malades âgés (moyenne d'âge 76 ans) présentant une vasculopathie périphérique ou centrale.

La tolérance clinique et biologique du 61-91 R & C a été bonne; nous avons observé quatre fois une hypotension artérielle chez des sujets très âgés, confinés au lit.

Nous conseillons une posologie quotidienne de 3 comprimés à 10 mg qui peut être éventuellement portée à 6 comprimés.

Le 61-91 R & C est efficace :

- 1°) pour le traitement des artériopathies des membres : nous avons constaté une nette amélioration du périmètre de marche, et des phénomènes douloureux,
- 2°) pour le traitement des manifestations cérébrales dont l'origine ischémique est probable (insuffisance circulatoire cérébrale) :
amélioration de la thymie, de l'agressivité, de l'anxiété. Nous avons constaté dans de nombreux cas, une amélioration du contrôle sphinctérien.

L'effet sur les séquelles motrices est difficile à prouver, étant donné le facteur bien connu de récupération spontanée.

Le 61-91 R & C nous est apparu plus efficace dans les manifestations diffuses de l'insuffisance circulatoire cérébrale et dans l'insuffisance circulatoire vertébro-basilaire que dans l'insuffisance circulatoire carotidienne.

Le 61-91 R & C apporte une aide précieuse au malade et à son entourage, en augmentant les possibilités de récupération, en facilitant le traitement de rééducation.

PARIS, le 23 mars 1971

[REDACTED]

VI - TABLEAU RECAPITULATIF

Obs. n°	Sexe Age	Diagnostic	Poso- logie	Durée du trait. en j.	Tolérance	Moyen d'appréciation	Conclusion
1	M 75	Insuff. circul. vertébro-basilaire (vertiges). Coxarthrose	3	30	B	Clinique	Effet nul
2	M 41	Céphalées migraineuses chez un hypochondriaque	3	196	B	Clinique	Effet moyen
3	F 68	Séquelles hémiparésie g. céphalées hémifaciales	3	10	Moyenne	Clinique	Echec
4	M 80	Insuff. circul. cérébrale importante : tr. de l'équilibre	3	30	B	Clinique EEG	Excellent résultat
5	M 72	Séquelles accident vasculaire cérébral artérielle des M. Vertiges	3	45	B	Clinique	Effet médiocre
6	F 79	Insuf. circulatoire cérébrale : vertiges	3	60	B	Clinique	Bonne activité
7	M 72	M. de Parkinson - Spondylarthrite tr. de l'équilibre	3	60	B	Clinique	Bonne activité
8	F 86	Syndrome pseudo-bulbaire	3	15	B	Clinique EEG	Bonne activité
9	M 62	Artérite M.I. - Insuffisance coronarienne	3-6	30+60	B	Clinique	Très bon résultat.
10	F 86	Séquelles d'hémiplégie chez une H.T.A. Insuffisance circulatoire carotidienne	3	30	B	Test psychométrique simple	Non significatif
11	F 72	Misère physiologique. Maladie de Parkinson Insuf. circulatoire cérébrale et carotidienne	3	60	B mais hypo TA	Test psych. EEG	Bon résultat sur thymie
12	F 73	Ethylisme - Démence sénile /.....	3	25	B	Test psych.	Bon résultat

Obs. n°	Sexe Age	Diagnostic	Poso- logie	Durée du trait. en j.	Tolérance	Moyen d'appréciation	Conclusion
13	F 94	Démence sénile	3	30	B	Test psych. EEG	Bon résultat
14	F 93	Insuffisance circulatoire carotidienne par accident vasculaire	3	30	B	Test psych.	A.B. résultat
15	F 79	Confusion mentale, désorientation temporo-spatiale. Etat dépressif	3	30	B	Test psych. EEG	Non significatif
16	F 72	Dégénérescence cérébrale sénile. Syndrome parkinsonien. Insu. circul. carotidienne	3	30	B	Test psych.	Echec
17	F 80	Insuffisance circulatoire carotidienne, démence sénile	3	30	A.B. hypotension	Test psych.	Echec
18	F 78	Insuf. circul. cérébrale diffuse et carotidienne	3	30	B	Test psych.	Action bénéfique
19	M 73	Insuffisance circulatoire vertébro-basilaire accident vasculaire - Diabète	3	20	B	Test psych. EEG	Aucun effet
20	F 83	Séquelles d'hémiplégie. Insuf. circulatoire cérébrale diffuse et carotidienne	3	30	B petite hypotension	Test psych. EEG	Effet net
21	F 81	Insuf. circulatoire cérébrale diffuse	3	30	B	Test psych. EEG	Aucun effet
22	F 83	Insuf. circulatoire cérébrale diffuse	3	26	B	Test psych. EEG	Bon résultat
23	F 85	Agressivité, désorientation temporo-spatiale ./.....	3	16	B petite hypotension	Test psych., EEG	Bon résultat

Obs. n°	Sexe Age	Diagnostic	Poso- logie	Durée du trait. en j.	Tolérance	Moyen d'appréciation	Conclusion
24	F 73	Insuffisance circulatoire carotidienne, aphasie	3	30	B	Test psych. EEG	Amélioration non significative
25	F 88	Insuffisance circulatoire cérébrale diffuse et vertébro-basilaire. M. de Parkinson. Insuf. cardiaque	3	8	B	Test psych.	Amélioration (mais décès par I.C.)
26	F 65	Artérite des M.I. - Diabète - Antécédents hémiplegiques régressifs	6	25	B	Clinique- douleurs nocturnes tr. tro- phiques	Bon (amputation certes)
27	F 70	Artérite des M.I. + insuffisance circulatoire diffuse	3	180	B	Clinique	Amélior. artérite échec sur I.C.C.
28	M 74	Artérite des M.I. - Diabète -	3	180	B	Clinique	Bon résultat
29	M 62	Artérite des M.I.	6	40	B	Clinique	Très satis- faisant