PH 2419

Docteur [redacted]

61 - 91 R.& C.
comprimés

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 3 Septembre 1970

Par le Docteur [redacted]

Médecin des [redacted]

[redacted]

Expert clinicien agréé, catégorie :

Médecine interne

Nommé par arrêté du 24 Avril 1970

[redacted]

A la demande de la Société d'Exploitation des Laboratoires ROBERT & CARRIERE, 1 et 1 bis avenue de Villars - PARIS 7°, 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 toxico-pharmacologique établi par Monsieur [redacted], expert agréé, et du Pr. [redacted] Expert agréé.

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 n'a pu être déterminée per os 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 & Carrière, 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
. Modalités de traitement
. Résultats thérapeutiques
. Tolérance
. Conclusions générales
. Tableau des observations
. Les observations

[redacted]

./...

I - CHOIX DES MALADES

Nous avons prescrit le vasodilatateur 61-91 R&C à 35 malades, 23 hommes et 12 femmes. L'âge moyen des hommes était de 59 ans, avec des extrêmes de 40 et de 83 ans. L'âge moyen des femmes était de 66 ans, avec des extrêmes de 41 et de 77 ans.

La plupart de ces malades (31) présentaient une artériopathie des membres inférieurs. En adoptant la classification de Fontaine, nous avons pu les répartir ainsi :

Stade II = 21 cas
Stade III = 4 cas
Stade III-IV = 3 cas
Stade IV = 3 cas

Il s'agissait d'artériopathies par surcharge, de nature athéromateuse. 5 de ces malades présentaient soit un pré-diabète (obs. n° 3, 6), soit un diabète franc (obs. n° 9 qui concerne une artérite associée à une neuropathie diabétique, obs. n° 11 et 14).

Un malade (obs. n° 1) présentait une coronopathie avec infarctus ancien du myocarde. Une malade (obs. n° 10) avait déjà subi une amputation.

En pratique, il existe parmi nos artéritiques, 2 catégories de malades.

1) La première (malades des observations n° 10 à 17 incluse et n° 20 et 23) concerne l'étude de l'association du traitement médical et du traitement chirurgical. Elle couvre les affections les plus graves (stades III et IV) où l'indication d'un acte opératoire relativement urgent s'imposait.

Nous avons traité, en désespoir de cause, ces artéritiques, chez lesquels des lésions importantes, à un stade avancé, laissaient prévoir une amputation faute de l'indication d'une thérapeutique conservatrice (obs. n° 20).

Ces mauvaises indications furent accompagnées d'échecs comme nous le pensions et l'amputation ne put être évitée.

Chez d'autres, l'ancienneté des lésions et leur étendue, même sans menace de gangrène ne nous laissait guère d'illusions d'autant que les traitements

./...

antérieurs n'avaient pas été couronnés de succès.

Nous étions bien sûr que la circulation collatérale avait eu le temps de se développer au maximum et qu'elle avait atteint ses limites ultimes.

2) La seconde catégorie de malades concerne des artéritiques dont l'état justifiait un traitement simplement médical (stade II).

Nous n'avons pas choisi particulièrement nos malades, mais, de façon habituelle, il ne s'agissait pas de cas en période d'évolution aigue car ses dernières nécessitent un traitement sinon d'urgence, du moins rapide, le plus souvent chirurgical, après exploration artériographique qui permet d'en fixer les modalités.
C'est le cas des malades qui surviennent en état de douleurs de décubitus.

Il ne s'agissait pas non plus, pour la plupart, de malades jeunes : ceux-ci demandent à reprendre rapidement leur métier, ce qui commande habituellement une intervention.

Ce furent, en général, des malades d'un certain âge, ayant pour beaucoup atteint le stade de la retraite et pouvant donc se contenter d'une activité modérée. Il n'y avait pas d'indication chirurgicale du fait de leur âge, de la symptomatologie qui n'allait jamais jusqu'à la douleur de décubitus, de lésions associées cardiaques ou cérébrales, ou de la coexistence d'une affection, diabète en particulier ; de l'aspect de la lésion même, artères irrégulières sur tout l'arbre vasculaire, sans oblitération localisée ou mauvaise périphérie qui ne laissait pas entrevoir d'amélioration par une méthode plus agressive.

Ces malades réclamaient cependant un traitement médical assez actif pour atténuer leurs symptômes, ce qui nécessitait d'améliorer leur circulation collatérale.

Les quatre autres malades n'avaient pas des artériopathies des membres inférieurs :

- observation n° 2 : une artérite mésentérique chez un pré-cirrhotique.
- observation n° 4 : des troubles vaso-moteurs chez un malade ayant eu des gelures des pieds pendant la guerre.
- observation n° 7 et 8 : il s'agissait de malades très hypertendus ayant eu un ou plusieurs épisodes d'hémiplegies régressives, en insuffisance cardiaque (obs. n° 8) en somme des polyvasculopathies décompensées.

./...

II - MODALITES DU TRAITEMENT

Le 61-91 R & C a été utilisé, comme seul vasodilatateur, mais il a été associé, selon l'état du malade, à des médicaments tels que anticoagulants, antidiabétiques, antibiotiques....

Chez 18 malades (obs n° 18 à 35), un traitement de trois mois a été prescrit.

Le mode d'administration était le suivant :

. pendant 1 mois : 3 comprimés par jour

. les 2 mois suivants : 3 comprimés par jour. 15 jours par mois.

Après la cure de 3 mois, nous attendions 3 ou 4 mois. Quand le malade se présentait à l'examen, nous notions les résultats et, si cela était nécessaire, nous reprenions un traitement de 3 mois, aux mêmes doses. C'est ainsi que 8 malades (obs. n° 20, 21, 22, 25, 26, 27, 30 et 35) ont bénéficié de 2 traitements de 3 mois

Les autres malades ont reçu des traitements plus courts : 3 comprimés par jour pendant des périodes allant de 8 jours (obs. n° 7) à 28 jours (obs. n° 15).

3 fois, nous n'avons prescrit que 2 comprimés par jour pendant 10 à 40 jours (obs. n° 1, 8 et 9).

3 fois, la posologie a été fixée à 4 comprimés par jour pendant 15 à 46 jours (obser. n° 11, 16 et 17).

1 fois, nous avons prescrit le 61-91 R&C à la dose de 5 comprimés par jour pendant 52 jours (obs. n° 12).

Ces comprimés ont été répartis au cours des 24 heures.

Un certain nombre d'examens paracliniques ont été demandés : ils figurent dans le détail des observations, aortographie chez de nombreux malades, et examens biologiques : lipides, cholestérol, hémostase, hémogramme...

III - RESULTATS THERAPEUTIQUES

Nous avons classé nos résultats sous 3 rubriques : bons résultats, assez bons résultats (nous entendons par assez bons résultats, une amélioration

./...

laissant persister des symptomes atténués ou ayant conduit secondairement à une intervention conservatrice) et échecs. Nous nous sommes basés essentiellement sur un critère clinique subjectif : l'amélioration du périmètre de marche. Il est certain que le périmètre de marche peut être modifié par tout médicament nouveau, (effet placebo), et par certains facteurs comme la température, la saison.

L'indice oscillométrique : nous n'en avons pas tenu compte dans la plupart des observations, car nous le considérons comme peu sensible.

. Résultats globaux

Bons résultats	Assez bons résultats	Echecs
16	6	13

. Résultats selon les indications

1. Artérites au stade II (21 cas)

10 bons résultats
5 assez bons résultats
6 échecs

2. Artérites aux stades III et IV (10 cas) : traitement médico-chirurgical.

5 bons résultats
1 assez bon résultat
4 échecs

3.Divers

1 bon résultat (obs. n° 2), dans un cas d'artérite mésentérique. Il s'agit là d'une observation très intéressante, mais malheuresement unique.

3 échecs : un cas de dysesthésie des pieds chez un malade ayant eu les pieds gelés, et qui ne fut amélioré que par une sympathectomie (obs. 4), deux cas de malades hypertendus ayant des polyvasculopathies décompensées (obs. n° 7 et 8) avec hémiparésies à répétition, malades qui, du reste, semblaient au dessus des ressources thérapeutiques.

Il est certain que les résultats obtenus chez les malades ayant une artériopathie au stade II ou aux stades III et IV ne peuvent être comparés.

Chez les malades ayant une artérite au stade II, l'échec du traitement par le 61-91 R & C signifie qu'il n'existe plus d'élément fonctionnel vasomoteur sur lequel peut agir une médication vaso-dilatatrice même valable.

D'ailleurs, chaque fois qu'une artériographie fut pratiquée après l'échec du traitement, elle a montré un chevelu impressionnant de petits vaisseaux, autour des trajets des troncs principaux oblitérés, signant la limite des possibilités de développement (obs. n° 24).

Nous avons constaté des améliorations chez des malades déjà opérés et, qui après une phase plus ou moins longue de soulagement avaient eu une rechute, ou gardaient des séquelles douloureuses.

Le 61-91 R&C a apporté pendant quelque temps un soulagement, une atténuation des douleurs, ou un réchauffement du membre (obs. n° 23), aussi longtemps qu'une nouvelle évolution n'a pas compromis ce résultat.

L'association du médicament avec la physiothérapie a été très bénéfique pour un de nos malades (obs. n° 31).

Les bons résultats obtenus dans 15 cas sur 21 sont l'apanage des malades de 58 à 84 ans, chez lesquels il existait le plus souvent, une claudication intermittente plus ou moins gênante (50 à 100 mètres), un refroidissement du membre malgré les précautions vestimentaires (Chaussures fourrées). Il n'y avait ni menace de gangrène, ni douleur de décubitus situant l'irréversibilité des lésions.

Chez tous ces malades ont été constatés :

. Une amélioration de la claudication intermittente qui a permis au périmètre du malade de s'élargir de quelques centaines de mètres à 1 ou 2 kilomètres.

. un réchauffement du pied et, fait intéressant et surtout objectif, une augmentation des oscillations allant dans une de nos observations, du simple au double (obs. n° 25).

C'est en général, assez rapidement que sont obtenues des améliorations, mais il faut parfois savoir attendre un mois ou 2 de traitement.

./...

Le résultat s'est maintenu chez certains, mais, plus souvent, il s'est dégradé après quelques semaines d'arrêt du traitement, si bien que les malades sont revenus spontanément demander un nouveau traitement.

Une deuxième phase d'amélioration a pu suivre la deuxième cure, mais pas toujours, certains de nos patients sont restés après le deuxième essai, dans l'état qu'ils avaient atteint à la fin du premier, comme si le traitement avait donné d'emblée toutes ses possibilités sur la circulation collatérale.

Chez les malades aux stades III et IV, il faut tenir compte :
- de l'âge avancé des malades (exception pour obs. n° 17)
- de l'état clinique aigu à l'entrée (stade III minimum souvent stade IV, dans un service de chirurgie vasculaire).
- de la gravité du terrain : polyvasculaire
diabétique
cardiaque
- de l'état anatomique des vaisseaux sur les artériographies :
soit athérome disséminé
soit oblitérations totales étendues
soit artériolite diabétique périphérique inopérable
- des lésions associées :gangrène, lymphangite.

Il faut également signaler la particulière efficacité du 61-91 R&C :
- devant une menace d'ischémie chez un athéromateux connu (obs. n° 10)
- devant les troubles trophiques de l'artériolite diabétique (obs. n° 11, 14)
- et avec association chirurgicale pour des lésions diffuses ou la seule chirurgie ne peut tout régler (obs. n° 16).

Et son inefficacité dans les thromboses aigues étendues (avec échec de la chirurgie (obs. n° 12 et 17).

IV - TOLERANCE DU 61-91 R & C

I. Sur le plan clinique :

Nous avons observé des phénomènes tachycardiques chez 3 malades ; obs. n° 1, augmentation de la tachycardie déjà présentée par le malade de l'observation n° 7 ; tachycardie modérée chez la malade de l'observation n° 9.

./...

Cette accélération du rythme cardiaque a été observée avec une posologie de 3 comprimés par jour ; elle était associée à des céphalées et des bouffées vaso-motrices dans un cas (obs. n° 1) : ces troubles disparurent en ramenant la posologie à 2 comprimés par jour.

Nous avons également noté une exagération des céphalées chez un malade (obs. n° 4).

Dans tous les autres, le 61-91 R&C a été parfaitement bien toléré et nous avons pu le prescrire pendant 3 mois et plus sans incident.

Nous n'avons pas noté d'hypotension orthostatique ni aucun trouble gastrique, hépatique ou intestinal. Aucun phénomène allergique n'a été noté.

2. Sur le plan biologique.

Les examens ont surtout été pratiqués chez les malades ayant une artérite aux stades III et IV. Ils n'ont pas été modifiés par le 61-91 R&C :

- Vitesse de sédimentation : pas de modification
- Bilan de coagulation : uniquement modifié si on associait un traitement anticoagulant.
- Tests hépatiques, ionogramme, hemogramme : n'ont pas été influencés.

Ce médicament s'associe parfaitement avec d'autres thérapeutiques (anticoagulants, anti-inflammatoires, antidiabétiques, analgésiques, anxiolytiques, antibiotiques etc;..) sans entrainer d'incidents.

V - CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons prescrit le vasodilatateur 61-91 R&C à 35 malades, dont 31 présentaient une artériopathie des membres inférieurs.

Les indications sont fonction de l'état clinique et anatomique. Sans ressource devant les cas aigus, graves étendus, là même ou la chirurgie échoue le plus souvent, il apporte une contribution précieuse dans beaucoup d'états périphériques plus ou moins étendus avec intrication médico-chirurgicale.

Dans les artériopathies au stade II, nous avons obtenu 15 bons ou assez bons résultats sur 21 cas. 9 bons résultats se sont maintenus après l'arrêt du traitement.

./...

Dans les artériopathies médico-chirurgicales, 6 résultats satisfaisant sur 10 cas (stades III et IV). La tolérance du 61-91 R&C a été bonne, un seul cas de bouffées vasomotrices qui ont cessé avec réduction de la posologie et trois cas de tachycardie modérée.

Le 61-91 R&C constitue certainement un vaso dilatateur périphérique efficace et bien toléré.

Nous conseillons une posologie moyenne de 3 comprimés à 10 mg par jour, en trois prises, mais elle peut être portée sans inconvénient à 5 comprimés par jour selon la gravité des cas cliniques. Nous l'avons prescrit à raison de 3 comprimés par jour pendant des périodes de 6 mois dans certains cas.

A notre avis, le 61-91 R&C constitue un progrès certain dans le traitement des artériopathies périphériques, et mérite d'être mis à la disposition du Corps médical.

Lyon, le 3 Septembre 1970

Dr. [redacted]

[redacted]

VI - TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS -

Observations n°	Age	Diagnostic	Interventions	61-91 R&C. Posologie et durée du traitement	Résultat	Tolérance -11-
[redacted] I	42	Artérite M.I. stade II Coronarite. Infarctus	/	3 comp x 4 jours 2 comp x 10 jours	Assez bon	Bonne (2 comp
2	61	Artérite mésentérique Etat pré-cirrhotique	/	3 comprimés x 45 jours	Bon	Bonne
3	43	Artérite des M.I. stade II Pré-diabète.	Sympathectomie	3 compr x 20 jours	Echec	Bonne
4	45	Troubles vasomoteurs Gelures anciennes. Obésité	Sympathectomie	3 compr x 12 jours	Echec	Assez bonne
5	40	Ethylisme Artérite des M.I. Stade II	/	3 comp x 20 jours	Bon	Bonne
6	47	Artérite M.I. Syndrome du carrefour Etat pré-diabétique	Résection griffe	3 comp x 10 jours	Echec	Bonne
7	59	Hypertension artérielle Hémiparésie transitoire	/	2 comp x 5 jours 3 compr x 8 jours	Echec	Médiocre
8	60	Polyvasculopathie décompensée. H.T.A. Hémiplégies à répétition.	/	2 comp x 40 jours	Echec	Bonne
[redacted] 9	68	Artérite chez diabétique (stade III). Hypertension Obésité, Neuropathie diabétique	/	2comp x 20 jours	Assez bon	Assez bonne

Obs.	Age	Diagnostic	Intervention	61-91 R & C Posologie	Résultat	Tolérance
[redacted]						
10	74	Menace d'ischémie chez amputée stade III	Amputation contro latérale	3 comp x 15 jours	Bon	Bonne
11	57	Artériolite diabétique/ Pied gauche, plus troubles trophiques. Stade IV	/	4 comp x 33 jours	Excellent	Bonne
12	72	Thrombose aigue M.I.G Stade III-IV	Exploration	5 comp x 52 jours	Echec amputation	Bonne
13	69	Artérite athéromateuse diffuse des M.I. stade III	/	3 comp x 14 jours	Bon	Bonne
14	66	Artériolite diabétique des 2 pieds + troubles trophiques. Stade IV	Transmétatarsienne gauche. Désarticulation 2° orteil droit.	3 comp x 28 jours	Bon	Bonne
15	77	Artérite sénile diffuse des M.I. Stade III-IV surtout à droite.	Revascularisation fémorale profonde des 2 côtés	3 comp x 28 jours	Echec Amputation droite	Bonne
16	63	Artérite M.I. D. Stade IV	Pontage veineux Femoro-poplité	4 comp x 20 jours (en 2 fois)	Excellent Association Chirurgie + Vasodilat.	Bonne
17	41	Thrombose aigue poplitée gauche Stade III-IV	Transmétatarsienne. Sympathectomie lombaire	4 comp x 46 jours	Echec Amputation	Bonne
	57	Artérite M.I. stade II Syndrome du carrefour	/	3 comp x 30 jours 3 comp x 15 x 2	Echec	Bonne

Obs.	Age	Diagnostic	Intervention	Posologie et durée du traitement par 61-91 R&C	Résultat	Tolérance
19	70	Artérite M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 comp x 15 j x 2	Echec	Bonne
20	63	Artérite M.I. stade III	Amputation	3 comp x 30 jours	Echec	Bonne
21	72	Artérite M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 comp x 15 j x 2 x 2	Assez bon	Bonne
22	66	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 comp x 15 j x 2 x 2	Bon	Bonne
23	59	Artérite des M.I. stade III Syndrome du carrefour	Sympathectomie antérieure Endartériectomie	3 comp x 2 mois	Assez bon	Bonne
24	54	Artérite des M.I. stade II	Sympathectomie antérieure	3 comp x 30 jours 2 x 15 jours x 2	Echec	Bonne
25	58	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 2 x 15 j x 2 x 2	Bon	Bonne
26	62	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2 x 2	Bon	Bonne
-	65	Artérite des M.I. stade II	Sympathectomie ancienne	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2 x 2	Bon	Bonne

Obs. [redacted]	Age	Diagnostic	Intervention	Posologie et durée du traitement par le 61-91 R&C	Résultat	Tolérance - 14 -
28	60	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2	Bon	Bonne
29	40	Artérite des M.I. stade II Syndrome du carrefour	Désobstruction du carrefour	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2	Echec	Bonne
30	64	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15j x 2 x 2	Bon	Bonne
31	62	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2	Assez bon	Bonne
32	83	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j X 2	Bon	Bonne
33	74	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2	Assez bon	Bonne
34	65	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2	Bon	Bonne
35	78	Artérite des M.I. stade II	/	3 comp x 30 jours 3 x 15 j x 2 x 2	Bon	Bonne