

P112419

Professeur

6 1 - 9 1 R. C.
c o m p r i m é

EXPERTISE CLINIQUE

RAPPORT SUR L'EXPERIMENTATION CLINIQUE

du médicament "61-91 R & C" comprimés

-:-:-:-:-

Etabli le 31 mars 1971

par le Docteur [REDACTED]

Professeur agrégé du [REDACTED]

[REDACTED]

Expert clinicien agréé

Catégorie : Médecine interne

Nommé par arrêté du 9 mai 1966

renouvelé par arrêté du 24 avril 1970

[REDACTED]

Nous avons procédé, à la demande de la Société d'Exploitation des Laboratoires ROBERT & CARRIERE, 1 et 1 bis avenue de Villars, à PARIS 7ème arrondissement, à des essais cliniques avec un médicament provisoirement dénommé : 61-91 R & C.

Présenté sous forme de comprimés contenant 10 milligrammes de produit actif, ce médicament répondait à la formule suivante :

- . Tartrate neutre de (p. Hydroxyphenyl) - 1 (benzyl - 4
pipéridino - 1 -) - 2 propanol - 1 10 mg
- . Excipient Q.S. pour un comprimé sécable de 120 mg

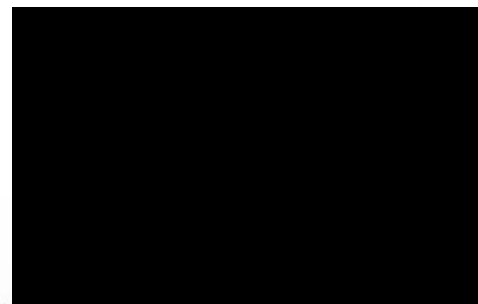
Avant de commencer nos essais cliniques, nous avons pris connaissance :

- du rapport d'expertise analytique établi par Monsieur [REDACTED],
Expert agréé,
- du rapport d'expertise toxicologique et pharmacologique établi par
Monsieur le Professeur [REDACTED] et Monsieur [REDACTED], Experts
agréés.

L'étude de ce dernier rapport nous a montré que, parmi les substances alpha-adrenolytiques dont les propriétés vaso-dilatatrices sont connues, le 61-91 R & C a été retenu, car il possède une importante activité sur de nombreux territoires vasculaires, en particulier au niveau des membres, du cerveau, du rein et du système coronaire.

La toxicité du 61-91 R & C est très faible expérimentalement. Aucune anomalie clinique, biologique ou histologique n'a été observée au cours et en fin des épreuves de toxicité chronique.

Les effets extrêmement favorables obtenus chez l'animal ont incité à mettre à l'essai ce médicament en clinique humaine.



Le 61-91 R & C est un vasodilatateur que nous avons déjà expérimenté chez 64 malades dont les observations ont fait l'objet d'un rapport daté du 10 juillet 1970.

Dans ce rapport consacré surtout au traitement des artérites par le 61-91 R & C, 13 observations concernent des malades présentant un syndrome d'insuffisance circulatoire de type vertébro-basilaire.

Nos résultats étaient les suivants :

Bons résultats : 7 cas

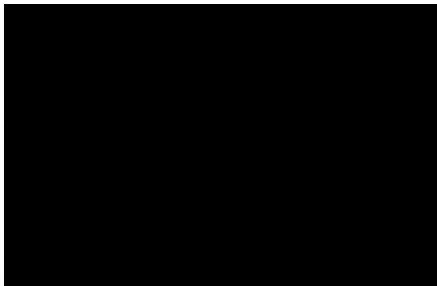
Résultats moyens : 7 cas

Résultats nuls ou non significatifs : 5 cas

Ce bilan intéressant nous a incité à poursuivre l'étude de ce médicament dans le domaine des affections où l'on incrimine un déficit local ou diffus de la circulation cérébrale.

Nous avons utilisé pour nos essais cliniques, des échantillons fournis par le fabricant; ils appartenaient au lot n° [REDACTED], et avaient été contrôlés par les Laboratoires Robert & Carrière, conformément au protocole approuvé par l'Expert analyste, Monsieur [REDACTED].

Nous avons, dans le présent rapport, adopté le plan suivant :

- 1 - Choix des malades étudiés
 - 2 - Posologie, modalités thérapeutiques
 - 3 - Résultats obtenus
 - 4 - La tolérance
 - 5 - Les conclusions générales
 - 6 - Tableau récapitulatif des observations
 - 7 - Les observations
- 

I - CHOIX DES MALADES ETUDIES

Nous avons prescrit le 6l-9l R & C comprimés à 63 malades pour la plupart hospitalisés. Quatorze malades ont été traités à titre ambulatoire (obs. n° 27, 29, 30, 33, 34, 35, 56 à 63 incluse).

- Age : En raison de l'orientation gériatrique de notre Service, presque tous nos malades sont des sujets âgés.

Nous avons retenu :

20 malades de plus de 80 ans,
22 malades ayant entre 70 et 80 ans,
10 malades de 60 à 70 ans,
11 malades de moins de 60 ans.

Les plus jeunes d'entre eux (obs. 12 et 34) avaient respectivement 42 et 41 ans, mais le premier présentait une hémiplégie par thrombose de la carotide et l'autre une coronarite avec infarctus du myocarde.

- Sexe :

Ces malades étaient répartis en :

43 hommes
20 femmes

Ils étaient, pour la plupart, hospitalisés depuis des semaines ou des mois pour des affections sévères et invalidantes, en attente de placement dans une maison de retraite ou un hospice, et souvent en cours de rééducation fonctionnelle motrice ou de la parole.

- Affections présentées

Notre dessein, en commençant ces essais clinique, était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du 6l-9l R & C chez les sujets présentant des manifestations que l'on rapporte à une insuffisance circulatoire diffuse ou localisée (carotidienne, vertébrale), telles que :

troubles de la mémoire, désorientation temporo-spatiale, incontinence sphinctérienne, troubles du comportement (affectivité, anxiété, agressivité), insomnies.

Ces manifestations peuvent être isolées dans le contexte clinique, ou associées à un syndrome moteur déficitaire type hémiplégique, ou syndrome parkinsonnien.

Ces troubles sont rapportés à une vasculopathie ischémique, à l'athéromatose dans la plupart des cas, mais un processus dégénératif ou mixte peut être également en cause. Dans ces cas, il est certain que l'on ne peut pas espérer médicalement une amélioration sensible, tout au plus une stabilisation du processus dégénératif. La différenciation entre l'origine vasculaire ou dégénérative de l'affection est très difficile.

Parmi nos malades, 49 sur 63 présentaient des troubles psychopathologiques, soit isolés, soit associés à des déficits moteurs, séquelles d'accidents vasculaires.

16/ 13 malades ne présentaient pas ce tableau clinique : obs. n° 12, 21, 24 (hémiplégie), obs. 5 (angiospasme), obs. 34 (coronarite), obs. 14/58, 59 et 60 (artérite des M.I.), obs. 26, 30, 61 et 62 (insuffisance vertébro-basilaire).

Le tableau I résume la symptomatologie clinique de nos malades.

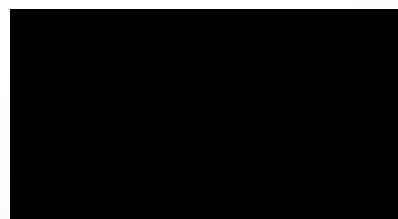


TABLEAU I

Manifestation clinique prédominante	Observation n°	Nombre	Lésions associées	Manifestations de type insuf.circul. cérébrale	Résultats		
					signifi- catifs	amélior. non sign.	échecs
Hémiplégie	11, 12, 13, 15, 17, 20, 21, 23, 24, 25, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 47, 48, 55	19	éthylisme (13) HTA (15, 17, 20, 36, 47, 55) Fibril.auric. (21) Diabète (55)(36, 55)	Toutes ces observations, sauf n° 12, 21 et 24	5	9	5
Angiospasme	1, 5, 10	3	éthylisme (1) diabète (5 et 10) H.T.A. (10)	sauf obs. n° 5		2	1
Coronarite	34	1		0		1	
Insuff.circul. cérébrale diffuse à séméiologie majeure	2, 4, 7, 8, 18, 22, 31, 32, 33, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 54, 56, 57, 63	22	leucémie lymphoïde(42) dysprotéïnémie (2) infarctus (4) cirrhose (8)- goutte(8) diabète(50) Insuf. card. (54) HTA (7, 22, 38, 51, 56, 63) artérite MI(46, 50, 51, 52)	Toutes	9	4	9
Syndrome de type Wallenberg	3, 6,	2	diabète (3) - HTA (6)	Toutes		1	1
Manif. cérébrales avec H.T.A.	9, 27, 29,	3	Ethylisme (9)	Toutes	2	1	
Artérite M.I.	14, 16, 58, 59, 60	5	diabète+bloc AV (16) Vaquez(59)-coronarite (59)	0	2	1	2
Synd. de Parkinson	19, 28, 49,	3	Insuf.card. (19) bloc G (19)- HTA (49)	Toutes	2	1	
Insuf. vertébro-basilaire	26, 30, 53, 61, 62	5	artérite MI (53) coronarite (61)	sauf 26, 30, 61, 62	4		1

TOTAL

63

46 cas

24

20

19

19 malades présentaient des séquelles d'hémiplégie au stade spastique, en cours de rééducation; 4 étaient aphasiques (obs. n° 21, 24, 36 et 40); le malade de l'observation n° 53 était appareillé pour une fracture du col fémoral.

49 malades présentaient une sémiologie psychique : détérioration intellectuelle plus ou moins importante avec troubles de l'humeur et du comportement.

- Certains malades avaient une atteinte parfois sévère, mais réactionnelle à un accident récent, un changement de milieu hospitalier ou d'environnement : nous les avons considérés comme ayant une atteinte moyenne ou mineure :

24 observations (n° 1, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 17, 22, 28, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 48, 50, 51, 53, 63).

- D'autres malades présentaient une détérioration mentale importante, voire massive avec gâtisme et incontinence d'urine :

25 observations (n° 2, 3, 4, 11, 15, 18, 19, 20, 23, 25, 27, 29 et surtout 36, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 52, 54, 55, 56 et 57).

- Affections associées

Certains de ces malades atteints de vasculopathie cérébrale, avaient d'autres affections invalidantes associées :

a) soit de nature vasculaire :

- artériopathies des membres inférieurs : à côté des malades des observations 14, 16, 58, 59 et 60 traités pour cette affection, on relevait ceux des observations n° 23, 36, 46, 50, 51, 52, 53 et 55;
- coronarite : à côté de l'observation n° 34, notons l'obs. n° 38 où le malade présentait un syndrome d'angor d'effort et un tracé E.C.G. confirmant le diagnostic et de nombreux malades chez lesquels nous avons trouvé des tracés électriques d'ischémie simple ou d'ischémie-lésion (par exemple obs. n° 59 et 61).

Mais, qu'il s'agisse d'artériopathies ou de coronopathies, il faut souligner qu'il s'agissait d'affections peu invalidantes, survenant^{chez}/des malades en vie ralentie, et qu'elles n'ont pas été modifiées de façon significative, sauf les artérites qui étaient anatomiques (obs. n° 14, 16, 58, 59, 60) et non cliniques, sans syndrome de claudication, sans trouble trophique, avec simplement une érythrose.

b) Soit d'autres natures :

- éthylisme chronique, cirrhose : obs. n° 1, 8, 9 et 13;
- hypertension artérielle : obs. n° 6, 7, 10, 15, 17, 20, 22, 36, 38, 47, 49, 51, 55, 56 et 63 (à côté des obs. n° 9, 27 et 29);
- diabète : obs. n° 3, 5, 10, 16, 50, 55 et 60;
- insuffisance cardiaque ou troubles du rythme : obs. n° 16, 19, 21, 31, 54 et 58. (insuffisance respiratoire)

II - MODALITES THERAPEUTIQUES - POSOLOGIE DU 61-91 R & C

Nous n'avons prescrit à nos malades aucune thérapeutique susceptible de fausser l'interprétation des résultats, comme les alcaloïdes de l'ergot de seigle, les vasodilatateurs synthétiques.

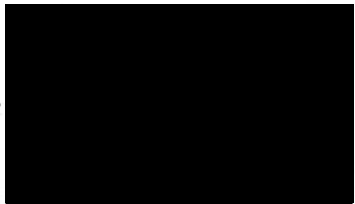
Certains médicaments ont été associés au 61-91 R & C : tonicardiaques, hypo-glycémiants, anti-coagulants.

Nous avons prescrit le 61-91 R & C à raison de :

- 2 comp. par jour, 2 fois
- 3 comp. par jour (en³prises), 28 fois
- 4 comp. par jour (en 2 prises), 2 fois
- 6 comp. par jour, 31 fois
 - en 2 prises : 12 fois
 - " 3 prises : 19 fois.

Ces comprimés ont été absorbés avec un peu d'eau avant les repas.

./..



Cette posologie à 6 comp. a été prescrite d'emblée ou en 2 temps : après quelques jours d'administration à raison de 3 ou 4 comp. par jour.

Une fois (obs. n° 29) la dose de 3 comp. a été réduite à 2 comp. par jour.

Trois fois (obs. n° 60, 61 et 62), la dose de 6 comp. a été réduite à 3 comp. par jour.

La durée des traitements n'a jamais été inférieure à 10 jours :

- . traitements de 10 à 15 jours : 2
- . traitements de 15 à 30 jours : 24
- . traitements de 30 à 60 jours : 14
- . traitements de 60 jours et plus : 23

Les traitements les plus longs ont été prescrits aux malades de l'observation n° 35 (90 jours) et 63 (10 mois).

Parfois le traitement a été mené en 2 temps, le plus souvent pour mieux apprécier son efficacité : obs. n° 6 (25 et 20 jours), n° 13 (10 et 32 jours), n° 20 (11 et 34 jours), n° 24 (12 et 32 jours), n° 25 (40 et 34 jours), n° 33 (8 et 21 jours).

III - RESULTATS OBTENUS

. Critères d'appréciation

Les résultats ont été appréciés :

- 1°/ sur des critères cliniques, l'étude du comportement général. Chaque observation résume les conclusions d'une équipe de médecins, du personnel infirmier et du kinésithérapeute parfois, non spécialisés en psychiatrie, mais très au courant du comportement des malades de cette spécialité. C'est donc d'abord cette appréciation globale du comportement qui a retenu notre attention : façon de se lever, de marcher, de se nourrir, coopération dans les actes thérapeutiques ou le nursing, ainsi que l'examen neurologique.

2°/ Sur des critères analytiques : quelques tests psychométriques simples ont été réalisés, toujours par le même médecin et portant sur le vocabulaire, la mémoire immédiate ou ancienne, l'attention.

Ces examens ont été pratiqués pour les malades des observations n° 36 à 55 (20 cas) et ils sont rapportés dans chaque observation en annexe.

3°/ Sur des critères électro-encéphalographiques : 21 cas

9 fois, le tracé était pathologique au début de l'hospitalisation (obs. n° 6, 11, 20, 24, 26, 28, 29, 31 et 33).

Lorsqu'un contrôle de ces tracés pathologiques a pu être fait en fin de traitement, nous avons noté une fois une normalisation (obs. n° 28), et une amélioration (obs. n° 29).

En pratique, l'électro-encéphalogramme ne permet pas, en général, d'apprécier l'efficacité d'un médicament, et l'on sait que les tracés s'améliorent spontanément à la suite d'un accident vasculaire cérébral.

Nous avons classé nos résultats de la façon suivante :

- résultats significatifs (++), lorsque nous avons constaté une importante ou nette amélioration, indiscutablement due au 61-91 R & C;
- non significatifs (+), lorsque l'amélioration constatée, bien qu'indiscutable, ne pouvait être mise sans contestation au bénéfice du 61-91 R & C et qu'elle pouvait relever soit du simple nursing, soit d'une évolution spontanément favorable;
- nuls (0), lorsqu'aucune amélioration n'a été constatée.

. Résultats obtenus

1°/ D'une façon globale, sans tenir compte des indications :

- 24 résultats significatifs, (++)
- 20 résultats non significatifs, (+)
- 19 échecs. (0)

2°/ Selon les indications

a) Tableau clinique d'insuffisance circulatoire cérébrale diffuse

d'origine ischémique ou d'origine dégénérative (49 cas), éventuellement associé à une autre manifestation vasculaire :

- résultats significatifs : 19
- résultats non significatifs : 16
- échecs : 14

. Les échecs (obs. n° 1, 3, 4, 8, 20, 25, 33, 38, 42, 44, 46, 52, 54 et 55) concernent les malades atteints :

- d'une sémiologie psychique majeure dans 10 cas (observations cotées ++ dans le tableau récapitulatif
- d'une sémiologie psychique moyenne dans 4 cas (observations n° 1, 8, 33 et 38 cotées +).

. Les résultats significatifs se répartissent ainsi :

- 7 dans les troubles psychiques majeurs (obs. n° 2, 18, 19, 27, 29, 45 et 47),
- 12 dans les troubles psychiques moyens (obs. n° 7, 17, 28, 31, 32, 35, 37, 40, 50, 51, 53 et 63).

. Les résultats non significatifs se répartissent ainsi :

- 8 formes sévères (obs. n° 11, 15, 23, 36, 43, 49, 56 et 57),
- 8 formes moyennes (obs. n° 6, 9, 10, 13, 22, 39, 41, 48).

On peut résumer les résultats obtenus dans cette indication dans le tableau suivant :

Résultats significatifs	Formes sévères	Formes moyennes
	7	12
Résultats non significatifs amélioration	8	8
Echecs	10	4
Total	25	24

Comme on pouvait s'y attendre, les meilleurs résultats sont obtenus dans les formes d'insuffisance circulatoire cérébrale d'importance moyenne et les échecs s'observent surtout en cas de détérioration mentale sévère.

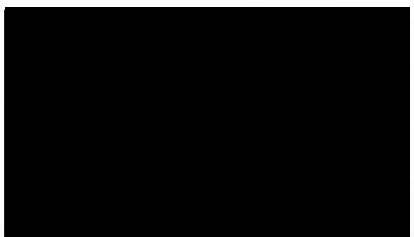
Rappelons que les critères d'efficacité d'un médicament dans cette indication sont parfois fragiles : ce sont des malades très dépendants vis à vis de l'entourage qui se montre manifestement plus empressé et plus attentif à l'occasion de toute étude thérapeutique suivie.

L'amélioration constatée (démarche, élocution, contact avec le personnel ou l'entourage, la thymie, l'anxiété, le comportement général, les troubles sphinctériens) est apparue après un délai de 3 à 6 semaines chez les sujets très âgés, d'une dizaine de jours chez les moins âgés. Ce temps de latence est important à connaître et il permet de faire la part de ce qui revient dans une amélioration constatée, au repos, au nursing et à l'évolution spontanée de l'affection.

Il peut paraître paradoxal de citer le cas 19 dans les résultats favorables, étant donné le décès du malade, mais sa mort subite est due à une poussée de surinfection pulmonaire ayant entraîné déshydratation et insuffisance cardiaque, incidents qui avaient déjà émaillé l'évolution de la maladie. Nous avons retenu cependant l'action du 61-91 R & C comme favorable en raison de l'effet sur le comportement du malade dès la première semaine du traitement.

Le 61-91 R & C nous est apparu comme un médicament valable dans les cas d'insuffisance circulatoire cérébrale diffuse et même dans certains cas comme supérieur aux autres médicaments couramment utilisés.

L'observation n° 2 est démonstrative. La malade est restée grabataire, semi-comateuse et dysprotéïnémique. Après un long séjour hospitalier, lorsque sa dénutrition et sa dysprotéïnémie ont été améliorées, elle a été soumise au traitement. D'emblée, le médicament a entraîné une certaine agressivité qui a cessé l'arrêt de sa prescription. Un deuxième essai thérapeutique a déclenché le même phénomène. Mais cette action a été en fait salutaire et a entraîné un résultat qui pourrait être catalogué de spectaculaire vu l'état de déchéance mentale où était tombée cette malade.



Elle retrouvait ainsi une agressivité constitutionnelle qui nous fut signalée par l'entourage. Lors du 2ème essai, dès le 4ème jour, un contact put être réalisé pour la première fois avec elle. Pour la première fois elle sourit et nous tendit la main. Signalons qu'il s'agit d'une observation où la tension artérielle a été également modifiée.

Les résultats obtenus chez les malades des observations n° 27, 29, 31, nous ont semblés particulièrement intéressants.

Nous devons encore une fois signaler ici que nous nous avons traité une série de malades dont l'état était particulièrement grave, et qu'il s'agissait, en général, de sujets très âgés.

b) Tableau d'insuffisance circulatoire vertébro-basilaire :

4 résultats significatifs

1 échec (obs. n° 26)

Ces résultats confirment ceux que nous avons obtenus antérieurement (7 favorables sur 13).

c) Artériopathies distales :

2 résultats significatifs (obs. n° 14 et 60)

1 résultat non significatif (obs. n° 59)

2 échecs (obs. n° 16 et 58)

Ces résultats sont comparables à ceux que nous avons obtenus dans cette indication.

d) Syndrome de type Wallenberg ou de Parkinson

2 résultats significatifs (Parkinson)

2 résultats non significatifs

1 échec (obs. n° 3 qui concerne un syndrome de Wallenberg)

f) Séquelles motrices d'un accident vasculaire cérébral

Il est difficile d'apprécier l'efficacité d'un médicament dans cette indication :

- une hémiplegie récente a tendance à s'améliorer spontanément,
- une hémiplegie fixée n'est pas améliorabile.

C'est pourquoi, dans les 19 observations de ce type, nous avons essentiellement jugé le 61-91 R & C d'après les signes psychiques, le comportement : le malade de l'obs. n° 24 qui ne présentait pas de tels troubles a été amélioré sur le plan moteur, mais à notre avis cette amélioration n'est pas significative, tout comme celles que nous avons observées chez les autres malades.

g) Autres indications : coronarite, angiospasme.

Le petit nombre de malades traités ne nous permet pas de conclure : il nous est simplement apparu que le 61-91 R & C n'est pas contre-indiqué en cas de coronarite (obs. n° 4, 34, 59 et 61), et en cas d'éclipses cérébrales (obs. n° 1, 5 et 10).

Résultats obtenus en fonction de la durée du traitement et de la posologie

Résultat		++	+	0	
Moins de 30 jours	60 mg	5	1	2	8
	40 mg		1		1
	30 mg	4	6	6	16
	20 mg	1		1	2
Plus de 30 jours	60 mg	10	7	6	23
	40 mg			1	1
	30 mg	4	5	3	12
TOTAUX		24	20	19	

De ce tableau, on pourrait conclure que les améliorations obtenues sont d'autant plus nombreuses que le traitement est plus prolongé. Il est à retenir que dans les cas où le traitement a été de courte durée (obs. n° 21, 10 jours, obs. n° 8, 15 jours), les résultats ont été nuls.

Deux fois, les symptômes réapparaissent à l'arrêt du traitement (obs. n° 18 et 29); quatre fois, ils ne réapparaissent pas malgré l'arrêt du traitement (obs. n° 17, 30, 31 et 32).

En fait, nous pouvons conclure que la posologie qui nous a semblé la plus efficace est de 6 comprimés par jour en 3 prises, mais chez les sujets très âgés, il est souvent préférable de ne prescrire que 3 ou 4 comprimés à 10 mg, en raison des modifications possibles de la tension artérielle comme nous allons le voir.

Electro-encéphalogramme et 61-91 R & C

Nous avons fait pratiquer cet examen chez 21 de nos malades : 9 tracés étaient pathologiques avant le traitement et parmi eux, 2 furent améliorés par celui-ci (obs. n° 28 et 29). Une discrète anomalie, d'interprétation discutable, est apparue sous traitement dans un cas (obs. n° 33).

En réalité, cet examen ne permet pas d'apprécier l'efficacité d'un médicament dans la plupart des cas : les tracés ne sont pas améliorés en cas de lésions anatomiques fixées.

IV - TOLERANCE DU 61-91 R & C

1°) Sur le plan clinique

La tolérance du 61-91 R & C est en règle excellente.

- Nous avons noté une fois (obs. n° 29) l'apparition d'un certain degré d'anxiété avec une prescription de 3 comp. par jour, état d'anxiété moins important avec 2 comp., et qui disparaissait avec l'arrêt du traitement. Chez ce malade les dérivés de la Rauwolfia entraînaient les mêmes troubles.

- Action sur la tension artérielle

Le 61-91 R & C étant un vasodilatateur de type alpha-bloquant, il était intéressant, chez ces sujets âgés de vérifier son action hypotensive et tachycardisante éventuelle.

Nos malades ont été soigneusement étudiés de ce point de vue, tout particulièrement les 20 malades qui font l'objet du tableau

Un effet hypotensif a été observé dans 9 observations, soit assez net dans les observations n° 2, 6, 9, 10 et 23, soit appréciable dans les observations n° 1, 5, 23 et 29.

Ces malades étaient pour la plupart confinés au lit.

- . Par exemple, chez le malade de l'observation n° 6, la T.A. à l'entrée dans le service était à 22/14, oscillant sous traitement par le 61-91 R & C entre 15/9 et 19/10, est retrouvée à 20/10 après l'arrêt du 61-91 R & C, pour être retrouvée à 16/9 dès la reprise du 61-91 R & C.
- . Dans la plupart des observations des autres malades, nous avons constaté chez les malades hospitalisés une légère diminution de la tension systolique de 1 à 2 cm de Hg.
- . Par contre, nous avons observé 4 fois une petite élévation tensionnelle (obs. n° 3, 4, 8 et 19) en nous basant sur les chiffres obtenus au début et en fin de traitement (la tension étant contrôlée dans la matinée sensiblement aux mêmes heures).
- . Dans un cas, nous avons constaté un effet tachycardisant (obs. n° 3), parallèlement à une élévation tensionnelle.

Tableau 2

Evolution tension artérielle

	Avant traitement	Après traitement	
Obs. n° 1	29/18	20/12	Stabilisée avant traitement
2	18/16	13/7	Poussée à 28/15 en cours de trait.
3	17/11	20/10	Tachycardie
4	13/8	15/9	
5	17/9	16/8	
6	22/14	15/9	
8	14/8	17/8	
9	23/9	17/10	
10	17/10	13/8	
14	10/6	12/6	
23	17/10	13/6	
27	15/9,5	16/10	
28	12,5/7	13/8	
29	21/13 - 17/11	15,5/9,5	
30	15,5/9,5	15,5/9,5	
31	14/8	11/8	
32	17/10	16/10	
33	17/9	16/9	
34	11,5/7,5	12/7	

Incidents et constatations particulières

Parmi les faits observés, nous devons signaler :

- 2 décès,
- 1 dermite par photosensibilisation,
- 1 cas d'agressivité.

Ces décès ou ces incidents ne peuvent pas être imputés au 61-91 R & C.

- a) Les deux décès : le premier est dû à une extension thrombotique dans une atteinte basilaire (obs. n° 19); le second, brutal également, est dû à une défaillance cardiaque aiguë au cours d'une poussée de surinfection pulmonaire (obs. n° 3).

Dans ces deux cas, où les malades étaient gravement atteints, on ne peut rapporter le décès à un médicament quelconque.

- b) La dermite par photosensibilisation : elle concerne une femme de 84 ans qui affirmait avoir présenté toute sa vie une certaine irritation du visage et des mains. Au cours du traitement, elle présenta après une exposition au soleil, un érythème diffus par photosensibilisation des parties découvertes. On pourrait se poser la question du rôle, non pas allergique, mais prédisposant, de la drogue à un phénomène de photosensibilisation. Les antécédents de la malade imposent trop de réserves pour que l'on puisse admettre cette hypothèse (obs. n° 26).

Nous nous sommes déjà étendus sur l'agressivité de l'observation n° 2, agressivité constitutionnelle, premier signe du retour de la malade à un état normal.

2°) Sur le plan biologique

Nous avons fait pratiquer chez la plupart de nos malades, un assez grand nombre d'examens paracliniques, E.C.G., F.O. et surtout biologiques.

- a) Transaminases : elles n'ont pas été modifiées;
- b) hémogrammes : nous n'avons constaté aucune anomalie;
- c) cholestérol, lipides : aucune anomalie;

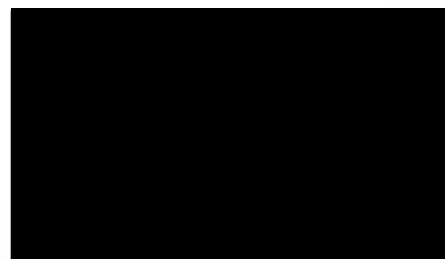
- d) sédiment urinaire, protéinurie : aucune anomalie;
- e) urée sanguine : dans l'ensemble, nous avons constaté en fin de traitement une diminution du taux de l'urée sanguine.
Une seule exception : le malade de l'observation n° 15, hémiplegique, dont les chiffres d'urée sont passés de 0,35 à 0,70 - 0,50 sous traitement.
- f) taux_{de} prothrombine : les nombreux contrôles du taux de prothrombine que nous avons fait pratiquer ne nous ont pas permis de constater une variation significative sous traitement par le 61-91 R & C;
- g.) Glycémie : aucune modification n'a été observée.

Nous avons également fait pratiquer chez deux malades dont les observations ne figurent pas dans le présent rapport, des examens portant sur l'urée sanguine, la glycémie, le taux de prothrombine et l'urée urinaire, tous les 2 jours pendant 10 jours.

Madame [REDACTED] .. 78 ans

Evolution taux prothrombine - glycémie - azotémie et urée urinaire sous vasodilatateur 61-91 R & C.

1 j. avant trait. 13 juin	Urée	Glycémie	Taux prot.	Urée urinaire	
	0,75	0,85	74 %	12 g o/oo	15 g
<u>Traitement</u>					
15 juin	0,38	0,83	82 %	15 g o/oo	15 g
17 juin	0,44	1	80 %	14,40 o/oo	
19 juin	0,45	0,82	100 %	9,40 o/oo	16 g
22 juin	0,15	0,98	84 %	13 g o/oo	18 g
24 juin	0,45	0,80		13 g o/oo	16 g



Madame [REDACTED]... - 84 ans -

1°) Gastrectomie pour néo-gastrique à 82 ans.

2°) Diabétique en traitement par :

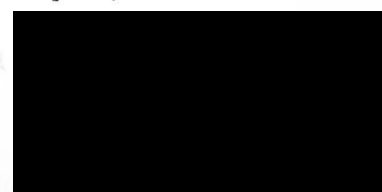
- régime libre (très variable)
- Insuline 35 u.
- sulfamide + biguanide

	Urée	Glycémie	Taux Prot.	Urée urinaire	
				par litre	par 24 heures
<u>1 jour avant trait.</u> 13 juin	0,25	1,67	81 %	9,5	9,5
<u>Traitement</u>					
15 juin	0,15	1,48	89 %	11,60	9,30
17 juin	0,34	1,98	89 %	24 g	9,60
19 juin	0,28	1,32	100 %	21 g	6,30
22 juin	0,42	0,88	90 %	15 g	15,50
24 juin	0,18	1,20		10 g	12 g
		Variations explic. par var. régime			

Traitement du diabète non modifié durant ces 10 jours.

Il ressort de ces constatations que le 6l-9l R & C ne modifie pas ces constantes biologiques.

On peut donc retenir l'excellente tolérance du 6l-9l R & C aux posologies utilisées, 3 comprimés (30 mg) ou 6 comprimés (60 mg) par jour, à condition d'utiliser chez les sujets âgés et alités une posologie progressive pour éviter un possible effet hypotensif qu'il importe de contrôler. Cette bonne tolérance est d'autant plus remarquable que la plupart de nos malades présentaient des affections latentes de différents parenchymes associées à la maladie traitée (néphropathies, atteintes hépatiques, insuffisances cardiaques).



V - CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons prescrit le 61-91 R & C, vasodilatateur alpha-bloquant à 63 malades, pour la plupart âgés, puisque 42 d'entre eux avaient plus de 70 ans.

57 malades présentaient une symptomatologie motrice, fonctionnelle ou psychique rattachable à un déficit global ou localisé de la circulation encéphalique : séquelles d'hémiplégie, angiospasme, syndrome de Wallenberg, de Parkinson, insuffisance vertébro-basilaire. 49 d'entre eux souffraient d'une insuffisance circulatoire cérébrale diffuse et chronique, qui a surtout fait l'objet de notre étude. 6 autres malades étaient atteints d'artériopathies distales ou de coronarite.

La posologie adoptée a varié, suivant les cas, de 3 à 6 comprimés par jour, pendant 1 à 2 mois le plus souvent (en 3 prises, avant les repas).

La tolérance du 61-91 R & C est très bonne : il convient cependant de prescrire le médicament à doses progressives chez le sujet âgé et alité en contrôlant les chiffres tensionnels pour éviter un effet hypotensif que nous avons constaté dans 14 % des cas, le plus souvent de 1 à 2 cm de Hg.

Globalement, nous avons obtenu 24 bons résultats, 20 améliorations et 19 échecs. Si le 61-91 R & C nous est apparu peu actif dans les séquelles motrices d'accident vasculaire cérébral; son efficacité sur le système vasculaire cérébral est certaine puisque nous avons constaté chez 49 malades atteints d'insuffisance cérébrale : 19 résultats probants, significatifs, 16 améliorations non significatives et 14 échecs, compte tenu de la difficulté qui existe à apprécier objectivement l'amélioration de ces malades. Malgré le petit nombre d'observations recueillies, le 61-91 R & C semble intéressant dans les manifestations fonctionnelles de l'hypertension artérielle.

Le 61-91 R & C peut être prescrit avec les digitaliques, les hypoglycémifiants, les anti-vitamines K.

Nous n'avons pas trouvé de contre-indication à l'emploi de ce médicament.

Le 61-91 R & C nous apparaît comme un vasodilatateur efficace qui mérite d'entrer en pratique médicale quotidienne.

