



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31157 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 1/00**

(43) Date de publication :
01.02.2010

(21) N° Dépôt :
32119

(22) Date de Dépôt :
24.07.2009

(30) Données de Priorité :
26.01.2007 FR 0700548 ; 01.02.2007 US 60/898,713

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IB2008/001296 28.01.2008

(71) Demandeur(s) :
UROGENE, 1 AVENUE CLAUDE VELLEFAUX, F-75010 PARIS (FR)

(72) Inventeur(s) :
FERTE, Jacques ; BIENAYME, Hugues ; PEREZ MARTINEZ, Francisco, Carlos

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE FECALE**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION D'UN COMPOSÉ CORRESPONDANT À LA FORMULE GÉNÉRALE (I) DANS LAQUELLE R DÉSIGNE DE L'HYDROGÈNE OU UN GROUPE SÉLECTIONNÉ PARMİ DES GROUPEs ALKYLE, ALKYLÈNE, ALKYLIDYNE, CYCLOALKYLE, CYCLOALKYLÈNE, CYCLOALKYLIDYNE ET -CONH₂, ET LES GROUPEs -COR' ET -COOR', DANS LESQUELS R' EST SÉLECTIONNÉ PARMİ DES GROUPEs ALKYLE, ALKYLÈNE, ALKYLIDYNE, CYCLOALKYLE, CYCLOALKYLÈNE ET CYCLOALKYLIDYNE, R ET/OU R' POUVANT ÊTRE SUBSTITUÉS ET/OU INTERROMPUS PAR DES FONCTIONS -O-, -COO-, -OCO-, -NHCO- OU -CONH, OU D'UN SEL DE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE DUDIT COMPOSÉ, POUR L'OBTENTION D'UN MÉDICAMENT DESTINÉ À ÊTRE UTILISÉ DANS LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE FÉCALE.

Abrégé
Traitement de l'incontinence fécale

Utilisation d'un composé correspondant à la formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes alkyle, alkylène, alkylidyle, cycloalkyle, cycloalkylène, cycloalkylidyle et –

5 CONH₂, et les groupes –COR' et –COOR', dans lesquels R' est choisi parmi les groupes alkyle, alkylène, alkylidyle, cycloalkyle, cycloalkylène et cycloalkylidyle, lesdits groupes R et/ou R' pouvant être substitués et/ou interrompus avec des fonctions –O-, –COO-, –OCO-, –NHCO- ou –CONH-, ou

10 médicament destiné à être utilisé dans le traitement de l'incontinence fécale.

01 FEV 2010

1

Traitement d'incontinence fécale

La présente invention concerne les applications en gastroentérologie de composés de type N-(4-pyridinyl)-1H-indol-1-amine, et plus particulièrement leur utilisation dans le traitement de l'incontinence fécale.

- 5 L'incontinence fécale (également connue comme incontinence intestinale ou incontinence anale) est une affection médicale qui est définie par une incapacité à contrôler la défécation, ou une perte involontaire ou inappropriée de liquides ou de selles via l'anus. La seconde Consultation internationale sur l'incontinence a proposé une définition de travail de l'incontinence fécale,
- 10 similaire à celle recommandée pour l'incontinence urinaire, selon laquelle l'incontinence anale est « une perte involontaire de flatulence, de liquides ou de selles représentant un problème social ou hygiénique ».

15 Dans la pratique commune, la distinction entre incontinence anale et incontinence fécale est toutefois couramment acceptée, l'incontinence anale étant liée à la perte combinée de gaz et de selles, tandis que l'incontinence fécale se traduit par des pertes de selles sans gaz.

20 De plus, bien qu'elle soit souvent exclue par les outils d'évaluation de l'incontinence fécale, la défécation urgente est un symptôme supplémentaire qui, comme la miction urgente, peut avoir une influence considérable sur la qualité de vie des patients. La défécation urgente correspond à un besoin soudain de produire des selles et est généralement due à un dysfonctionnement du sphincter anal externe. Tandis que ce besoin ne se

25 termine pas nécessairement avec un épisode d'incontinence fécale, il peut, d'autre part, constituer un symptôme précurseur, dont l'ignorance pendant l'évaluation clinique peut conduire à la sous-estimation de la sévérité de la maladie (Vaizay et al., 1999).

30 L'incontinence fécale (IF) affecte des individus de tous âges et des deux sexes, et dans tous les cas a un effet dévastateur sur la qualité de vie des individus qui souffrent de cette affection. La prévalence de cette maladie varie de 2 % à 18 % chez des adultes et augmente avec l'âge, en particulier chez des patients institutionnalisés ou des patients souffrant de pathologies psychiatriques, et est

plus fréquente chez les femmes.

L'incontinence fécale peut être attribuée à de nombreux facteurs qui affectent l'anatomie normale et la physiologie de l'anorectum. Parmi les causes
5 connues, on trouve, en particulier, un traumatisme obstétrical, la chirurgie anorectale, de pathologies colorectales bénignes, des cancers de la région pelvienne, des maladies intestinales inflammatoires et neurologiques, le vieillissement, des traitements médicamenteux, des intolérances alimentaires, un prolapsus rectal, des anomalies congénitales et une rectite causée par des
10 rayonnements.

Comme décrit dans la vue d'ensemble des recommandations de l'Institut national pour la santé et l'excellence clinique (NICE) sur le traitement de l'incontinence fécale, il n'existe pas de consensus sur les procédés de
15 classification des symptômes et des causes de l'incontinence fécale. Les classifications les plus communes sont basées sur :

un symptôme : par exemple, si le patient ressent un besoin urgent avant une fuite (incontinence fécale urgente) ou, au contraire, n'a pas de sensation
20 (incontinence passive).

La nature de la fuite : par exemple, solide, liquide, muqueuse ou gazeuse.

Le groupe de patients : par exemple, des individus âgés fragiles, des patients
25 souffrant de pathologies neurologiques, des femmes atteintes de lésions obstétricales.

La cause principale présumée : par exemple, une lésion ou une faiblesse du sphincter anal interne ou externe, une charge fécale, une affection
30 neurologique sensorielle ou motrice, un déficit cognitif, des problèmes d'accès à des toilettes, une capacité rectale, une motilité digestive ou une consistance des selles.

De plus, de nombreux autres causes et facteurs contributifs sont possibles, tels
35 que, entre autres, le régime alimentaire et l'apport de liquide, des traitements médicamenteux ou en variante un état psychologique.

Le groupe de travail NICE chargé de développer une recommandation considère que la majorité des patients âgés de 18 ans et plus se plaignant d'incontinence fécale (selon la définition « perte involontaire de liquide ou de selles solides ») peut très probablement être identifiée comme correspondant à l'un des groupes suivants :

5
10 anomalie structurelle anorectale (par exemple, traumatisme ou dégénérescence du sphincter, fistule périanale, prolapsus rectal) ;

des affections ou pathologies neurologiques (par exemple, sclérose en plaques, lésion de la moelle épinière, spina-bifida, accident vasculaire cérébral) ;

15 constipation/charge fécale (par exemple, régime alimentaire, traitement médicamenteux, mégarectum) ;

troubles cognitifs et/ou du comportement (par exemple, démence, déficience de l'apprentissage) ;

20 selles molles (par exemple, problèmes gastro-intestinaux tels que des maladies intestinales inflammatoires chroniques (CIBD) ou le syndrome du côlon irritable (IBS)) ;

25 incontinence liée à un handicap (par exemple, des patients qui sont faibles, souffrants ou atteints d'un handicap aigu ou chronique) ;

incontinence idiopathique (par exemple, des adultes autonomes souffrant d'incontinence fécale et qui ne correspondent à aucun groupe décrit ci-dessus).

30 Les traitements pour l'incontinence fécale peuvent être distingués selon les groupes suivants :

interventions conservatrices,
dispositifs médicaux,
35 traitement médicamenteux,
procédures chirurgicales, dans les cas les plus extrêmes.

Les interventions conservatrices consistent principalement en :

5 des changements de mode de vie (sport, travail, arrêt du tabac, modification du régime alimentaire et de l'apport de liquide) ;

10 des mesures d'aide avec des activités quotidiennes (adaptation des vêtements, produits absorbants, poches, bouchons, adaptation de l'équipement des toilettes, régulation de l'odeur, soin cutané) ;

15 une régulation intestinale et un programme de réentraînement (planification des passages aux toilettes, résistance à un besoin urgent, modification du comportement, irrigation rectale, stimulation digitale ou similaire, massage abdominal) ;

20 réadaptation fonctionnelle par stimulation (et/ou exercices pelviens ou du sphincter). Il s'agit d'une thérapie de premier choix pour l'incontinence fécale. Ce procédé de conditionnement, qui utilise des signaux visuels, verbaux ou auditifs, améliore la sensation rectale et la coordination rectoanale, et entraîne la contraction du sphincter anal externe. Le taux de réussite de diverses séries va de 40 % à 85 %, ces taux pouvant probablement être anticipés par la motivation du patient et la cause de la pathologie plutôt que par la durée de l'incontinence fécale, des mesures ultrasonores manométriques ou endoanales ou alors la technique de réadaptation fonctionnelle utilisée.

25 Les mesures conservatrices sont simples à mettre en œuvre, mais ont souvent une efficacité limitée.

30 Il existe plusieurs techniques utilisant des dispositifs médicaux qui peuvent apporter des améliorations chez les patients souffrant d'incontinence fécale. Le dispositif « continence proton » (Incontinence Control Devices, Inc., Kingwood, TX) est un cathéter flexible avec un photodétecteur et un ballonnet, qui peut être inséré dans le rectum afin d'envoyer un signal avertissant de l'arrivée de selles. Ce dispositif a démontré une amélioration de la continence chez
35 certains patients. De plus, des injections sous-muqueuses d'une large variété d'agents ont été utilisées pour augmenter la tonicité du sphincter anal interne

(silicone, agents à base de silicone [Bioplastique®], billes revêtues de carbone [procédure Acyst™], billes d'oxyde de zirconium revêtues de carbone [Durasphere®], graisse autologue, collagène réticulée avec du glutaraldéhyde [GAX], poly(tétrafluoroéthylène) [Polytedf]) et ont démontré une amélioration
5 symptomatique partielle de la pression anale au repos et de la continence.

La procédure Secca® (Curon Medical, Inc., Synnyvale, CA) utilise l'énergie de radiofréquence régulée par la température du canal anal et du rectum distal afin de créer une cicatrisation du sphincter anal externe et une fibrose
10 tissulaire. Dans une étude prospective multicentrique, Efron et al. ont rapporté une amélioration de l'incontinence fécale et de la qualité de vie avec une disparition des symptômes chez 60 % des patients. Takahashi et al. ont rapporté des résultats similaires après un suivi de patients pendant 2 ans.

15 Un autre traitement pour l'incontinence fécale est la stimulation du nerf sacré (SNS) qui, en « neuromodulant » les nerfs volontaires somatiques et les nerfs autonomes sensitifs et centrifuges, permet de stimuler à la fois l'innervation somatique et l'innervation autonome des organes pelviens et de la région anorectale, par l'intermédiaire du nerf sacré et du nerf honteux interne. Les
20 résultats publiés avec cette procédure sont encourageants, avec une amélioration marquée de la continence jusqu'à 100 % et une restauration de continence complète dans 41 % à 75 % des cas.

Toutes ces procédures ont une certaine efficacité, mais leur utilisation est
25 restrictive.

Les traitements médicamenteux pour l'incontinence fécale sont limités à des agents anti-diarrhéiques et à des laxatifs, des lavements et des suppositoires, qui permettent de vider les intestins. A faible dose, l'amitryptiline
30 (antidépresseur tricyclique), par le biais de ses activités anticholinergiques et sérotoninergiques, pourrait également améliorer la continence. D'autre part, aucun médicament qui agit sur la tonicité du sphincter n'est actuellement enregistré spécifiquement pour le traitement de l'incontinence fécale.

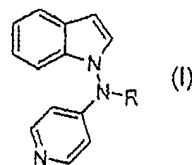
35 Actuellement, la seule alternative chez des patients souffrant de troubles du sphincter interne mais sans affection neurologique (nerfs honteux internes

- intacts) est, après l'échec de thérapies conservatrices, la chirurgie. Dans ces cas, des lésions obstétricales sont la cause la plus courante d'incontinence fécale. La procédure chirurgicale est habituellement une sphinctéroplastie antérieure, qui préserve la totalité des cicatrices fibrogènes et recouvre les deux côtés du sphincter anal externe avec des sutures non absorbables. Bien qu'approximativement 80 % des patients bénéficient initialement de cette opération à court terme, le taux d'incontinence augmente, après 5 à 10 ans, jusqu'à 85 %.
- 10 Chez des patients souffrant d'incontinence sévère avec une implication neurologique significative, qui présentent une lésion multifocale du sphincter anal externe qui ne peut pas être traitée, ou après dysfonctionnement d'une sphinctéroplastie anatomiquement réussie, il pourrait être bénéfique de réaliser une reconstruction avec des procédures de néosphincter en utilisant des muscles striés (muscle droit interne, muscle grand fessier, couturier, grand adducteur). La transposition du muscle droit interne est la technique la plus couramment utilisée. Afin d'empêcher la fatigue et de conserver une contraction constante, cette procédure implique l'implantation d'un stimulateur électrique. La graciloplastie dynamique (transposition stimulée du muscle droit interne) a entraîné une amélioration significative de l'incontinence fécale chez 55 à 78 % des patients. La procédure est complexe, associée à une morbidité substantielle (principalement des complications infectieuses) et n'est plus disponible aux Etats-Unis.
- 25 Le sphincter intestinal artificiel est un manchon en silicone gonflable raccordé à une pompe et à un ballonnet qui régule la pression. Le manchon est placé autour du canal anal afin de maintenir la pression basale. La pompe est ensuite implantée dans le scrotum ou les grandes lèvres. C'est le patient qui contrôle le dégonflement du manchon, conduisant au déplacement du fluide dans le ballonnet situé derrière le pubis. Un essai multicentrique a montré que le dispositif était fonctionnel chez 67 % des patients pendant la première année après la chirurgie. Malgré une quantité considérable de complications, telles qu'une érosion, une infection (dans 25 % des cas), une défaillance du dispositif conduisant à son retrait (dans 37 % des cas), et des réopérations (dans 46 % des cas), le résultat global est positif chez approximativement 50 % des patients.

Enfin, une colostomie ou une iléostomie doit être envisagée uniquement chez des patients souffrant d'incontinence fécale sévère, pour lesquels de multiples procédures ont échoué, ou qui sont immobilisés ou considérés comme à haut
5 risque. Cette procédure peut être temporaire, son but étant de protéger des reconstructions complexes et d'améliorer la qualité de vie jusqu'à cicatrisation distale complète.

La présente invention concerne l'utilisation d'une famille de composés pour
10 obtenir un médicament destiné à une utilisation dans le traitement de l'incontinence fécale.

Les composés de l'invention correspondent à la formule (I) :



15

dans laquelle R représente un groupe alkyle, alkylène, alkylidène, cycloalkyle, cycloalkylène, cycloalkylidène ou $-\text{CONH}_2$, et également les groupes $-\text{COR}'$ ou $-\text{COOR}'$, dans lesquels R' est choisi parmi les groupes alkyle, alkylène, alkylidène, cycloalkyle, cycloalkylène et cycloalkylidène, lesdits groupes R et/ou
20 R' pouvant être substitués et/ou interrompus avec des fonctions $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCO}-$ et $-\text{CONH}-$.

Les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés font partie de
25 l'invention. Il peut en fait être préférable de préparer, purifier et/ou stocker un sel correspondant au composé actif, par exemple un sel pharmaceutiquement acceptable. Des exemples de sels pharmaceutiquement acceptables sont donnés dans la publication de Berge et al., « Pharmaceutically acceptable salts », J. Pharm. Sci., 66, 1 à 19 (1977). A titre d'exemple, on peut mentionner
30 des sels salicyliques, chlorhydriques et fumariques.

L'invention concerne plus particulièrement les composés de type N-(4-pyridinyl)-1H-indol-1-amine de structure générale (I) lorsque le groupe R est

égal à un atome d'hydrogène, à la N-(4-pyridinyl)-1H-indol-1-amine (composé HP748), ou au groupe n-propyle, à la N-propyl-N-(4-pyridinyl)-1H-indol-1-amine ou à la bésipirdine (composé HP749), et également leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement leur utilisation pour
5 obtenir un médicament destiné à être utilisé dans le traitement de symptômes liés à l'incontinence fécale.

Selon l'invention, deux composés mentionnés ci-dessus peuvent être associés ou combinés de manière avantageuse dans un médicament. Une association
10 ou combinaison préférée comprend un composé de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène (HP748) et un composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe n-propyle (HP749), en sachant que le composé HP748 peut être obtenu par métabolisation hépatique du composé HP749 chez
15 l'être humain. La combinaison d'actions est particulièrement appropriée pour obtenir un médicament destiné à être utilisé dans le traitement de symptômes liés à l'incontinence fécale.

Toujours selon l'invention, un composé mentionné ci-dessus peut être associé ou combiné de manière avantageuse à de l'amitriptyline (antidépresseur
20 tricyclique) dans un médicament. Une association ou combinaison préférée comprend un composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe n-propyle (HP749).

Toujours selon l'invention, un composé mentionné ci-dessus peut être associé
25 ou combiné de manière avantageuse à un agent anti-diarrhéique ou un laxatif dans un médicament. Une association ou combinaison préférée comprend un composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe n-propyle (HP749).

30 Les composés (I) de l'invention peuvent être obtenus au moyen d'un procédé tel que celui décrit dans le brevet US-4 970 218.

Les exemples ci-après illustrent l'effet des composés selon l'invention.

35 **Exemple : effet du composé HP749 sur l'activité électromyographique du sphincter anal strié chez le lapin**

L'effet du composé HP749 a été testé sur des lapins dans des conditions d'irritation vésicale.

5 Description du protocole

On a utilisé des lapins femelles de la race de Nouvelle-Zélande pesant de 2,5 à 3,5 kg. L'irritation vésicale était provoquée par une perfusion transcontinue de la vessie de 0,5 % d'acide acétique. Dans ces conditions, l'électromyographie du sphincter anal strié est accrue.

10

Tout au long de l'expérience, on a placé l'animal dans la position couchée et on l'a anesthésié avec 2 à 3 % d'halothane.

15 On a effectué l'électromyographie de sphincter strié (SS-EMG) en utilisant deux électrodes (aiguille de grosseur 30) placées par voie percutanée dans le sphincter anal strié, à approximativement 5 à 10 mm de l'anus (latéralement). On a amplifié les signaux électriques sur un préamplificateur ML136 (AD Instruments, PanLab, Barcelone, Espagne), on les a filtrés en dessous de 1 Hz et au-dessus de 5 kHz et présentés dans une fenêtre de lecture PowerLab. On a enregistré en continu l'électromyographie du sphincter strié (SS-EMG) pendant la cystométrie.

20

On a administré des doses cumulatives du composé HP749 (0, 1, 3 et 5 mg/kg) par l'intermédiaire d'une canule intraveineuse reliée à la veine de l'oreille. On a fraîchement préparé les médicaments dans une solution de sérum physiologique avant chaque expérience et on les a administrés dans un volume de 1 mL, avant un rinçage avec 1 mL de solution de sérum physiologique.

25

30 On a exprimé les résultats par la moyenne \pm l'erreur type du mélange. Les valeurs électromyographiques obtenues dans des conditions d'irritation après administration d'un placebo ont été utilisées comme valeurs témoins. On a analysé les effets du composé HP749 et on les a comparés aux valeurs témoins au moyen d'un test de Wilcoxon. On a considéré les résultats obtenus comme significatifs lorsque $p < 0,05$.

35

Résultats

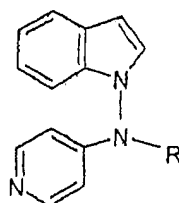
De manière intéressante, le composé HP749 lui-même a présenté un effet significatif sur l'activité électromyographique (EMG) du sphincter anal strié à toutes les doses (figure 1), conduisant à une augmentation moyenne de l'activité EMG de 155 % comparée à la valeur témoin ($p < 0,01$).

Conclusion

10 Le composé HP749 a montré un effet puissant sur le sphincter anal externe chez des lapins, effet qui semblait atteindre son maximum à la dose la plus faible testée, 1 mg/kg.

REVENDICATIONS

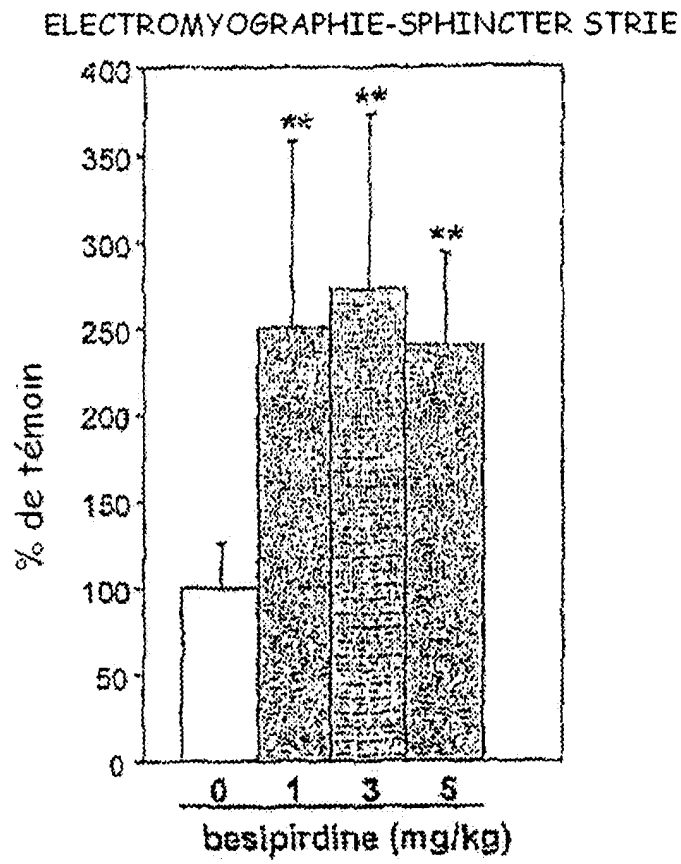
1. Utilisation d'un composé correspondant à la formule (I) :



- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes alkyle, alkylène, alkylidyne, cycloalkyle, cycloalkylène, cycloalkylidyne et $-\text{CONH}_2$, et les groupes $-\text{COR}'$ et $-\text{COOR}'$, dans lesquels R' est choisi parmi les groupes alkyle, alkylène, alkylidyne, cycloalkyle, cycloalkylène et cycloalkylidyne, les groupes R et/ou R' pouvant être substitués
10 et/ou interrompus avec des fonctions $-\text{O}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCO}-$ ou $-\text{CONH}-$, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, pour obtenir un médicament destiné à être utilisé dans le traitement de l'incontinence fécale.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R est le
15 groupe n-propyle.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle associe deux composés correspondant à la formule (I).
- 20 4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle associe un composé de formule (I) dans laquelle R représente H et un composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe n-propyle.
5. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle associe un
25 composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe n-propyle et l'amitryptiline.
6. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle associe un
30 composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe n-propyle et un agent anti-diarrhéique ou un laxatif.

1/1

FIGURE 1



1