

DOSSIER TECHNIQUE n° II

Expertise clinique

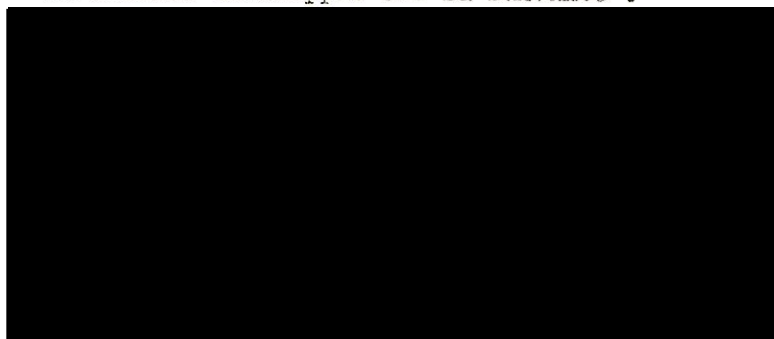
Dr LUBETZKI

LABORATOIRES PHARTEC

Je soussigné, Docteur Jean LUBETZKI, Médecin des Hôpitaux de Paris, Maître de Conférences Agrégé à la Faculté, expert clinicien pour la spécialité Nutrition-Endocrinologie, déclare avoir pratiqué l'expertise clinique du produit R. 2580 qui m'a été confié par les Laboratoires ROUSSEL-UCLAF.

Le R. 2580 est l'hexa-hydrobenzyl carbonate de 3-oxo, 17  $\beta$ -hydroxy, 4, 9, 11 estrairène.

Sa formule développée est la suivante :



Le produit à expérimenter répond à la formule suivante :

|                               |    |    |
|-------------------------------|----|----|
| R. 2580 .....                 | 76 | mg |
| Alcool benzylique .....       |    |    |
| Excipient huileux q.s.p. .... |    |    |

pour une ampoule.

Les lots utilisés correspondent à la référence de fabrication 7.11.598.

Conformément aux dispositions en vigueur, je déclare avoir pris connaissance de l'expertise analytique (M. PESEZ) et de l'expertise pharmaco-toxicologique (M. JEQUIER).

Glichy, le 19 décembre 1968.

LABORATOIRES PHARTEC

SECRET

• • • / • • •

un régime hyposodé a été prescrit en fin de traitement (Obs. 10, 13, 14, 16, 18).

Aucune autre médication anabélisante n'a été prescrite en même temps que le R. 2580.

Le R. 2580 a été administré à la dose d' une ampoule injectée par voie intra-musculaire tous les 14 jours. Les malades ont reçu entre 1 et 5 ampoules au total.

- 1 malade n'a reçu qu'une injection.
- 6 malades ont reçu 2 injections.
- 14 malades ont reçu 3 injections.
- 11 malades ont reçu 4 injections.
- 4 malades ont reçu 5 injections.

Les malades ont été suivis régulièrement pendant toute la durée du traitement, soit pendant une période de 2 à 10 semaines. L'action du produit a été étudiée essentiellement sur la courbe de poids.

On a noté, en outre les modifications éventuelles de l'activité physique et de la sensation de bien être, on a apprécié l'appétit, on a jugé d'éventuelles modifications du psychisme.

En raison de leur appréciation très subjective, on n'a donné qu'une valeur restreinte à ces critères dans l'estimation globale de l'effet du produit.

La tolérance locale a été étudiée chez tous les malades.

Les accidents de la thérapeutique ont été recherchés, et tout particulièrement :

.../...

- la rétention hydro-saline appréciée par l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et/ou d'une poussée tensionnelle.

- les signes de virilisation : rauçité de la voix, modification du système pileux.

- les signes biologiques d'atteinte hépatique. Chez 25 malades, on a dosé les transaminases du sérum (GOT et GPT) avant et au cours du traitement. Chez 12 d'entre eux, on a recherché en outre les modifications éventuelles des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale.

## R E S U L T A T S

-:-:-:-:-

1°) Tolérance :

La tolérance s'est avérée parfaite.

Il n'y a eu aucune réaction locale au niveau du point de piqure, aucune douleur après l'injection.

Aucune réaction générale n'a été notée, en particulier aucune poussée thermique.

2°) Poids :

Le poids a augmenté chez 28 malades.

Il est resté pratiquement stationnaire chez 4 malades (gains ou pertes inférieurs ou égaux à 300 g.).

Il a continué à décroître chez 4 malades.

A noter que parmi les 4 malades dont le poids ne s'est pas modifié, l'un d'eux (Obs. 18) avait d'abord grossi. Secondairement, et sous l'influence d'un régime hyposodé, son poids est revenu au chiffre initial. Il y avait donc probablement chez ce malade une rétention aqueuse.

Les 4 malades dont le poids a continué à décroître sont tous des vieillards, âgés respectivement de 77, 82, 82 et 80 ans.

.../...

L'observation 36, où la perte de poids a été considérable est celle d'une malade dont les troubles neurologiques se sont considérablement aggravés pendant le traitement, rendant impossible toute alimentation correcte.

La prise de poids chez les 28 autres malades a été :

|   |                                  |                 |
|---|----------------------------------|-----------------|
| - | inférieure à 1.000 g.            | chez 1 malade,  |
| - | comprise entre 1.000 et 2.000 g. | chez 11 malades |
| - | " " 2.000 et 3.000 g.            | " 6 "           |
| - | " " 3.000 et 4.000 g.            | " 1 "           |
| - | " " 4.000 et 5.000 g.            | " 7 "           |
| - | " " 5.000 et 6.000 g.            | " 1 "           |
| - | " " 6.000 et 7.000 g.            | " 1 "           |

Chez 13 malades, l'étude chronologique de l'augmentation pondérale a pu être faite (tableau 2). Chez 7 d'entre eux le poids a augmenté régulièrement pendant toute la durée du traitement (Obs. 1, 7, 12, 15, 17, 19, 23). Chez les 6 autres, il a augmenté en début de traitement et est resté à peu près stationnaire ensuite (Obs. 4, 6, 8, 10, 11, 14). Dans les autres cas cette étude chronologique a été impossible pour des raisons diverses.

### 3°) Rétention hydro-saline :

Chez 6 malades (Obs. 10, 12, 13, 14, 16, 18) on a noté entre la 4e et la 6e semaine du traitement l'apparition de discrets oedèmes des membres inférieurs. Il s'agissait toujours de sujets âgés et suivis en consultation externe.

Chez 5 de ces sujets, la prescription d'un régime modérément hyposodé a toujours entraîné la disparition des oedèmes en même temps qu'une diminution pondérale.

.../...

Malgré cette chute de poids, le bilan pondéral définitif est resté positif.

Dans l'estimation des gains pondéraux globaux signalés plus haut (Tableau 1), on n'a tenu compte que du poids après la disparition des oedèmes.

4°) Etat général :

Dans environ la moitié des cas, on a noté une augmentation légère de l'appétit, une amélioration de l'état général, et en particulier de l'activité physique.

5°) Psychisme :

Aucune modification de l'état psychique des malades n'a été observée.

6°) Action androgénique :

Dans 2 observations (Obs. 15 et 18) a été notée une légère rauçité de la voix.

Aucune modification de la pilosité, aucun autre symptôme de virilisation n'ont été notés.

7°) Tolérance hépatique :

Aucun cas d'ictère n'a été observé.

.../...

Les transaminases ont été déterminées avant et au cours du traitement dans 19 cas. Dans 6 autres observations, les dosages n'ont été faits qu'au cours du traitement.

Le tableau 3 donne les résultats obtenus. On voit à la lecture de ce tableau que le traitement par le R. 2580 a coïncidé avec une augmentation significative des transaminases dans 1'observation (N°4)

Dans 2 autres cas (observations 18 et 19), le taux des transaminases a été trouvé augmenté au cours du traitement. Malheureusement, il n'avait pas été déterminé avant traitement, ce qui rend difficile l'interprétation de cette hyper-transaminasémie.

A noter que dans l'observation 18, le taux des transaminases a ensuite diminué, malgré la poursuite du traitement.

Dans les 22 autres cas, les transaminases n'ont pas été modifiées.

Dans 12 observations, on a déterminé en outre, avant et au cours du traitement, les taux des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Le tableau 4 montre qu'il n'y a eu aucune modification de ces critères.

.../...

### CONCLUSIONS

L'utilisation sur une assez large échelle (36 malades) du composé R. 2580 nous amène à conclure que ce produit constitue un appoint très intéressant dans le traitement des maigreur et dénutritions.

Nous avons obtenu en effet, par l'injection d'une ampoule de ce produit toutes les deux semaines, une augmentation de poids significative dans 28 observations (de 1 à 7 kg).

Cette constatation est d'autant plus valable qu'elle a été observée avec une égale fréquence chez les malades hospitalisés et chez ceux vus en consultation externe. Chez ces derniers sujets on ne peut invoquer une modification imposée du régime alimentaire comme cause de leur prise de poids.

Chez un certain nombre de malades, une partie de l'augmentation pondérale pourrait être attribuée à une rétention aqueuse, dont témoignaient de petits oedèmes des membres inférieurs.

Mais, même chez ces malades, après correction de la rétention aqueuse par un régime hypo-sodé, le bilan pondéral est resté positif.

L'action sur l'état général est plus difficile à apprécier, car cette appréciation est purement qualitative. Néanmoins, dans certains cas, une action eutrophique a été obtenue.

Enfin, le R. 2580 semble dépourvu d'action hépato-toxique, ainsi qu'en témoigne l'absence de modifications pendant le traitement des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Glichy, le 19 décembre 1968.