

Marche, J. 1973

CARTE DE MÉDECIN

Professeur J. MARCHE

Section d'ORL

HÔPITAL LAÏCARTE

42, rue de Valenciennes - 75014 PARIS

RAPPORT D'EXPERTISE CLINIQUE
SUR LE PRODUIT ALGESAL SURACTIVE

Je soussigné, Docteur J. MARCHE, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, médecin des Hôpitaux, expert clinicien agréé par arrêté du 24 avril 1970 (J.O. du 10 mai 1970 Renouvellement) certifie avoir expérimenté cliniquement le produit Algésal Suractivé, du lot 217 Y 3 des Laboratoires LATEMA 11 bis, rue de Balzac 75008 PARIS, et de formule :

Salicylate de Diéthylamine	10 g
Nopoxamine* (homomyrtenyloxy - 2 diéthylamino - 1 éthane)	1 g
Excipient ... q.s.p.	100 g

* Dénomination commune : Myrtécaïne.

Pour mes essais, le Laboratoire m'a fourni 10 tubes de 40 grammes de principe actif et 5 tubes de 40 grammes de placebo constitué par le seul excipient de cette préparation.

Fait à Paris, le *17 mai 1973*

Professeur J. MARCHE
Expert Clinicien Agréé

CHAIRE DE THÉRAPEUTIQUE APPLIQUÉE

Professeur J. MARCHE

Service Clinique

HÔPITAL LARIBIÈRE

42, rue de Saint-Jacques - 75 - PARIS 5^e

RECHERCHE DE PROPRIÉTÉS ANALGESIQUES GÉNÉRALES
DE LA POMMADE ALGESAL SURACTIVE

L'essai de pharmacologie clinique, conduit au Laboratoire de Thérapeutique Appliquée de la Faculté de Médecine Necker (Professeur MARCHE) a eu pour but de chercher à mettre en évidence les propriétés analgésiques anti-inflammatoires générales du Salicylate de Diéthylamine apporté en pommade par la préparation Algésal Suractivé grâce à une méthode d'exploration des analgésiques mise au point dans ce Laboratoire.

CHAIRE de THERMODYNAMIQUE APPLIQUEE

Professeur J. MARCHE

Section Chimie

MAITRISE A. DUBOIS

42, Rue de Valenciennes - 75 - PARIS 7^e

1973

PREMIERE PARTIE

PRINCIPES DE LA
THERMODYNAMIQUE

Marche, J. 1973

CENTRE de THERMOPHYSIOLOGIE

00002

Professeur J. MARCHE

Section Chirurgie

HÔPITAL L. BÉGIN

41, Rue St-Jacques, 100-1100

PRINCIPES DE LA THERMODOLORIMÉTRIE

Différentes techniques d'induction de la douleur ont été utilisées chez l'animal puis appliquées à l'homme. L'utilisation de la chaleur est employée depuis les travaux de GOLDSCHERDER, HARDY, WOLFF et GOODEL.

La thermodorimétrie découle de ces recherches mais nous avons préféré la stimulation par contact à la stimulation par chaleur radiante. La technique proposée est une application en pharmacologie humaine de la méthode de WOOLFF et Mac DONALD employée en pharmacologie animale.

Nous utilisons un thermodorimètre par contact thermique construit par le Docteur F.C. HUGUES. Nos résultats préliminaires ont été rapportés aux journées de la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie (Besançon 15 mai 1971) ; nos résultats définitifs ont été publiés à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Séance du 6 novembre 1972 - Annales de Médecine Interne, sous presse).

- DISPOSITIF EXPERIMENTAL

L'appareil contient une résistance chauffante de 600 watts. Le sujet introduit sa main droite par la face antérieure de l'appareil. La main repose sur une plaque d'amiante de 3mm d'épaisseur située à 15 mm de la résistance. Le contact se fait par la face palmaire de la main droite et par la pulpe des quatre derniers doigts. Un thermomètre à colonne de mercure est fixé au contact de la plaque (graduations, par demi degré, allant de - 10° à 110° C). Un dispositif de ventilation est ménagé sur la face

... / ...

Marche, J. 1973

00005

CHAIRE de THÉRAPEUTIQUE APPLIQUÉE

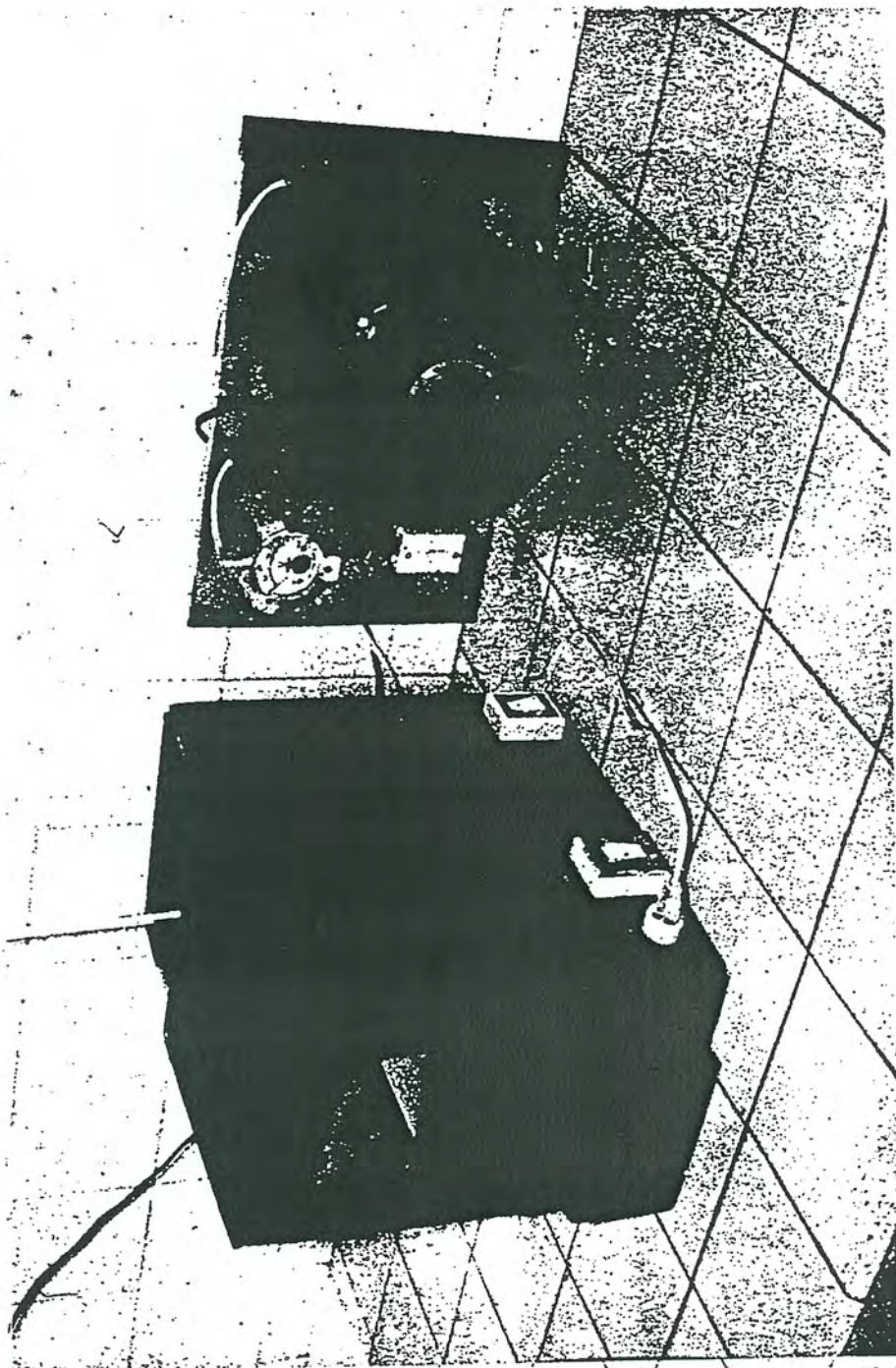
Professeur J. MARCHE

Section Chirurgie

HÔPITAL LAÏENNEC

42, Rue de Sévres - 75 - PARIS-7^e

PHOTOGRAPHIE DU DISPOSITIF



postérieure de l'appareil. Ce dernier est alimenté au courant alternatif avec en série un variostat Ferrix et un voltmètre de contrôle. Le chauffage de la plaque est une fonction linéaire du temps à partir de 2 minutes. Dans cette zone de linéarité l'élévation thermique de 1° se fait en 10 secondes 6/10 avec une tension de 75 V, en 8 secondes 5/10 avec une tension de 85 V et en 7 secondes 3/10 avec une tension de 95 V. La tension de 85 volts a été retenue.

- PROCOLE GENERAL DES MESURES

La température de base de la plaque, retenue pour tous les tests, est de 35°. Le sujet fait reposer sa main dans les conditions indiquées : il la retire au moment où la sensation thermique douloureuse devient intolérable : ainsi est déterminé un seuil de sensibilité thermique douloureuse (STD).

Les mesures sont faites aux temps - 30 et 0 mn, ce qui permet de déterminer une moyenne au temps 0 (m₀) puis elles sont répétées toutes les 15 ou 30 minutes pendant des temps allant, selon les cas, jusqu'à 150 minutes.

Dans tous les cas un médicament est étudié contre un placebo, le sujet étant son propre témoin.

Les essais sont faits en double anonymat.

RESULTATS

. Témoins

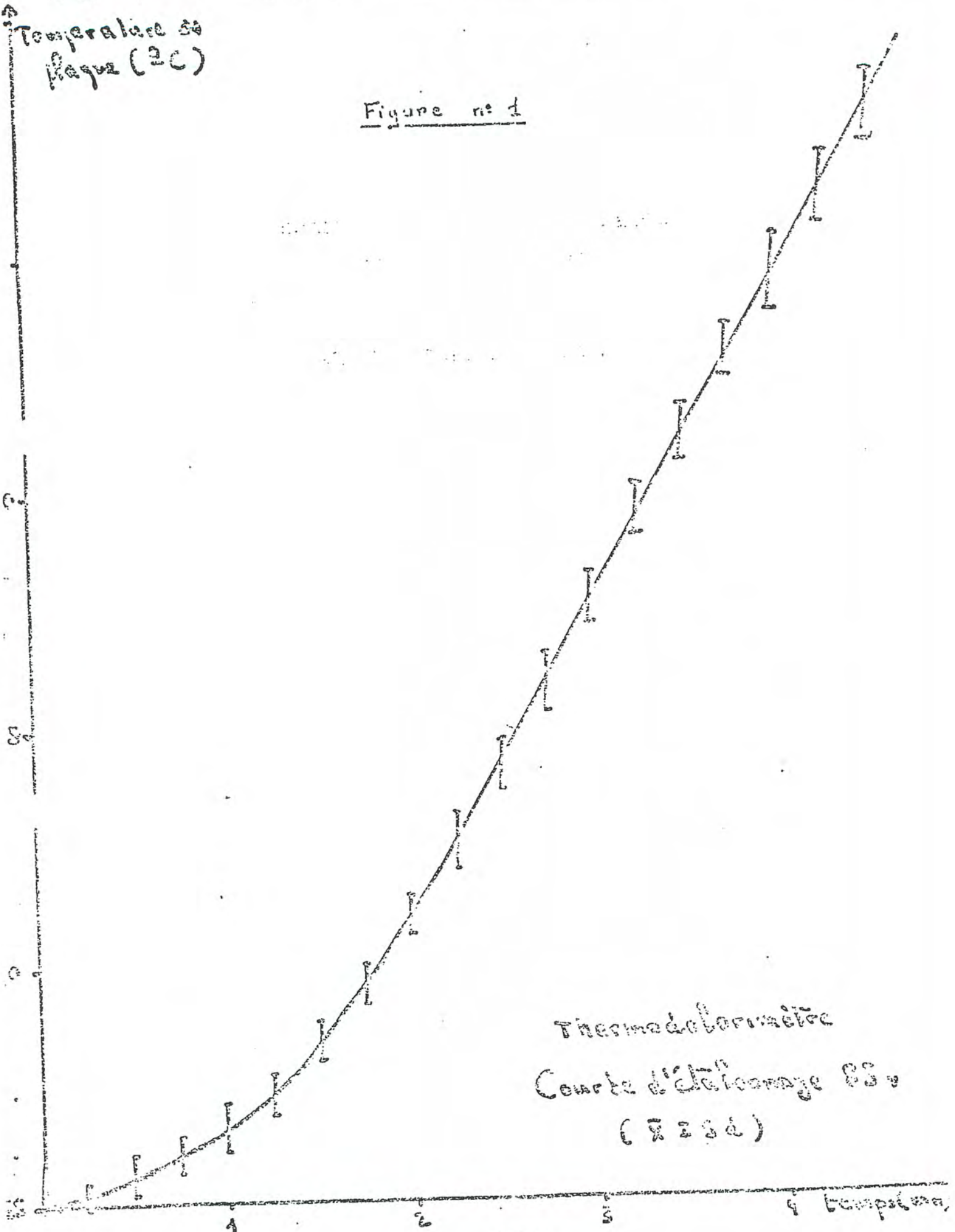
Les mesures sont faites chez des sujets sains, volontaires.

La valeur moyenne du seuil de sensibilité thermique douloureuse, mesurée sur 105 sujets des deux sexes, âgés de 18 à 40 ans, est de 43° 7 ± 3° 1 (7 p 100), sans différence significative entre les hommes (43° 77 ± 3° 43) et les femmes (43° 70 ± 2° 67). Ce seuil a une distribution normale.

Le seuil est stable pour un même individu : un sujet a subi 46 mesures de seuil en 2 ans : la déviation standard de la moyenne des mesures est de 4,51 p 100.

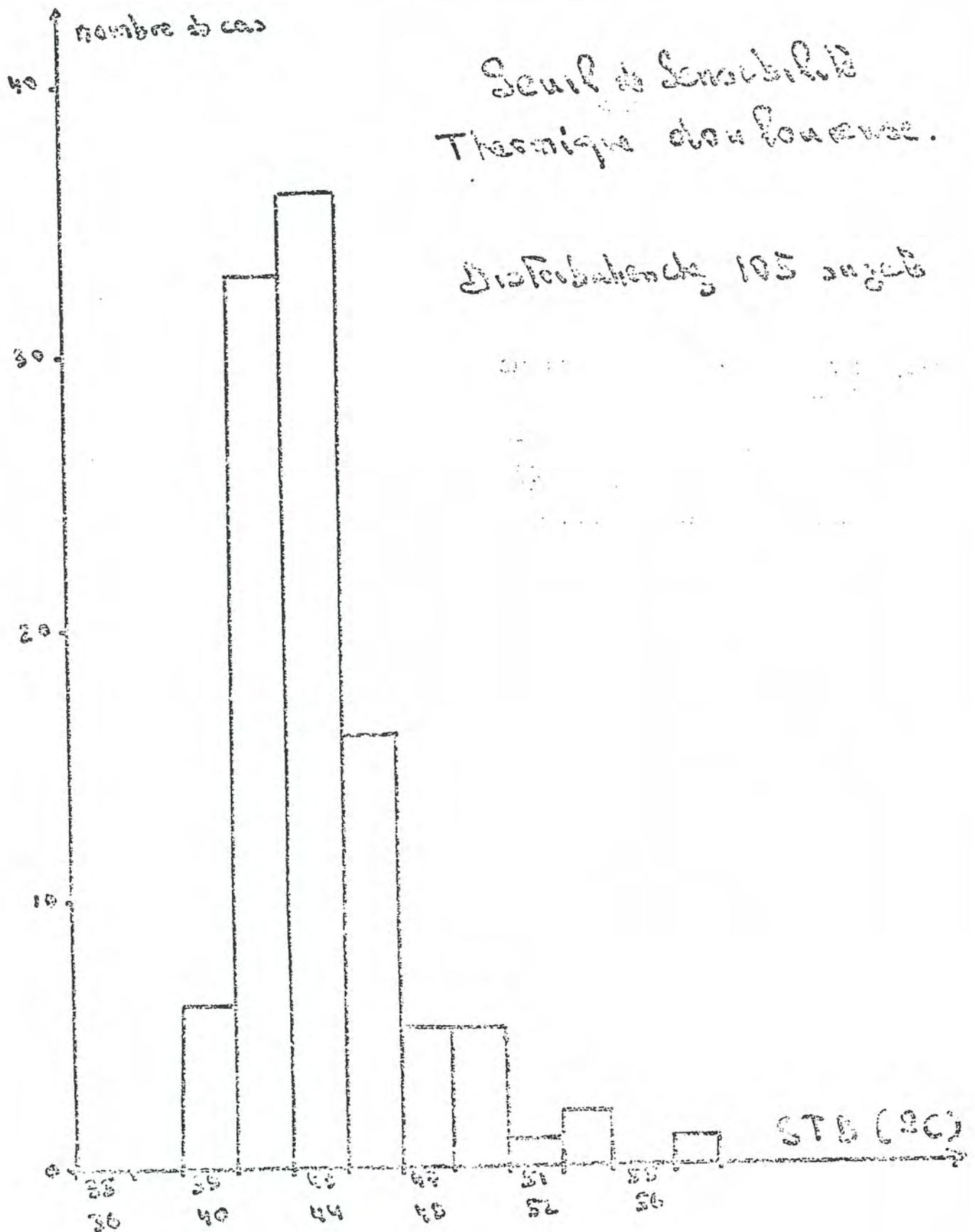
Temperature de
l'eau (°C)

Figure n° 1



Thermodeformimètre
Courbe d'étalonnage 83 v
(8284)

Figure n° 3



De même des mesures faites chez 30 mêmes sujets avant et après prise d'un placebo montrent que sa variation est inférieure à 1 p 100 et non significative.

- MEDICAMENTS DIVERS

Quelques exemples sont rapportés dans le tableau N° 1, ainsi que le niveau de leur signification statistique.

TABLEAU N° 1

MEDICAMENT	Nbre de CAS	DOSE	VOIE	-STD- MOYENNE TEMPS 0 (\bar{m}_0)	S T D - VARIATION p 100 -					COEFFICIENT D'ACTIVITE	
					30'	60'	90'	120'	150'	\bar{m} v.a	\bar{m} Temp ^{rec}
Placébo	30	/	VB	44° 1 ± 4,1	NS - 0,5	NS - 0,5	NS - 0,7	NS - 0,5	NS + 0,2	- 0,88	-0,014
Aspirine	20	1,50g	VB	45° 0 ± 3,6	+ 3,1	+ 6,4	+ 5,5	+ 5,0	+ 3,2	109,5	0,246
étylsalicylate de lysine	10	1 g	IV	45° 3 ± 4,1	+ 4,7	+ 5,8	+ 6,1	+ 5,7	+ 4,5	124	0,262
Codéïne	5	6 mg	VB	47° 9 ± 4,0	+ 3,5	+ 3,1	+ 0,4	+ 1,7	+ 0,8	46	0,094
Phénylbutazone	5	500mg	VB	45° 5 ± 2,2	+ 7,1	+ 9,8	+ 9,0	+ 8,2	+ 8,0	191	0,420
Indométhacine	5	50mg	VB	46° 4 ± 9,6	+ 3,9	+ 2,8	+ 2,6	+ 0,6	+ 1,3	52	0,113
Déxaméthazone	5	4 mg	IV	46° 6 ± 4,1	+ 4,4	+ 6,7	+ 5,9	+ 2,5	+ 0,75	100	0,217

Exemples de variation du S.T.D après administration d'un placebo, d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires. Coefficients d'activité.

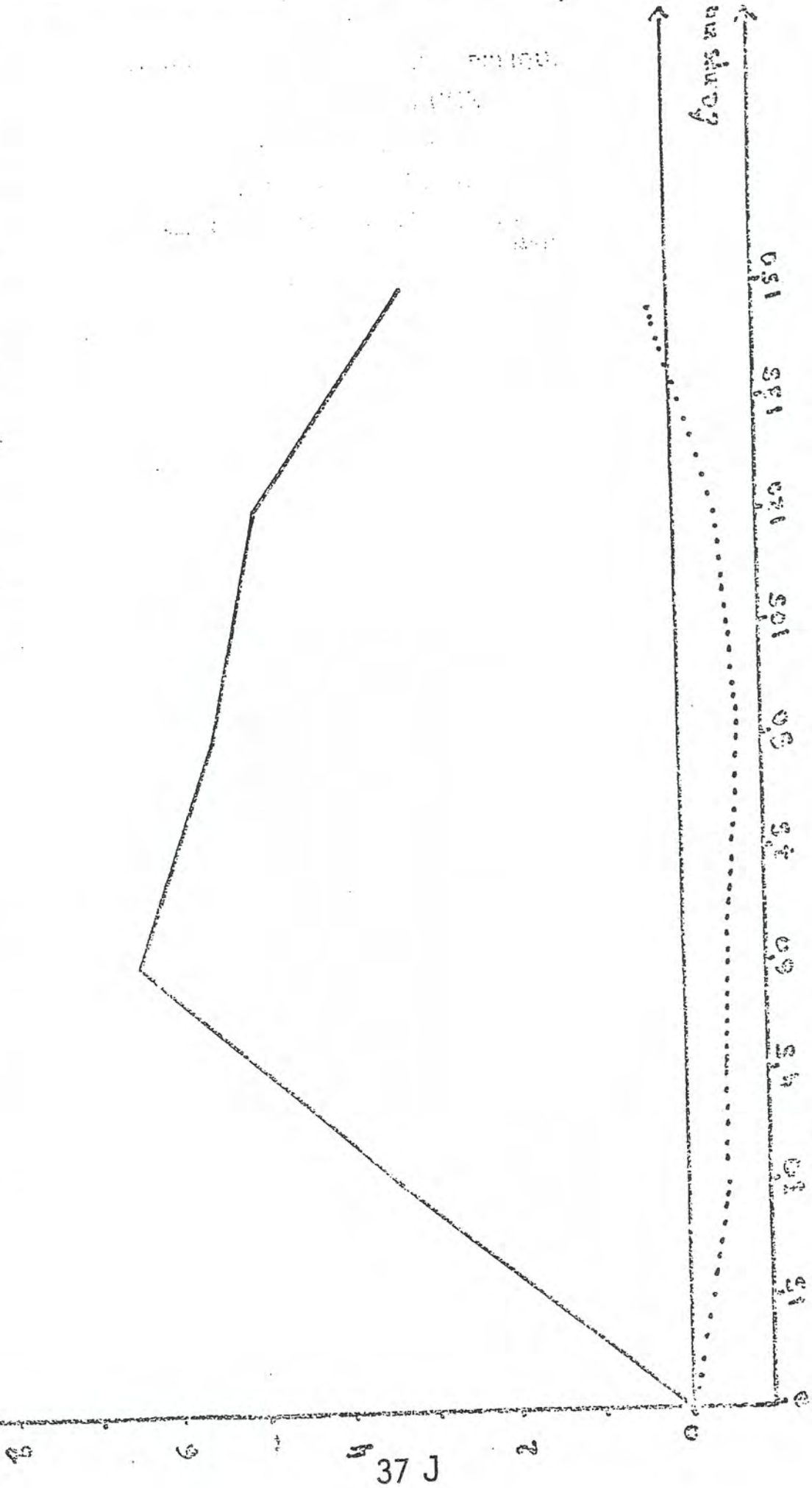
NS : variation non significative
* : p < 0,05 ** : p < 0,01 *** : p < 0,001

VB : voie buccale
IV : voie intra-veineuse

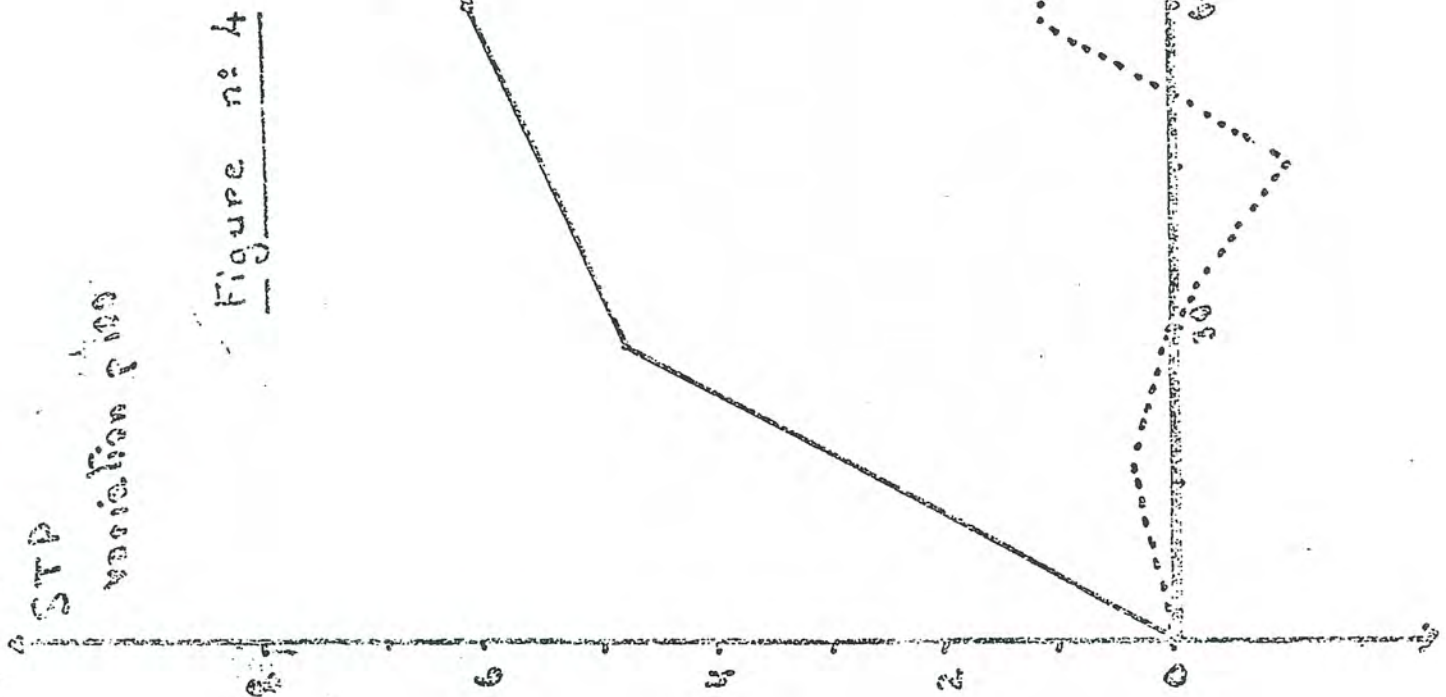
Essai en double aveugle
aspirine (---) contre placebo (....)

Figure n° 2

37 J
100



Essai à double aveuglé
antidiabétique de l'insuline I.V. (---) contre l'insuline I.V. (...)



CHIRAC M. HÔPITAL LAÛRENT

Service d'Urologie

Service d'Urologie

HÔPITAL LAÛRENT

42, Rue de Clugny - 75 - PARIS 17^e

1973

- EXPRESSION DES RESULTATS

Les résultats sont exprimés :

- en valeur absolue du S.T.D
- en pourcentage de variation du S.T.D par rapport au seuil moyen \bar{O} ($\bar{m} o$).

Les valeurs absolues du S.T.D mesurées aux différents temps permettent de calculer un "coefficient d'activité" par rapport au groupe témoin, et déduit de la surface de la courbe (tableau 1).

Le calcul de la surface approchée est donné lorsque les mesures sont faites à des intervalles de temps identiques par décomposition de la "surface" de la courbe figurative des variations. La décomposition utilisée est du type :

$$\Sigma = \frac{t_n - t_0}{t_0} \times \text{intervalle de temps}$$

CHAIRE de THÉRAPEUTIQUE A...

Professeur J. MARCHE

Section Clinique

HÔPITAL LAËNNEC

42, Rue de Sévres - 75 - PARIS

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE L'ALGESAL SURACTIVE

Professeur J. MARCHE

S. M. C. O. J. G.

HOPITAL LAENNEC

42, Rue de Valenciennes - 75014 PARIS-7

MATERIEL ET METHODE

- LES SUJETS ; LA POSOLOGIE

Nous ne reviendrons pas sur les modalités techniques des mesures précédemment détaillées.

Deux groupes d'essais ont été effectués chez 10 sujets dont les caractéristiques sont rappelées dans les tableaux n° II et III, qu'il s'agisse d'Algésal Suractivé ou de placebo, la pommade est appliquée sur le dos du sujet par massage léger dans un trapèze délimité par les pointes des omoplates et les épines iliaques postéro-supérieures. Nos courbes d'étalonnage avec l'acide Acétyl Salicylique montrant que la dose optimale de ce dernier se situait vers 1,50 g per os en une prise et le Salicylate de Diéthylamine ayant une action antalgique inférieure à celle de l'acide Acétyl-Salicylique, nous avons décidé d'appliquer à chaque individu 40 g de topique, soit 4 grammes de Salicylate de Diéthylamine. Nous rappelons que 1 g de ce corps équivaut à 0,654 g d'acide salicylique.

Vingt quatre heures avant le test une recherche d'intolérance cutanée est faite afin de récuser, ce qui n'a jamais été le cas, tout sujet présentant une réaction locale ou générale au médicament.

- ESSAI N° 1

- 5 sujets volontaires, étudiants en médecine, qui ont été antérieurement testés par un placebo mais per os.
Il s'agit donc de sujets placebo non réactifs.
- Cet essai est un essai en simple anonymat
 - temps 0 - 30 mn : mesure S.T.D
 - temps 0 : mesure S.T.D
- Application de l'Algésal Suractivé 1 tube (40 g) et mesures du S.T.D aux temps suivants :

- temps 0 + 9 heures : mesure S.T.D
- temps 0 + 9 heures 30 : mesure S.T.D
- temps 0 + 10 heures : mesure S.T.D
- temps 0 + 10 heures 30 : mesure S.T.D
- temps 0 + 13 heures : mesure S.T.D

TABLEAU N° III

Essai N° 2

N°	SEXE	AGE (ans)	POIDS (Kg)	TAILLE (cm)	TRAITEMENT
I	F	21	54	165	Algésal
II	M	22	68	178	Algésal
III	M	21	70	183	Algésal
IV	M	25	63	180	Algésal
V	F	21	64	169	Algésal
\bar{X}	/	22	64	175	/
Sd	/	± 2	± 6	± 8	/
VI	M	22	59	163	placébo
VII	F	21	53	170	placébo
VIII	F	18	45	164	placébo
IX	F	24	54	165	placébo
X	F	22	50	156	placébo
\bar{X}	/	21	52	164	/
Sd	/	± 2	± 5	± 5	/

Caractéristiques des sujets explorés

Professeur J. MARCHE

Section Clinique

HOPITAL LAËNNIC

42, Rue de Sévres n° 79 - PARIS-7

RESULTATS

A) ESSAI N° 1

TABLEAU N° IV

	0	60 mn	120 mn	180 mn
I	48°	46° 5	45° 5	47° 5
II	47° 5	46° 5	45° 5	46° 5
III	44° 7	44° 5	44°	45°
IV	43° 2	44° 5	44° 5	44°
V	49°	49° 5	49°	51°
\bar{X}	46° 5	46° 3	45° 7	46° 8
Sd	$\pm 2^{\circ} 9$	$\pm 2^{\circ} 0$	$\pm 1^{\circ} 9$	$\pm 2^{\circ} 7$

Variation du S.T.D dans le groupe traité par
l'Algésal Suractivé

Le test t réalisé sur les pourcentages de variation par rapport à t₀ (base 100) ne montre à aucun temps de variation significative .

... / ...

B) ESSAI N° II

TABLEAU N° V

Algésal Suractivé

	0	+ 9 h	+ 9 h 30	+ 10 h	+ 10 h 30	+ 13 h
I	44° 3	44° 5	45°	48° 5	50°	46°
II	48° 5	49° 5	51° 5	52° 0	51° 5	50° 0
III	44° 5	44°	43° 5	43° 5	43° 5	43° 5
IV	44°	45° 5	46° 5	46° 5	46° 5	/
V	44° 3	44° 5	46°	46° 3	46° 5	42° 5
\bar{X}	45° 1	45° 6	46° 5	47° 4	47° 6	45° 5
sd	±1° 9	±2° 2	±3° 0	±3° 1	±3° 2	±3° 3

Variation du S.T.D dans le groupe traité (valeurs absolues)

TABLEAU N° VI

ALGESAL SURACTIVE						
t \ N°	I	II	III	IV	V	$\bar{X} \pm sd$
0	100	100	100	100	100	100 ±0
+ 9 h	100,5	102,1	98,7	103,4	100,5	101,1 ±1,7
+ 9 h 30	101,6	106,2	97,8	105,7	103,8	103,0 ±3,4
+ 10 h	109,5	107,2	97,8	105,7	104,5	104,9 ±4,4
+ 10 h 30	112,9	106,2	97,8	105,7	105,0	105,5 ±5,4
+ 13 h	103,8	103,1	97,8	/	95,9	100,2 ±3,9

S.T.D variation p 100

CHAIRE de THERMODYNAMIQUE
 Prof. ...
 ...
 ...

TABLEAU N° VII

Témoins

	0	+ 9 h	+ 9 h 30	+ 10 h	+ 10 h 30	+ 13 h
VI	42°	41°	41° 5	41°	42° 5	41° 5
VII	45° 7	45°	45°	45° 5	46°	45°
VIII	40° 5	39° 5	41°	41°	41°	42°
IX	44° 2	45°	44°	45°	45°	45°
X	43° 7	43° 5	43°	43° 5	43°	43° 5
\bar{X}	43° 2	42° 8	42° 9	43° 2	43° 5	43° 4
Sd	$\pm 2° 0$	$\pm 2° 5$	$\pm 1° 7$	$\pm 2° 1$	$\pm 2° 0$	$\pm 1° 6$

Variation du S.T.D dans le groupe témoin (valeurs absolues)

TABLEAU N° VIII

P L A C E B O						
t \ N°	I	II	III	IV	V	$\bar{X} \pm Sd$
0	100	100	100	100	100	100 ± 0
+ 9 h	97,6	98,5	97,5	101,8	99,5	99,0 $\pm 1,8$
+ 9 h 30	98,8	98,5	101,2	99,5	98,4	99,3 $\pm 1,2$
+ 10 h	97,6	99,6	101,2	101,8	99,5	99,9 $\pm 1,6$
+ 10 h 30	101,2	100,7	101,2	101,8	98,4	100,7 $\pm 1,3$
+ 13 h	98,8	98,5	103,7	101,8	99,5	100,5 $\pm 2,2$

S.T.D variation p 100

... / ...

Professeur J. MARCHE

Section Clinique

HOPITAL LAËNNEC

42, Rue de Sévres - 75 - PARIS-7^e

ETUDE DES RESULTATS

- ANALYSE DES GROUPES

. Groupe Algésal Suractivé

Le seuil de sensibilité thermique douloureuse est augmenté dans 4 cas sur 5.

Le sujet III ne présente pas de variation du seuil ce qui, par comparaison aux quatre autres sujets, pourrait laisser supposer une non pénétration percutanée du Salicylate de Diéthylamine, ou une cinétique plus rapide ou plus lente.

Le pic d'activité se situe à :

- . observation I : + 10 heures 30
- . observation II : + 10 heures
- . observation IV : + 9 heures 30
- . observation V : + 10 heures 30

L'étude de la courbe moyenne du groupe (figure 5) montre que le S.T.D s'élève dès le temps + 9 heures, culmine à $t_0 + 10$ heures 30 et est revenu à sa valeur de départ à $t_0 + 13$ heures.

Le tableau N° IX regroupe les résultats de l'analyse statistique du groupe.

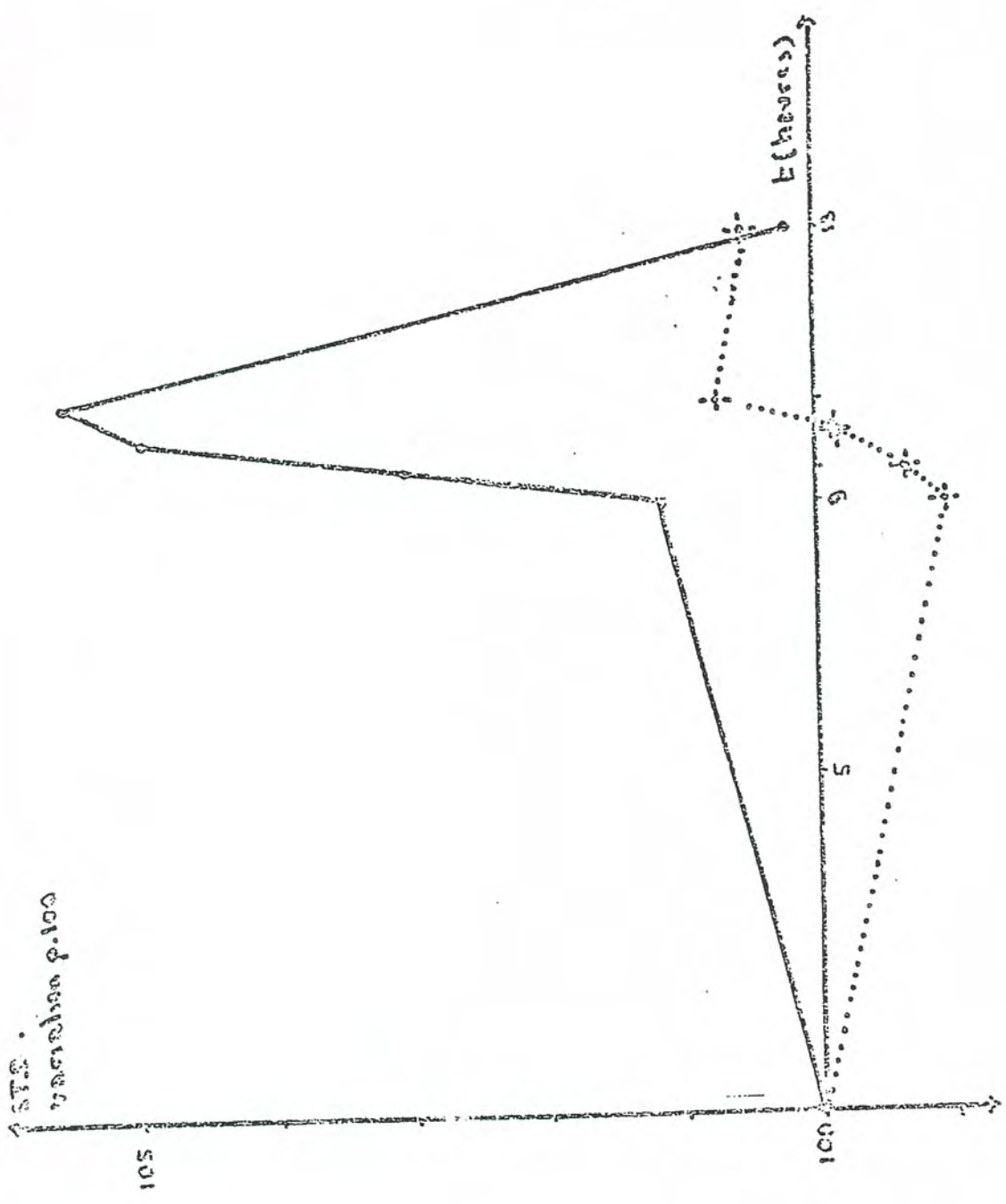
La variation est significative par rapport à t_0 à + 10 heures et + 10 heures 30 (F théor. 0,05 = 5,32 ; $p < 0,05$).

. Groupe placebo

La variation maximale se situe à $t_0 + 9$ heures : - 1 p 100.

... / ...

Figure n° 5



Essai d'ajustement actif contre placebo
 Recherche de variation du STB
 Essai actif contre placebo (---) - placebo (.....)

Cette variation n'est pas significative (tableau n° IX). Il en est de même pour les autres temps de mesure. Il convient de signaler que la variation du S.T.D reste dans un pourcentage identique à celui des témoins traités par un placebo per os (tableau n° 1).

TABLEAU N° IX

TEMPS COMPARES	ALGESAL SURACTIVE		PLACEBO	
	F	P	F	P
0 vs 9 h	1,969	NS	1,658	NS*
0 vs 9 h 30	3,867	NS	1,939	NS
0 vs 10 h	6,285	< . 05	0,007	NS
0 vs 10 h 30	5,307	< . 05	1,246	NS
0 vs 13 h	0,006	NS	0,214	NS

Analyse statistique des groupes

(* NS = variation non significative au seuil de 5 p 100)

- COMPARAISON DES GROUPES

Groupe témoin et groupe traité ont été comparés par analyse de variances appliquée aux valeurs moyennes obtenues pour chaque temps :

- . ddl : 1/10
- . F théor. 0,05 : 4,96
- . F calc. : 6,359
- . p < 0,05

... / ...

Il y a donc une différence significative au niveau de 5 p 100 entre la variation du S.T.D dans le groupe traité par l'Algésal Suractivé par rapport au groupe témoin.

Ce résultat est confirmé par l'application du test t de Student aux mêmes paramètres :

- . ddl : 10
- . t théor. 0,05 : 2,23
- . t théor. 0,01 : 2,76
- . t calc. : 2,677
- . p < 0,05
- . p ~~#~~ 0,01

... / ...

Professeur J. MARCHE

Docteur en Chimie

HOPITAL LAÏENNEC

42, Rue de Savoie - 75 - PARIS-7

CONCLUSIONS

Un essai préliminaire réalisé aussitôt après l'application d'Algésal Suractivé n'a révélé aucune variation significative du seuil de sensibilité thermique douloureuse. Ceci peut être expliqué par la non pénétration percutanée du Salicylate de Diéthylamine au temps considéré, ou par l'existence d'une concentration plasmatique insuffisante dans les limites de sensibilité de la technique s'il y a eu pénétration.

Le protocole définitif, établi après communication du rapport d'expertise pharmacologique du Docteur BALEA, chez le lapin, met en évidence une réaction différente : la variation du seuil de sensibilité thermique douloureuse devient significative 10 heures et 10 heures 30 après l'application de l'Algésal Suractivé, alors qu'aux temps homologues la variation de ce paramètre n'est jamais significative chez les sujets traités par le placebo.

Le présente étude est en accord avec les variations de la salicylémie étudiée chez l'animal. Elle confirme chez l'homme, dans le cadre précis de ce protocole expérimental, l'existence d'une activité analgésique anti-inflammatoire générale retardée du Salicylate de Diéthylamine administré par voie percutanée. Cette activité expérimentale retardée est à distinguer de l'activité locale rapide observée habituellement en clinique avec la même préparation.

Aucune intolérance locale ou syndromique n'a été constatée chez les 10 sujets traités par la préparation complète malgré la quantité de baume utilisée (40 g par volontaire en une application).

Fait à Paris, le 10/07/73



Professeur J. MARCHE

Expert Agréé