

PM 2354

R 2580

Soluté injectable

DOSSIER TECHNIQUE n° II

Expertise clinique

Pr PORTAL

LABORATOIRES PHARTEC

Je soussigné, Professeur Agrégé PORTAL, Chef de Service à l'Hôpital du Val de Grâce, 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-estratriène 76 mg
- Alcool benzylique
- Alcool éthylique absolu
- Huile d'arachide neutralisée q.s.p.

1 ampoule de 1,5 cm³

Référence de fabrication :

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



ETUDE DE L'ACTION DU CORPS ANABOLISANT

R. 2580

CHEZ 68 MALADES

1°/ Choix des malades

a) Selon l'âge et le sexe

Le traitement par le R. 2580, anabolisant injectable, a été mis en oeuvre chez deux types de malades :

- le premier groupe comprend des malades jeunes ou d'âge moyen (aucun malade de ce groupe n'excède l'âge de la "retraite"),
- le deuxième groupe concerne essentiellement des malades relevant de la gériatrie (au-delà de 65 ans).

Ces malades se répartissent ainsi :

- 1er groupe : 36 malades
 - 13 hommes dont
 - 4 âgés de moins de 40 ans
 - 9 âgés de plus de 40 ans
 - 23 femmes dont
 - 6 âgées de 20 à 30 ans
 - 5 âgées de 31 à 45 ans
 - 12 âgées de 46 à 65 ans.

La moyenne d'âge de ce 1er groupe se trouve être de 46 ans.

- 2e groupe : 32 malades

Ce groupe ne comprend que 2 malades de sexe masculin, âgés respectivement de ■ et ■ ans, et compte par ailleurs 30 femmes âgées de plus de 65 ans ; la moyenne d'âge de ce second lot de malades étant de 78 ans.

b) Selon les indications cliniques

Cliniquement ces malades présentaient les affections suivantes :

- Amaigrissement associé à des troubles digestifs anciens (troubles dyspeptiques ou colitiques) 8 cas
- Amaigrissement post-gastrectomie 5 cas
- Amaigrissement progressif (contexte neuro-psychique) 8 cas
- Amaigrissement simple "isolé" 3 cas
- Amaigrissement après affection médicale aiguë 1 cas
- Amaigrissement sur cancer traité par cobalthérapie 1 cas
- Maigreur constitutionnelle 2 cas
- Amyotrophie post-corticothérapie 1 cas
- Séquelles de fractures 2 cas
- Lombalgies, affections arthrosiques associées à une altération de l'état général 4 cas
- Ostéoporose 1 cas

- Cirrhose décompensée, éthyliisme, polynévrite éthylique 4 cas
- Etats de dénutrition contemporains d'une affection neurologique (hémiplegie, ramollissement cérébral, sclérose en plaque) 4 cas
- Etats de dénutrition des sujets séniles, misère physiologique 13 cas
- Etats de dénutrition et d'amaigrissement contemporains des affections cardio-vasculaires 11 cas

2°/ Méthode d'étude

Pour chaque malade on a apprécié l'action sur le poids, en comparant la courbe pondérale avant traitement et durant celui-ci.

On a également déterminé, chaque fois que cela était possible, l'effet du R. 2580 sur les paramètres suivants :

- appétit, bien être, psychisme, "tonus", activité du malade.
- étude du protidogramme.

La tolérance a été étudiée, tant sur le plan clinique (étude des effets virilisants éventuels, modifications du psychisme ...) que sur le plan biologique (transaminasés, urée, glycémie, hémogramme ...).

3°/ Posologie

Les malades ont reçu une injection intra-musculaire d'une ampoule de R. 2580 dosée à 76 mg tous les 15 jours.

Le traitement a varié de deux jours à 3 mois.

Nous allons étudier successivement :

- nos 68 cas,
- les résultats obtenus tant cliniques que biologiques,
- la tolérance de la médication

Nous dégagerons enfin les principales indications de ce traitement.

5°/ ANALYSE DES RESULTATS

a) Dans un premier groupe de 36 malades jeunes ou d'âge moyen
(moyenne d'âge : 46 ans)

-- Une action "générale" a été observée dans un grand nombre de cas se traduisant par une nette amélioration de l'état subjectif des malades ainsi qu'une meilleure insertion dans l'entourage ou la vie sociale.

Cette action générale s'exerce :

• sur l'appétit :

celui-ci augmente parfois considérablement et dans certaines observations, d'une manière spectaculaire.

Cette augmentation de l'appétit a été notée dans 23 cas sur 36. La prise de poids est certainement en partie liée à l'accroissement net des ingestas, à la suite de l'action orexigène du traitement.

• sur le psychisme et le tonus :

on assiste dans un grand nombre de cas à une amélioration nette et rapide (dès les premiers jours) du tonus, ainsi que du psychisme.

Cette amélioration s'accompagne parfois d'une sensation de bien-être.

Le comportement et l'activité ont été ainsi meilleurs dans 24 cas.

-- Une amélioration objective, se traduisant par un relèvement de la courbe pondérale, a été observée dans la majorité des cas : 34 sur 36. Son ampleur a varié en fonction des malades, se traduisant par les résultats suivants :

• spectaculaires chez 3 malades :

prise de poids supérieure à 5 kg à l'issue du traitement

2. très nettement favorables dans 12 cas :

gain pondéral de plus de 4 kg

3. assez favorables chez 7 autres malades :

gain de poids de plus de 3 kg au terme du traitement

4. moyens dans 6 cas :

gain de poids égal ou supérieur à 2 kg

5. moins marqués chez 6 malades :

moins de 2 kg à l'issue du traitement.

On ne compte qu'un échec :

Il concerne (obs. n° 24) en fait, un malade âgé de [REDACTED], présentant une formation tumorale sarcomateuse du creux sus-claviculaire droit avec lyse de la partie moyenne du 1er arc costal. Ce malade qui accuse un amaigrissement de 10 kg avant l'hospitalisation est traité d'emblée par le R. 2580 dès le début de la cobalthérapie qui a été par ailleurs très bien tolérée. Il n'a pas été noté de prise de poids, mais il y a lieu de noter que l'irradiation était poursuivie.

Fait appréciable : le malade a cessé de perdre du poids.

Signalons enfin qu'une malade (obs. n° 32) [REDACTED] atteinte de bronchite chronique et d'emphysème, par ailleurs en très mauvais état général, a fait un épisode infectieux sévère dès le début du traitement. Après une courte période d'amélioration, la malade est décédée à la 7e semaine d'une brusque poussée d'insuffisance respiratoire aiguë accompagnée de défaillance cardiaque.

Globalement et compte non tenu des arrêts précoces du traitement, la prise de poids moyenne a été de 3,200 kg dans ce groupe de malades.

-- L'action sur le poids se double d'une action sur le protidogramme.

Les protides sanguins ont été étudiés avant et en cours de traitement chez 20 malades (obs. n° 1, 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26) avec une amélioration nette dans certains cas.

b) Dans un deuxième groupe de 32 malades en majorité de gériatrie (moyenne d'âge : 78 ans)

-- Une amélioration objective se traduisant par un relèvement de la courbe de poids a été observée chez 32 malades. Son ampleur a varié cependant de façon importante en fonction des malades, se traduisant par les résultats suivants :

• spectaculaires dans 2 cas :

prise de poids supérieure à 7 kg chez une malade et à 5 kg dans un autre cas.

• nettement favorables chez 2 patientes :

gain pondéral supérieur à 4 kg

• assez favorables chez 9 autres malades :

gain de poids de plus de 3 kg à l'issue du traitement

• favorables chez 8 autres malades :

gain de poids de plus de 2 kg

• moins marqués chez les autres patients :

les onze malades restants ont présenté un gain de poids inférieur à 2 kg.

Au total, la prise de poids moyenne a été de 2,600 kg dans ce groupe de malades.

- Une action "générale" a été également notée. Elle s'est exercée essentiellement sur l'appétit qui a été amélioré de façon très sensible dans 20 cas sur 32.

L'action "générale" s'est également fait sentir sur le psychisme et le "bien-être" de ces malades et à un moindre degré sur l'activité, mais il faut tenir compte que dans ce groupe de malades existe une majorité de patients âgés atteints d'affections invalidantes ; 16 malades sur 32 ont été ainsi améliorés.

6°/ TOLERANCE

a) Tolérance générale

Un certain degré d'altération des fonctions hépatiques ayant été rapporté dans la littérature avec les médicaments anabolisants, nous nous sommes attachés chez tous nos malades, qu'ils soient indemnes d'affections hépatiques antérieures ou insuffisants hépatiques ou cirrhotiques patents, à rechercher l'apparition, après un traitement variant de 15 jours à 3 mois, d'éventuelles anomalies biologiques, en particulier une élévation anormale des transaminases.

Les transaminases oxalo-acétiques et glutamo-pyruviques ont été ainsi déterminées avant et pendant traitement chez 66 malades :

- dans aucun des 66 cas, il n'a été noté d'élévation ou d'anomalie.

Ces constatations biologiques favorables observées dans tous les cas se doublent de résultats cliniques témoignant de l'innocuité du produit chez des malades atteints d'affections hépatiques sérieuses telles que cirrhose décompensée ayant donné lieu antérieurement à des complications ictéro-hémorragiques graves ou antécédents éthyliques avec polynévrite ou non.

Une action hormonales ou androgénique a été également recherchée avec attention :

- chez les 15 hommes traités (4 âgés de moins de 40 ans, 9 âgés de 40 à 60 ans, 2 âgés de plus de 70 ans), aucun trouble n'a été décelé.

- sur les 53 femmes traitées, une discrète action hormonale a été notée chez un petit nombre d'entre elles :

- troubles des règles patents dans 5 cas qui ont d'ailleurs régressé à l'arrêt du traitement,
- augmentation de la pilosité dans 3 cas,
- modification de la voix dans 2 cas,
- acné dans 2 cas,

- "nervosisme" dans 1 cas,
- douleurs abdominales dans 1 cas.

Signalons que dans un cas (obs. n° 21) où les injections ont été espacées à 15 jours puis 3 semaines d'intervalle sans dépasser 4 injections au total, il n'a été observé aucun trouble des règles, aucune augmentation de la pilosité ni de modification de la voix. (la 1ère injection a été pratiquée le 3e jour des règles).

Dans 2 cas (obs. n° 6 et 8 du 2e groupe) des oedèmes des membres inférieurs ont été notés en cours d'expérimentation, mais leur état pré-existant en est responsable. Toutefois dans la prise de poids, il est peut-être nécessaire de faire la part des oedèmes.

Dans les cas où une étude sanguine a été faite (formule sanguine, numération globulaire, urée, glycémie), elle n'a montré aucune anomalie après administration de l'anabolisant.

b) En ce qui concerne la tolérance locale, elle a été excellente dans 65 cas sur 68 :

- dans 1 cas seulement, une réaction douloureuse a été notée,
- chez 2 autres malades, une légère réaction locale a été signalée.

7°/ INDICATIONS DE L' ANABOLISANT
ETUDIE.

Etant donné la fréquence des troubles nutritionnels et avant tout de l'amaigrissement, tant en pathologie digestive, cardio-vasculaire, respiratoire chronique, gériatrique que dans les maigreurs constitutionnelles ou à contexte neuro-psychique, on ressent l'intérêt considérable d'un corps accroissant l'anabolisme protéique, l'appétit, le bien-être, le psychisme ainsi que l'activité des malades. Toutes ces propriétés se trouvant chez le R. 2580 comme l'a démontré notre expérimentation.

Parmi les indications du produit, il faut insister sur :

- les amaigrissements associés à des troubles digestives :
qu'il s'agisse de troubles dyspeptiques, colitiques ou d'amaigrissement séquelles de gastrectomie,
- les maigreurs constitutionnelles, les amaigrissements simples ou associés à un contexte neuro-psychique,
- les états de dénutrition et d'amaigrissement chez les cardiaques et les insuffisants respiratoires chroniques,
- les états de dénutrition chez les éthyliques ou les cirrhotiques malades si souvent anorexiques,
- les amyotrophies en particulier post-médicamenteuses (cortico-stéroïdes),
- l'ostéoporose, les séquelles de fracture (où l'action anabolisante peut se doubler d'une action antalgique).

Contre-indications :

Comme il est d'usage avec tout anabolisant, on retiendra comme contre-indication obsolue :

- le cancer de la prostate,
- l'hypertrophie prostatique,
- ou le "prostatisme"

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

Un problème particulier concerne celui de la femme en période d'activité génitale.

Il est évidemment souhaitable, en raison d'une légère incidence hormonale et en particulier du retentissement possible sur les règles, de réduire la posologie à 3 injections environ chez la femme jeune et d'espacer les injections (une injection toutes les 3 semaines ou tous les mois) :

dans ces conditions (obs. n° 21) nous avons pu traiter une femme jeune avec de très bons résultats et sans modification des règles, de la pilosité ou de la voix.

CONCLUSIONS

Le produit R. 2580 a été administré par voie intra-musculaire à raison d'une injection tous les 15 jours, à 68 malades présentant des amaigrissements de divers types ainsi que différentes atteintes nutritionnelles (avec ou sans contexte psychique).

Ces malades ont été répartis en 2 groupes :

- 36 sujets jeunes ou d'âge moyen, d'une part (moyenne d'âge 46 ans) ;
- 32 sujets âgés de plus de 65 ans, d'autre part (moyenne d'âge 78 ans).

Ce traitement a entraîné dans la grande majorité des cas, après une cure variant de 15 jours à 3 mois, une amélioration parfois spectaculaire de l'état de ces malades, qu'ils appartiennent au 1er groupe de sujets traités (sujets jeunes ou d'âge moyen) ou au 2e groupe (sujets âgés), mais avec un effet généralement plus net chez les sujets plus jeunes du 1er groupe, en particulier sur la courbe pondérale.

Des prises de poids importantes ou très appréciables ont été notées :

- dans 31 cas sur 68 le gain pondéral a été supérieur à 3 kg (5 malades ont progressé de plus de 5 kg) ;
- dans les autres cas, si le gain pondéral a été moindre, par contre, une action importante a été observée sur l'appétit et l'activité de nombreux malades; encore faut-il souligner qu'il s'agissait la plupart du temps de sujets très âgés.

Au total :

- l'action a été importante sur l'appétit dans 43 cas sur 68 ;
- l'effet bénéfique du produit sur l'activité du malade a été ressenti dans 40 cas sur 68.

Des incidences éventuelles sur la fonction hépatique ont été recherchées :

- dans aucun des 68 cas où les épreuves biologiques ont été pratiquées (transaminases en particulier), on n'a relevé de perturbations ;
- en outre, le corps a été administré à plusieurs malades atteints de cirrhose ou présentant des séquelles d'éthylisme, sans aggravation de l'état antérieur.

Une discrète action hormonale a été constatée chez 11 malades ; elle s'est traduite dans 5 cas par des troubles des règles qui ont d'ailleurs régressé à l'arrêt du traitement.

Les indications du R. 2580, qui agit très efficacement sur les troubles nutritionnels, sont très larges ; elles touchent à la fois :

- les amaigrissements de toutes origines, qu'il s'agisse d'amaigrissements isolés, progressifs avec contexte neuro-psychique, post-gastrectomie, post-infectieux ou encore associés à des troubles digestifs anciens, à un cancer, à des troubles cardio-vasculaires ou respiratoires chroniques ;
- les maigreur constitutionnelles ;
- les amyotrophies, les séquelles de fracture, l'ostéoporose où on note une action favorable sur la douleur, les états de dénutrition des éthyliques, des affections neurologiques et des sujets séniles.

C'est pourquoi nous estimons que le R. 2580 peut être mis à la disposition du Corps Médical.

Paris, le 28 Décembre 1963

