

PH 2354

R 2580

Soluté injectable

DOSSIER TECHNIQUE n° II

Expertise clinique

Pr RIVIERE

LABORATOIRES PHARTEC

Je soussigné, Professeur J. RIVIERE, médecin des Hôpitaux, expert agréé, déclare avoir expérimenté au point de vue clinique, les ampoules de R. 2580 (Hexahydrobenzyl carbonate de 3-oxo 17 $\beta$ -hydroxy 4,9,11-estratriène) qui m'ont été confiées par les Laboratoires ROUSSEL.

La formule du médicament est la suivante :

|                                              |                                  |
|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Hexahydrobenzyl carbonate de                 |                                  |
| 3-oxo 17 $\beta$ -hydroxy 4,9,11 estratriène | 76 mg                            |
| Alcool benzylique                            |                                  |
| Alcool éthylique absolu                      |                                  |
| Huile d'arachide neutralisée q.s.p.          | 1 ampoule de 1,5 cm <sup>3</sup> |

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).

Professeur J. RIVIERE

*Rivier*

Bordeaux, le 28 décembre 1968

L'étude clinique que nous avons entreprise avec le R 2580 des laboratoires Roussel, a porté sur 33 malades dont le décompte diagnostique s'établit ainsi :

- maladies de Basedow en traitement par l'iode radio-actif et dont l'état de maigreur apparaissait inquiétant : 10 malades
- maigreurs essentielles des vieillards : 8 malades
- maigreurs essentielles de l'adulte : 3 malades
- cirrhoses éthyliques : une malade
- anorexie mentale : 9 malades
- ostéoporose diffuse grave essentielle : une malade
- ostéoporose diffuse métastatique (cancer du sein) : une malade.

Les malades ont reçu par voie intramusculaire des ampoules de R 2580 dosées chacune à 76 milligrammes d'hexahydroxybenzyl carbonate de triénolone.

Pour leur très grande majorité, les traitements ont été effectués en milieu hospitalier, ce qui a permis une surveillance clinique et biologique étroite, comme en témoignent les documents annexes. La surveillance biologique a été confiée aux dosages classiques de la protidémie totale et des transaminases essentiellement.

En raison de la gravité des cas traités, la posologie suivie de façon quasi constante a été fixée ici à l'administration d'une ampoule tous les huit jours.

La tolérance locale s'est avérée parfaite, nous n'avons pas enregistré le moindre incident au niveau des points d'injection.

La tolérance générale nous a paru excellente, puisqu'aucun de nos malades n'a fait d'incidents comparables à ceux que l'on observe très fréquemment lors de traitement par les stéroïdes anabolisants. En se référant à des statistiques comparatives nous voyons ainsi que nous n'avons observé aucun cas de troubles cutanés, acné par exemple. Pas davantage nous n'avons eu à déplorer de poussées pileuses. Le fait est d'autant plus intéressant à souligner que l'une de nos malades, anorexique au long cours, avait reçu les années précédentes un anabolisant très actif mais plus androgène dans ses effets secondaires. Le R 2580 n'a entraîné chez elle aucun ennui pileux.

Par ailleurs, nous n'avons eu à déplorer aucun cas d'ictère ou simplement d'un accroissement de la coloration des urines. On verra sur les tableaux annexes que les transaminases n'ont pratiquement pas varié sauf dans le cas d'ostéoporose extrêmement accusée qui reçut des doses de R 2580 supérieures à celles de tous les autres malades. Il suffit de ramener la posologie à une injection tous les 10 jours pour assister à la normalisation de cette constante biologique (chez le même malade, soumis pendant plus de 8 mois au traitement, il est bon de constater qu'il n'y eut aucun retentissement sur le plan génital).

Il semble donc que le produit R 2580 n'ait aucune toxicité envers la cellule hépatique et que l'on puisse l'administrer sans arrière pensée en ce domaine. Nous l'avons injecté à des basedowiennes graves, dont on sait que la cellule hépatique est quelque peu endommagée et nous n'avons noté ni ictère ni modifications des transaminases.

Toujours dans le domaine de la tolérance, nous avons assisté à des incidents mineurs :

1) allongement du cycle menstruel.

Deux malades en témoignent, mais avec des retards de règles ne dépassant pas huit jours. Il nous a paru préférable, dans ces conditions, d'administrer le produit R 2580 chez la femme en période de repos génital, au début du cycle, c'est-à-dire dans les premiers jours qui suivent la fin des règles.

La tolérance générale nous a paru excellente, puisqu'aucun de nos malades n'a fait d'incidents comparables à ceux que l'on observe très fréquemment lors de traitement par les stéroïdes anabolisants. En se référant à des statistiques comparatives nous voyons ainsi que nous n'avons observé aucun cas de troubles cutanés, acné par exemple. Pas davantage nous n'avons eu à déplorer de poussées pileuses. Le fait est d'autant plus intéressant à souligner que l'une de nos malades, anorexique au long cours, avait reçu les années précédentes un anabolisant très actif mais plus androgène dans ses effets secondaires. Le R 2580 n'a entraîné chez elle aucun ennui pileux.

Par ailleurs, nous n'avons eu à déplorer aucun cas d'ictère ou simplement d'un accroissement de la coloration des urines. On verra sur les tableaux annexes que les transaminases n'ont pratiquement pas varié sauf dans le cas d'ostéoporose extrêmement accusée qui reçut des doses de R 2580 supérieures à celles de tous les autres malades. Il suffit de ramener la posologie à une injection tous les 10 jours pour assister à la normalisation de cette constante biologique (chez le même malade, soumis pendant plus de 8 mois au traitement, il est bon de constater qu'il n'y eut aucun retentissement sur le plan génital).

Il semble donc que le produit R 2580 n'ait aucune toxicité envers la cellule hépatique et que l'on puisse l'administrer sans arrière pensée en ce domaine. Nous l'avons injecté à des basedowiennes graves, dont on sait que la cellule hépatique est quelque peu endommagée et nous n'avons noté ni ictère ni modifications des transaminases.

Toujours dans le domaine de la tolérance, nous avons assisté à des incidents mineurs :

1) allongement du cycle menstruel.

Deux malades en témoignent, mais avec des retards de règles ne dépassant pas huit jours. Il nous a paru préférable, dans ces conditions, d'administrer le produit R 2580 chez la femme en période de repos génital, au début du cycle, c'est-à-dire dans les premiers jours qui suivent la fin des règles.

2) accélération du rythme cardiaque : il s'agit là d'un phénomène observé assez communément, bien qu'avec une faible fréquence, dans le cadre de l'administration des stéroïdes anabolisants. Chez nos malades, nous l'avons noté 3 fois, sans que cette tachycardie ait semblé entraîner de troubles fonctionnels gênants pour le malade. Nous le considérons donc comme un élément d'intolérance tout à fait mineur.

#### Efficacité

On se convaincra de l'efficacité de ce nouvel anabolisant R 2580 en se reportant au tableau I.

On y notera cependant que certains malades n'ont pas tiré bénéfice de l'administration du produit. Chez l'une d'elles (12) on ne put faire qu'une seule injection. Chez la malade n° 14 ainsi que dans le cas 21 on ne réussit pas à obtenir de pesée, étant donné leur état grabataire, mais l'amélioration de l'état général, la reprise de l'appétit furent évidentes à tous les observateurs.

Par contre, dans le cas 18, qui ne put davantage être contrôlé sur le plan pondéral, 4 ampoules de R 2580 ne semblèrent pas avoir eu d'action heureuse sur l'état général et l'appétit. Nous avons l'impression que dans la majorité des cas étudiés, le gain pondéral a été surtout le fait de gens n'étant pas entrés encore dans le cadre de la sénilité avancée. On retiendra néanmoins l'effet bénéfique du médicament chez des sujets d'âge respectable.

De façon générale, nous sommes satisfaits des propriétés anabolisantes du produit R 2580. Encore une fois, la lecture du tableau I devrait en convaincre comme elle nous en a convaincu. Il ne serait pas très scientifique d'établir une véritable moyenne des gains pondéraux obtenus, car les résultats concernent des sujets dans des conditions pathologiques variées et, d'autre part, parce que l'action du R 2580 a pu être aidée non par d'autres médicaments (en dehors de l'iode 131 chez les basedowiens) mais par l'hospitalisation et ses conditions psychologiques, isolement etc....

Il nous paraît certain par contre que très fréquemment le produit

R 2580 a un effet heureux sur l'appétit qu'il réveille ou accentue avec netteté. Il s'agit là d'une constatation extrêmement intéressante, d'explication malaisée, mais rendant compte en partie des effets bénéfiques du produit.

En conclusion, nous pouvons dire que :

- 1) l'action du produit R 2580 sur la prise pondérale est très intéressante, tout à fait effective, rapide et progressive.
- 2) l'accroissement de l'appétit sous l'influence de ce médicament représente un élément particulièrement intéressant quand il s'agit de discerner les mécanismes de son action dans l'organisme.
- 3) La tolérance du produit R 2580 est très généralement satisfaisante. On retiendra que chez la femme en période d'activité génitale, il est susceptible de retarder le rythme des cycles menstruels. On conseillera donc de l'utiliser en tout début de cycle. Ses propriétés androgéniques, notamment sur la pilosité et la libido, semblent extrêmement réduites.
- 4) Pour cet ensemble de faits, le produit R 2580 nous paraît représenter un progrès notable dans la série des anabolisants mis à la disposition des cliniciens.



Professeur J. RIVIERE  
Service d'Endocrinologie  
C. H. U. de BORDEAUX

---