

PH 2354

R 2580

Soluté injectable

DOSSIER TECHNIQUE n° II

Expertise clinique

Dr FOUCQUIER

LABORATOIRES PHARTEC

Je soussigné, Docteur FOUCQUIER, Chef de Service à l'Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours, déclare avoir expérimenté au point de vue clinique le soluté injectable R. 2580 qui m'a été confié par les Laboratoires ROUSSEL.

Formule du médicament :

- Hexahydrobenzyl carbonate de 3-oxo
17 β -hydroxy 4,9,11-estradiène 76,000 mg
 - Alcool benzylique 
 - Alcool éthylique absolu
 - Huile d'arachide neutralisée q.s.p.
- 1 ampoule de 1,500 ml

Référence de fabrication : 7.11.598

Conformément aux dispositions en vigueur, j'ai pris connaissance des travaux réalisés par mes collègues experts analyste (Monsieur PESEZ) et pharmacologue toxicologue (Monsieur JEQUIER).

Paris, le 28 Décembre 1968



I - CHOIX DES MALADES

1 - Selon l'âge et le sexe

Les 44 malades traités par le R. 2580, anabolisant injectable, se répartissent de la façon suivante :

- 20 hommes dont :

- . 8 âgés de 19 à 40 ans
- . 7 âgés de 40 à 60 ans
- . 5 âgés de plus de 60 ans

- 24 femmes dont :

- . 2 âgées de 20 à 40 ans
- . 3 âgées de 40 à 60 ans
- . 19 âgées de plus de 60 ans

La moyenne d'âge des malades traités est de 59 ans.

2 - Selon les indications cliniques

Cliniquement, ces malades présentent les affections suivantes :

- amaigrissements post-opératoires 8 cas
- amaigrissements observés au cours des
affections digestives de tous types 7 cas
- amaigrissements observés au cours des
affections médicales aiguës ou chroniques 29 cas

II - PROTOCOLE D'ETUDE

Avant toute thérapeutique et durant une période variable de 8 jours à 1 mois, nous avons consigné avec soin le poids, l'appétit, le psychisme, l'activité et le bien-être de chaque malade.

Nous avons ensuite déterminé chaque fois que cela était possible, l'effet du R. 2580 sur ces différents paramètres.

La tolérance a fait l'objet d'une étude approfondie :

- tolérance locale : réactions douloureuses éventuelles au point d'injection.
- tolérance générale : nous nous sommes dans ce chapitre particulièrement attachés à étudier les effets virilisants éventuels, ainsi qu'une possible atteinte des fonctions hépatiques (dosage des transaminases), de tels effets ayant été rapportés antérieurement dans la littérature avec les médicaments anabolisants.

Parallèlement, d'autres investigations biologiques ont été pratiquées : urée, glycémie, hémogramme.

III - POSOLOGIE

Les malades soumis à ce traitement ont reçu une injection intra-musculaire d'une ampoule de R. 2580 dosée à 76 mg tous les 15 jours, durant une période variant de deux semaines à trois mois.

IV - Nous avons étudié :

- 8 cas de séquelles nutritionnelles post-opératoires
(observations 1 à 8)
- 7 cas d'amaigrissements contemporains d'affections
médicales digestives (colite - ulcère - gastrite -
troubles digestifs fonctionnels)
(observations 9 à 15)
- 29 cas d'affections médicales aiguës ou chroniques
s'accompagnant d'amaigrissement ou de dénutrition
(observations 16 à 44)

V - ANALYSE DES RESULTATS

- 1 - Une amélioration objective se traduisant par un gain de poids notable est constatée chez 37 malades.

Les résultats varient de façon sensible selon les patients :

- prises de poids tout à fait spectaculaires dans 3 cas

- . 8,150 kg (obs. n° 3)
- . 13,900 kg (obs. n° 22)
- . 7,000 kg (obs. n° 42)

- prises de poids très favorables dans 14 cas : prises de poids variant entre 4 et 6 kg

Respectivement :

- . 4,600 kg (obs. n° 2)
- . 4,800 kg (obs. n° 5)
- . 4,000 kg (obs. n° 9)
- . 4,000 kg (obs. n° 11)
- . 5,400 kg (obs. n° 16)
- . 4,000 kg (obs. n° 19)
- . 6,300 kg (obs. n° 21)
- . 4,400 kg (obs. n° 24)
- . 5,000 kg (obs. n° 28)
- . 5,000 kg (obs. n° 29)
- . 4,300 kg (obs. n° 30)
- . 4,200 kg (obs. n° 33)
- . 4,200 kg (obs. n° 38)
- . 5,000 kg (obs. n° 41)

Fait remarquable, 3 malades de ce groupe ont présenté un gain pondéral de 4 kg ou plus après 2 injections seulement (obs. 5, 9, 24).

Une malade a pris 5 kg après 3 injections seulement (obs. 28)

- gains de poids nettement favorables dans 2 cas : prises de poids supérieures ou égales à 3 kg, respectivement :

- . 3,200 kg (obs. n° 8)
- . 3,000 kg (obs. n° 23) en une seule injection

- prises de poids favorables dans 8 cas : gains pondéraux supérieurs ou égaux à 2,000 kg, respectivement :

- . 2,800 kg (obs. n° 1) en 2 injections seulement
- . 2,000 kg (obs. n° 7)
- . 2,900 kg (obs. n° 17)
- . 2,600 kg (obs. n° 18)
- . 2,900 kg (obs. n° 27) en 2 injections seulement
- . 2,450 kg (obs. n° 32)
- . 2,300 kg (obs. n° 34)
- . 2,400 kg (obs. n° 43)

- prises de poids moins marquées chez 10 malades qui ont présenté un gain de poids inférieur à 2 kg.

Il faut ajouter que dans sa majorité, ce dernier groupe de malades n'a reçu qu'une à deux injections. On a même obtenu une certaine prise de poids chez un malade cachectique (obs. 44) là même où les traitements anabclisants antérieurs avaient échoué.

- prises de poids nulles au terme du traitement chez 3 malades (obs. 35 - 37 - 39)

Cependant nous avons noté une prise de poids en cours de traitement chez l'un d'entre eux (+ 2 kg après la 3e injection - obs. 37), mais à la suite d'un épisode diarrhéique d'origine alimentaire, on assiste à un retour au poids initial. L'échec est donc tout relatif.

Les deux autres malades sont atteints d'affections graves : sénilité avec détérioration psychique et éthylisme d'une part (prise de poids de 2 kg après la 1e injection, retour au poids initial ensuite), syndrome parkinsonien très évolué d'autre part, qui n'a pas répondu au traitement.

- perte de poids chez 3 malades :

. minime dans 2 cas :

- 500 g (obs. n° 15), toutefois le malade n'avait reçu qu'une seule injection ;
- 900 g (obs. n° 31), mais la malade a présenté durant le traitement un épisode diarrhéique aigu ;

. plus importante dans un cas :

- 3,00 kg (obs. n° 36).

Chez ce malade présentant un syndrome dépressif avec anorexie, tous les traitements médicaux antérieurs n'avaient jamais abouti. On a assisté malgré tout, au cours des premières semaines de traitement à un effet favorable sur la courbe pondérale (prise de poids supérieure à 1 kg après la 3e injection), ainsi que sur l'appétit. Malheureusement, cet effet ne s'est pas maintenu après la 4e injection et ultérieurement le malade a reperdu du poids.

- enfin dans un cas (obs. n° 20) la malade est décédée en cours de traitement d'une insuffisance rénale faisant suite à une lupo-érythémato-viscérinite grave avec cellules LE, qui était traitée sans succès par corticostéroïdes et hydroxychloroquine.

2 - Une amélioration de l'état subjectif des malades double l'action sur la courbe pondérale dans un certain nombre de cas :

- l'appétit est fortement ou notablement augmenté dans 17 cas ;
- l'activité et le comportement ainsi que le bien-être des malades sont améliorés dans 13 cas ;
- l'asthénie, qui était préoccupante chez 3 malades (obs. 26 - 27 - 28), a disparu dans 2 cas et a régressé franchement dans 1 cas.

VI - TOLERANCE

1 - Tolérance locale

Elle a été en tous points excellente. Nous n'avons pas au cours du traitement de ces 44 malades observé de réactions anormales ou douloureuses au point d'injection.

2 - Tolérance générale

La tolérance clinique a été extrêmement satisfaisante même chez les malades âgés, fragiles, ou chez les tarés (les éthyliques traités ont remarquablement bien supporté cette thérapeutique).

A ce sujet, nous avons recherché avec soin d'éventuelles anomalies des examens biologiques hépatiques, en particulier une ascension anormale des transaminases, ayant pris connaissance dans la littérature d'altérations des fonctions hépatiques par d'autres anabolisants.

Les transaminases oxalo-acétiques et glutamo-pyruviques, dosées avant et après traitement chez 27 malades :

- sont demeurées absolument normales chez 21 malades ;
- ont subi une ascension légère, mais qui n'a pas dépassé les limites physiologiques de la normale dans 6 cas.

Nous avons recherché également avec attention une action hormonale ou androgénique :

- chez les 20 hommes traités (8 âgés de 19 à 40 ans, 7 âgés de 40 à 60 ans, 5 âgés de plus de 60 ans), aucun phénomène d'intolérance n'a été observé.
- sur 24 femmes traitées (2 âgées de 20 à 40 ans, 3 âgées de 40 à 60 ans, 19 âgées de plus de 60 ans), les seuls troubles observés l'ont été chez les deux plus jeunes :

- . aménorrhée dans 1 cas (obs. n° 5)
- . petits troubles des règles dans un autre cas (règles précoces : 12 jours d'avance - obs. n° 12), encore faut-il savoir que cette malade a des règles habituellement très irrégulières.

Enfin, chez toutes les femmes qui présentaient antérieurement au traitement une pilosité accrue, dans aucun des cas cette pilosité n'a été modifiée, ce qui témoigne de l'absence d'effets virilisants de la part du R. 2580.

Enfin, il n'a été noté chez aucune des femmes de modification de la voix.

V - CONTRE-INDICATIONS

On retiendra comme contre-indications au traitement par le R. 2580 ainsi qu'il est d'usage avec tout anabolisant :

- le cancer de la prostate ;
- l'hypertrophie prostatique

Administration du R. 2580 à la femme en période d'activité génitale :

En dépit du petit nombre de femmes jeunes traitées dans le cadre de cette expérimentation, nous pensons qu'il est souhaitable, vu le retentissement possible du traitement sur les règles, de réduire la posologie (3 injections environ chez la femme jeune), et d'espacer les injections (une injection toutes les trois semaines ou tous les mois au lieu d'une injection tous les 15 jours).

CONCLUSIONS

Le produit R. 2580 a été administré par voie intra-musculaire, à raison d'une injection tous les 15 jours, à 44 malades présentant des amaigrissements de divers types, des états de dénutrition ou une maigreur constitutionnelle.

Ces malades comprenaient :

- 20 hommes âgés de 19 à 40 ans (8)
de 40 à 60 ans (7)
de plus de 60 ans (5)
- 24 femmes âgées de 20 à 40 ans (2)
de 40 à 60 ans (3)
de plus de 60 ans (19)

Ce traitement a eu pour conséquence d'améliorer la courbe pondérale chez la majorité des malades, parfois d'ailleurs de façon très rapide, ainsi que l'état général d'un certain nombre d'entre eux, après une cure qui a varié selon les cas de 15 jours à 3 mois.

Des prises de poids très importantes ou très appréciables ont pu être observées : supérieures à 7 kg dans 3 cas ; comprises entre 4 et 6 kg dans 14 cas. Un gain pondéral notable a été obtenu dans 10 autres cas.

L'action sur la courbe de poids se double d'un effet positif sur l'appétit, augmenté de façon indiscutable dans 17 cas ; l'activité, le comportement et le bien-être des malades (notablement améliorés dans 13 cas) ; enfin sur l'asthénie lorsqu'elle est présente (complètement éliminée dans deux cas, franchement atténuée dans un cas).

La tolérance locale et générale s'est révélée très bonne. En particulier des incidences éventuelles sur la fonction hépatique ont été recherchées avec soin :

- les transaminases ont été déterminées chez 27 malades avant et après traitement; elles n'ont jamais varié de façon significative et sont toujours demeurées dans des limites physiologiques.
- par ailleurs, le corps administré à des malades éthyliques a été parfaitement supporté sans aggravation de l'état antérieur.

Chez les 20 femmes traitées, on a observé dans 2 cas des troubles des règles ; toutefois l'une d'entre elles présentait déjà des règles irrégulières avant le traitement.

En outre, chez aucune des femmes on n'a noté de modification de la voix ni d'augmentation de la pilosité antérieure lorsque celle-ci existait auparavant.

Le R. 2580 se présente donc comme un corps particulièrement intéressant, tant du point de vue de son efficacité clinique qu'au point de vue de sa tolérance, et mérite d'être prescrit dans les indications suivantes :

- états d'amaigrissements des affections médicales aiguës ou chroniques ;
- maigreurs constitutionnelles ;
- états d'amaigrissement ou de dénutrition des affections digestives, qu'il s'agisse de gastrites, d'ulcères, de colites ou de troubles digestifs fonctionnels ;
- séquelles nutritionnelles et amaigrissements post-opératoires ou du post-partum.

C'est pourquoi nous estimons que le R. 2580 peut-être mis à la disposition du corps médical.

Paris, le 28 Décembre 1968



