

Le 30 décembre 1968

75-PARIS 7° -

NOTE AU RAPPORTEUR

=====

R. 2 5 8 0

La mise au point en 1960 par nos Services de Recherche, du procédé de synthèse totale des stéroïdes a permis entre autres, la réalisation d'une série importante d'anabolisants.

. Nombre de corps synthétisés : 170 parmi lesquels 132 ont été étudiés.

Les plus actifs sont les dérivés de la trienbolone<sup>(1)</sup>. Par voie injectable, le R. 2580 s'est révélé particulièrement intéressant.

Formule :

-----

. -Hexahydrobenzyl carbonate de trienbolone en soluté huileux injectable correspondant à 50 mg de trienbolone.

Brevets :

-----

Issu de nos services de recherche, le R. 2580 est protégé en France par le ESM n° 5979 M du 17 Novembre 1966. A l'étranger, des brevets ont été déposés dans 22 pays parmi lesquels, les U.S. A. - la Grande-Bretagne - l'Allemagne et le Japon.

.../...

(1) trienbolone : dénomination commune non encore publiée au Journal Officiel.

## Expertise pharmacologique :

-----

a) Activité :

Chez le rat mâle castré, les essais ont mis en évidence de façon très nette la durée prolongée de l'effet clinique : action anabolisante et androgène valable pendant 21 jours après une injection sous-cutanée de 0,5 mg, et pendant 1 mois après une injection de 2 mg.

Chez la ratte adulte castrée aux doses de 0,5 mg et 10 mg par animal, absence d'effets oestrogènes.

b) Toxicité :

- Chronique : chez le rat mâle et femelle, une injection tous les 15 jours pendant 3 mois à des doses variant de 10 à 15 fois la dose humaine, aucun signe particulier n'a été noté : courbe de poids, examens hématologiques, dosages bio-chimiques (urée - glucose - transaminases - cholestérol) examens anatomopathologiques des divers organes.

- Tolérance hépatique : étude particulièrement approfondie chez le lapin : à 25 mg par kg, soit environ 25 fois la dose humaine, les dosages de BSP et de la SGOT ont été normaux.

- Tératogénèse : sur deux espèces, rats et lapins. Administration en une seule injection au 8ème jour de la gestation dans quelques cas, on a noté un effet abortif mais à des doses élevées : 2 et 10 mg par kg chez la ratte, 10 et 50 mg par kg chez la lapine.

Pour le lapin, comme pour le rat, les doses qui déterminent la masculinisation chez le fœtus dépassent de beaucoup celles utilisées en clinique pour l'obtention de l'effet anabolisant : il faut atteindre :

- . 10 mg par kg chez le lapin, et
- . 75 mg par kg chez le rat.

Notons qu'en clinique humaine, la posologie est de l'ordre de 50 mg tous les 15 jours pour un individu de 60 kg.

Pour faire apparaître des tératomes chez le foetus, on a dû atteindre chez le rat au moins 50 mg par kg.

Expertise clinique :  
-----

Tout au long d'une expérimentation importante chez l'homme, le R. 2580 s'est révélé posséder des propriétés anabolisantes vraies, jugées intéressantes par les experts.

Liste des experts :

Docteur FOUCQUIER : Chef de Service à l'Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours à Levallois-Perret,  
Expert nommé le 30/12/1966.

Docteur Jean LUBETZKI : Médecin des Hopitaux de Paris - Expert clinicien pour la spécialité Nutrition-Endocrinologie,  
Expert nommé le 30/12/1966.

Professeur agrégé PORTAL : Chef de Service à l'Hôpital du Val-du-Grâce  
Expert nommé le 9/5/1966.

Professeur RIVIERE : Médecin des Hopitaux de Bordeaux,  
Expert nommé le 21/11/1960.  
Mandat renouvelé le 2/12/1963 et le 30/12/1966.

Professeur WAREMBOURG : doyen de la Faculté de Médecine de Lille,  
Expert nommé le 25/10/1960  
Mandat renouvelé le 2/12/1963 et le 30/12/1966.

Au total 231 malades ont été traités, âgés de 19 à 91 ans, se répartissant à peu près également entre les deux sexes.

Posologie moyenne : une injection tous les 15 jours, le traitement comportant de une à six injections.

## Résultats :

-----

Ils sont objectivés essentiellement par la prise de poids qui a été nette, même chez les sujets âgés.

En moyenne après 4 injections l'augmentation du poids est de l'ordre de 3200 g. Il s'agit d'un effet anabolisant vrai et non de rétention d'eau. En effet, le Professeur LUBETZKI signale que chez les quelques malades ayant présenté des petits signes d'oedèmes et après correction de la rétention aiguë par un régime hyposodé, le bilan pondéral est resté positif. On note en outre une amélioration de l'état général et augmentation de l'appétit. L'effet désiré est obtenu très rapidement après la 1ère injection.

Tolérance :

locale : elle a été parfaite.

-----

générale : aucun signe anormal n'a été relevé : les grandes fonctions digestives, rénales n'ont pas été perturbées.

-----

On n'a pas noté d'augmentation de la pilosité. Le très petit nombre de cas d'acné (2 signalés par le Docteur PORTAL), l'absence de signes de masculinisation prouvent chez l'homme la dissociation entre le pouvoir androgène et l'action anabolisante.

Une discrète action hormonale a été constatée dans quelques cas chez la femme : troubles mineurs du cycle (retards menstruels) qui ont regressé après l'arrêt du traitement (Professeur PORTAL) et qui peuvent être évités en administrant le produit au début du cycle (Professeur RIVIERE), ou en espaçant les injections une par cycle ou une toutes les 3 semaines (Professeur PORTAL).

biologique : Tous les tests ont été normaux. L'étude la plus intéressante concerne la fonction hépatique : BSP, transaminases, phosphatases, dosage de bilirubine n'ont pas varié.

-----

Notons qu'un expert, le Professeur RIVIERE a utilisé intentionnellement une fréquence plus grande dans le rythme des injections : une par semaine.

Dans ces conditions, la tolérance a été aussi bonne.

#### CONCLUSIONS :

-----

Citons le Professeur WAREMBOURG :

"Le R. 2580 a été utilisé par voie injectable chez 50 patients à raison d'une injection tous les 15 jours. La tolérance locale est parfaite, la tolérance clinique générale nous a paru tout aussi bonne et nous n'avons pas décelé d'hépatotoxicité de ce produit.

L'action paraît brillante sur l'appétit et l'état des forces des patients. 47 d'entre eux ont repris du poids et le résultat d'ensemble peut-être considéré comme très bon dans 41 observations sur 50.

Au total, le R. 2580 apparaît, du fait de sa maniabilité et de son efficacité, comme un réel progrès dans le traitement anabolisant".

oooOooo