



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33628 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61P 25/00; A61P 9/12**
- (43) Date de publication : **01.10.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **33667**
- (22) Date de Dépôt : **02.03.2011**
- (71) Demandeur(s) : **COOPER PHARMA, 41 RUE MOHAMED DIOURI CASABLANCA (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **Halima Benjelloun**
- (74) Mandataire : **YOUSSEF LOTFY**

-
- (54) Titre : **LES REPONSES AUTONOMIQUES CARDIOVASCULAIRES A L'AMLODIPINE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET LES RÉPONSES AUTONOMIQUES CARDIOVASCULAIRES À L'AMLODIPINE DANS L'HYERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE. ELLE CONCERNE UNE APPLICATION NOUVELLE DE L'AMLODIPINE ÉTAYÉE PAR UNE PROCÉDURE ORIGINALE DE TESTS COMPLÉMENTAIRES AYANT LIEU 3 MOIS AVANT ET 3 MOIS APRÈS LE TRAITEMENT PAR L'AMLODIPINE. LES RÉSULTATS MONTRENT UNE DIMINUTION DE L'ACTIVITÉ SYMPATHIQUE ET/OU UNE AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ VAGALE SOUS L'ACTION D'AMLODIPINE, OUVRANT LA PERSPECTIVE À UN TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR QUI VISE ÉGALEMENT UNE DIMINUTION DE L'ACTIVITÉ SYMPATHIQUE ET QUI SERAIT DONC BÉNÉFIQUE VU L'EFFET NOCIF DE L'HPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE, CONSIDÉRÉE ACTUELLEMENT COMME UN FACTEUR DE RISQUE. (TABLES 1, 2 ET 3, FIGURE I) ; (DIAGRAMMES 1 ET 2, FIGURE II).

ABREGE DESCRIPTIF

**Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans
l'hypertension artérielle essentielle**

La présente invention a pour objet les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle. Elle concerne une application nouvelle de l'amlodipine étayée par une procédure originale de tests complémentaires ayant lieu 3 mois avant et 3 mois après le traitement par l'amlodipine. Les résultats
05 montrent une diminution de l'activité sympathique et/ou une augmentation de l'activité vagale sous l'action d'Amlodipine, ouvrant la perspective à un traitement anti-hypertenseur qui vise également une diminution de l'activité sympathique et qui serait donc bénéfique vu l'effet nocif de l'hyperactivité sympathique, considérée actuellement comme un facteur de risque. (Tables 1, 2 et 3, Figure I) ; (Diagrammes 1 et 2, Figure II).

W B

01 OCT 2012

Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle

INVENTEUR : Halima BENJELLOUN

La présente invention a pour objet un nouveau bilan sur les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle (HTA), ainsi que les procédés opératoires pour leur obtention. Elle concerne le domaine technologique des médicaments et principalement leurs applications diverses, lesquelles sont susceptibles parfois de concerner simultanément des fonctions corporelles et/ou mentales sans relations apparentes entre elles, malgré qu'il existe dans ce domaine expérimental bien des degrés aux quantités de médicaments administrées, ainsi que de nombreuses limites en fonction même des cibles ou des patients, du temps d'administration, et également d'innombrables combinaisons avec des produits naturels et/ou chimiques, toutes conditions qui rendent généralement les recherches complexes, longues, coûteuses et en définitive prudentes quant aux résultats définitifs éventuellement escomptés. Et cela sans compter également ce qu'il est convenu d'appeler les effets secondaires, y compris certains susceptibles de prendre un temps très long avant de se manifester, rendant par là même les tentatives d'analyse à posteriori très malaisées.

Etat de l'art antérieur

Dans le domaine des brevets, on relève l'existence d'une multitude de titres qui traitent généralement de l'obtention de l'Amlodipine, de ses procédés de fabrication et de ses propriétés chimiques et thérapeutiques "classiques".

L'amlodipine fait partie d'un groupe de substances - de natures souvent différentes - destinées à lutter contre la HTA ainsi que l'Angor stable ou spastique, dans ce dernier cas en favorisant le traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal). L'amlodipine appartient chimiquement à la famille des dihydropyridines à tropisme vasculaire dominant (vasodilatateur), qui agissent comme bloqueurs des canaux calciques (BCC), et qui sont utilisés de façon sûre et efficace chez les patients atteints d'hypertension ou d'angine. A l'exemple d'un grand nombre de substances médicamenteuses, tout au long des années après leur mise sur le marché, les analyses sur le terrain ont montré que l'amlodipine possède un certain nombre d'effets sur d'autres symptômes présentés par les patients, atteints ou non d'HTA, et notamment par son action positive chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche¹², et c'est pourquoi s'est progressivement instaurée une habitude croissante de l'utiliser parmi divers sous-groupes de patients. Ainsi, également, les données chez l'animal accumulées au fil des ans et les données cliniques, bien que nécessairement limitées, suggèrent que les BCCs ont possiblement des effets antiathéroscléreux. Ainsi, la littérature de recherches a publié depuis des années bien des études établissant les résultats obtenus, et l'homme de l'art se reportera utilement aux études devenues

HG

classiques sur l'amlodipine, telles que l'étude PREVENT qui établit notamment un nouvel intérêt pour les effets antiathéroscléreux des bloqueurs calciques ; l'étude PRAISE visant à évaluer des patients avec insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC, puis l'étude PRAISE II qui évalue formellement l'avantage potentiel de l'amlodipine chez les patients atteints de cardiomyopathie non ischémique...
5 Il y a lieu de citer également les études obtenues par certains groupes pharmaceutiques et qui font état de nombreuses remarques sur les effets secondaires de l'amlodipine – y compris certains effets bénéfiques, mais qu'il faut à chaque fois bien placer dans leur contexte de déroulement propre, expérimental ou spontané, tel que celui suivant une mise sur le marché, aux résultats indicatifs, mais pour lesquels la relation de cause à effet
10 demeure incertaine.

Pour pallier aux inconvénients de certaines des études citées, il y a lieu tout naturellement de redéfinir – et bien délimiter - les conditions d'expérimentation et d'évaluation des effets des substances médicamenteuses, et pour les présents
15 développements, comme il sera détaillé ci-après, les types mêmes de résultats escomptés, considérant en effet que les effets d'une substance active telle qu'un médicament sont susceptibles de se manifester généralement très largement et diversement dans différentes sphères corporelles, mentales, comportementales, ...etc.

C'est pourquoi, la présente invention décrira essentiellement les réponses autonomes
20 cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle. Cependant, il va de soi que la présente invention ne se limite pas non plus strictement aux résultats obtenus sur les réflexes autonomes cardiovasculaires chez l'hypertendu en réponse à l'Amlodipine , mais montrera les effets de ce médicament en faveur [1] d'une diminution significative de l'hyperactivité sympathique et [2] d'une élévation significative de la
25 réponse vagale. Ceci montre d'une part l'intérêt de ce type d'exploration avant et après traitement chez l'hypertendu et d'autre part que l'Amlodipine aurait un effet anti sympathique (l'effet anti hypertenseur de l'Amlodipine étant indiscutable). Ces remarques sont également justifiées par le fait de l'interdépendance multiple entre les
30 différentes sphères de réaction chez les patients et plus généralement les sujets d'expérimentation. Le descriptif qui suit permettra toutefois de mieux saisir la méthode adoptée pour la mise en œuvre de l'application objet des présentes.

L'invention, tel qu'il ressort plus particulièrement des revendications, se propose ainsi, partant des données connues – y compris certains effets secondaires susceptibles d'être interprétés positivement et/ou négativement – d'étudier une substance connue

(notamment par ses : dénomination chimique – formule développée – formule moléculaire – poids moléculaire – description et composition du produit fini) par rapport à ses effets particuliers - application spécifique - sur les réponses des sujets traités quant aux effets sur leur Systèmes : Nerveux Autonome, Sympathique, et Système Vagal. Pour ce faire, nous mettons en œuvre la méthodologie décrite ci-après, qui toutefois ne doit pas être considérée comme restrictive.

L'intérêt opérationnel de l'application apparaîtra plus clairement ci-après au fur et à mesure du développement de chacune de ses caractéristiques particulières, rapportées à l'état actuel de la technique en matière d'usages de l'amlodipine, notamment dans son utilisation – dans un premier stade d'analyses - sans association à d'autres médicaments, notables ou à fortes interactions.

Les **FIGURES I et II** jointes au présent descriptif schématisent la méthodologie et les résultats de l'étude. Elles sont données à titre purement indicatif et en aucun cas restrictif ou encore exhaustif. En effet, des variantes opératoires ainsi que des développements d'un ou plusieurs aspects, tout en restant dans l'esprit de la présente invention, sont naturellement envisageables sans en altérer la consistance ou la portée. Il en est de même si un aspect procédural est ou semble réduit par rapport au descriptif méthodologique ci-après, voire même omis, dans la mesure où la logique de l'application inventive est maintenue et notamment ses résultats présentés ci-après.

La **FIGURE I** reproduit les tableaux synthétisant les principaux résultats de l'application objet des présentes. Ils sont naturellement donnés à titre illustratif :

La **Table N°1** représente les valeurs de la pression artérielle (mm Hg) et de la fréquence cardiaque (bat/min) relevées à l'état basal avant et après traitement à l'amlodipine. Les valeurs sont représentées en moyenne \pm SE : $p < 0,001$.

La **Table N°2** représente la variation de la réponse vagale (en %) au test de la respiration profonde (XDB). Les valeurs sont représentées en moyenne \pm SE : $p < 0,01$.

La **Table N°3** représente la variation de la réponse alpha sympathique centrale (alpha SC) et bêta sympathique centrale (beta SC) ainsi que celle de la réponse sympathique alpha périphérique (alpha SP), exprimées en % et mesurées avant et près traitement à

l'amlodipine. Les valeurs sont représentées en moyenne \pm SE : $p < 0,01$.

La **FIGURE II** reproduit les diagrammes illustratifs des résultats de l'application quant à :

Diagramme 1 : Variation de la réponse vagale (en %) au test de la respiration profonde (XDB). Les valeurs sont représentées en moyenne \pm SE : $p < 0,01$

5 **Diagramme 2** : Variation de la réponse alpha sympathique centrale (alpha SC) et béta sympathique centrale (beta SC) ainsi que celle de la réponse sympathique alpha périphérique (alpha SP), exprimées en % et mesurées avant et après traitement à l'amlodipine. Les valeurs sont représentées en moyenne \pm SE : $p < 0,01$.

10 Dans la réalisation de l'application objet des présentes, on s'attachera à la méthodologie préconisée, et plus particulièrement aux modalités de cette réalisation, auxquelles il peut sembler qu'il y ait lieu de donner le plus d'importance. On procède donc de la manière qui suit ou d'une manière analogue.

PRESENTATION DE LA METHODOLOGIE DE L'APPLICATION

15 L'HTA est essentielle dans la majorité des cas. Elle reste en général une énigme quant à son étiopathogénie. Le système nerveux central joue un rôle certain dans sa forme aiguë et même dans sa forme chronique. En effet, l'hyperactivité sympathique est largement incriminée dans l'HTA essentielle. De par son risque cardiaque et vasculaire elle constitue une préoccupation importante car sa morbi/mortalité est démontrée. Son contrôle vers les chiffres normaux au dessous de: 140 /85 mm Hg reste un problème peu résolu. En effet 70% des hypertendus restent sans traitement ou mal contrôlés, d'où l'intérêt de mieux cibler la thérapeutique anti-hypertensive guidée par une approche nouvelle, celle de l'étude du profil autonome. L'étude des réflexes autonomiques cardiovasculaires et plus précisément l'activité sympathique et l'activité vagale serait fructueuse dans l'appréciation de l'HTA essentielle. En effet, le système nerveux autonome (SNA),
25 intervient dans le contrôle de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque (FC).

De nombreuses classes de médicaments ont fait leur preuve dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et restent toujours d'actualité. Malgré les

UB

découvertes des nouvelles molécules thérapeutiques, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays développés. Dès lors la recherche visant à approfondir les connaissances et la compréhension de la physiopathologie du dysfonctionnement du contrôle du paramètre vital qui est celui de la PA devient indispensable pour cibler les nouvelles cibles thérapeutiques. L'Amlodipine, un antagoniste calcique, a prouvé son efficacité et son innocuité dans le traitement de l'hypertension en monothérapie et en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

L'objectif des présents développements et application nouvelle était de comparer le profil autonome cardiovasculaire du patient hypertendu avant et après traitement par l'Amlodipine. L'Amlodipine, molécule antihypertensive commercialisée déjà depuis plusieurs années, donne un espoir prometteur d'un éventuel effet sur le système nerveux autonome sympathique et vagal. Cette étude s'avère très prometteuse, car la diminution de l'activité sympathique et/ou l'augmentation de l'activité vagale sous l'action de l'Amlodipine serait un des résultats nouveaux les plus intéressants. En effet le système vagal est reconnu comme étant un système protecteur, non seulement chez le patient hypertendu mais également chez tous les sujets à facteur de risque (diabète, cardiopathie ischémique etc.). De plus, un traitement anti-hypertenseur qui vise une diminution de l'activité sympathique serait d'un bénéfice certain vu l'effet nocif de l'hyperactivité sympathique, considérée actuellement comme un facteur de risque. L'intérêt est porté sur l'HTA essentielle et non compliquée.

CHOIX DES PATIENTS ET METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude prospective et comparative entre 2 tests pré et post thérapeutiques menée dans l'unité d'exploration du système nerveux autonome (SNA) au service de cardiologie «A» au Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina (Rabat) portant sur 32 cas.

Tous les patients étaient adressés par des médecins spécialistes pour HTA. Un formulaire de consentement bien expliqué et éclairé est soumis au patient pour signature avant toute la procédure. Un autre formulaire est présenté pour rechercher la présence ou l'absence de signes fonctionnels.

Les patients retenus dans l'étude, avaient une PA supérieure à 140/90 mm Hg, jugée essentielle, non compliquée et non encore traitée. Par contre, sont exclus tous les patients ayant une HTA sévère, secondaire, compliquée, ou HTA sous traitement mais aussi toute contre indication à l'utilisation de ce médicament (hypersensibilité à la molécule, allaitement, grossesse...). Un avis favorable a été prononcé par un Comité d'éthique après analyse approfondie du dossier complet soumis.

En pratique, cette étude prospective a inclus un groupe de 32 patients hypertendus (d'âge moyen 58 ans). Les tests autonomiques pratiqués avant et 3 mois après traitement par Amlodipine étaient les suivants : la respiration profonde (DB), la contraction isométrique (HG), l'hyperventilation, le test orthostatique et le stress mental. La comparaison entre les deux tests avant et après Amlodipine a été effectuée en utilisant le test « t » de Student. Les réponses alpha et bêta correspondaient à la pression artérielle (PA) et à la fréquence cardiaque (FC) respectivement.

DEROULEMENT DES TESTS

Les patients étaient d'abord placés dans une ambiance calme en décubitus dorsal pendant au moins 30 minutes, un monitoring de la PA à l'aide d'un dynamap (Critikon, 1846 SXP) et de la FC (écran d'affichage LCD CS 503 E, HELLIGE, EK 512 E) était installé. L'électrocardiogramme (ECG) était enregistré à la demande. Tous les tests du SNA étaient effectués le matin, à jeun, après arrêt de tout traitement pendant au moins 48 H.

Le test de la respiration profonde ou deep breathing (DB)

Le test de la respiration profonde permet de tester le vague. La fréquence respiratoire a une influence sur la variation de l'espace RR (sur l'ECG). Cette variation est maximale à une fréquence respiratoire de cinq à six respirations par minute. La procédure que nous avons suivie était la suivante : on demandait au sujet de respirer profondément à une fréquence de cinq à six respirations par minute. Elle permet d'évaluer l'activité vagale qui est exprimée en pourcentage : $RR_{\text{maximal}} - RR_{\text{minimal}} / RR_{\text{minimal}}$. Le résultat normal varie selon l'âge du sujet; il est généralement plus élevé chez le sujet jeune.

WB

Le test de la contraction isométrique ou Hand Grip (HG)

Le test de la pression manuelle consiste à faire pratiquer par le patient une pression maximale à l'aide d'un dynamomètre pendant 15 secondes. La contraction musculaire entraîne une élévation de **la fréquence cardiaque (FC)** et de **la pression artérielle (PA)**.

5 L'augmentation de l'activité sympathique au niveau musculaire est effort-dépendante et temps-dépendante. L'augmentation de la PA est secondaire à l'augmentation du débit cardiaque et des résistances périphériques.

L'augmentation de la FC est due d'abord à un retrait du frein vagal puis à une activation sympathique. Ce test recherche une réponse de la FC à la quinzième seconde, après une
10 pression maximale réalisée à l'aide d'un dynamomètre, pour la réponse vagale. Une pression de 50% de moins par rapport à la pression maximale d'une durée de trois minutes, permet d'évaluer la réponse sympathique par la mesure de la variation de la PA. Une réponse de 10% est considérée normale, au-dessus de 10 %, on parle d'hyperactivité, en-dessous de 10 %, on parle de déficience vagale ou sympathique.

15

Le test du stress mental

Il s'agit de demander au patient de faire un calcul arithmétique en enlevant successivement le nombre 7 à partir de « X ». Le résultat est l'augmentation de la PA et de la FC par activation sympathique centrale [19]. Nous pouvons de ce fait mesurer les activités sympathiques « α » et « β » centrales selon la formule suivante en mesurant les
20 variations de la PA (PA après stimulation – PA avant stimulation)/PA avant stimulation, de même pour la FC. A titre estimatif, une réponse de 10% est considérée normale, au-dessus de 10 %, on parle d'hyperactivité, en-dessous de 10 %, on parle de déficience sympathique centrale.

Le test orthostatique

25 Le test orthostatique permet l'étude des variations de la PA et de la FC, qui se produisent lors du passage actif de la position couchée à la position debout, par rapport aux valeurs de décubitus dorsal. Les modifications hémodynamiques survenant lors du passage actif en orthostatisme (test orthostatique) sont peu différentes de ceux qui surviennent lors du

passage passif en orthostatisme (*tilt test*). Dans cette étude, le choix s'est porté sur le test orthostatique actif pendant une durée de 10 minutes. Ce test permet d'abord de retenir le diagnostic de l'hyper ou de l'hypotension orthostatique, d'analyser le temps de survenue de l'élévation de la FC, son intensité et la durée de son maintien.

- 5 La réponse vagale est jugée en primo-orthostatisme à 30 secondes en faisant le rapport suivant : $(FC \text{ à la trentième seconde} - FC \text{ de base}) / FC \text{ de base}$. A titre indicatif, une réponse de 10% de plus que la FC de base est considérée normale, au-dessus de 10 %, il s'agit d'une hyperactivité vagale, en dessous de 10% d'une déficience vagale.

ANALYSE STATISTIQUE :

- 10 Les tests sélectionnés conformément à l'esprit de la présente application, pour les comparaisons, ont été les suivants: 1. le stress mental pour l'étude du système sympathique central alpha et béta ; 2. le hand-grip de 3 minutes pour l'étude du système sympathique périphérique alpha ; 3. le test de la respiration profonde pour l'étude du système vagal.
- 15 La comparaison des résultats avant et après l'amlodipine chez les hypertendus a été réalisée au moyen du test « t » de Student pour séries indépendantes. Un $p < 0.05$ a été considéré significatif. De plus le test orthostatique a été également étudié pour évaluer l'effet de l'amlodipine sur la PA et la FC orthostatique.

RESULTATS DE L'APPLICATION :

- 20 **Résumé :** les réponses aux stimulations avant et 3 mois après l'administration orale de l'Amlodipine ont été les suivantes : La stimulation corticale directe avait produit une réponse exagérée de la PA (réponse alpha adrénérique) égale à $34.3 \pm 12.6\%$ vs $15.7 \pm 4.9\%$, ($p < 0.05$), la réponse béta sympathique centrale était de $28.0 \pm 7.1\%$ vs $9.3 \pm 3.0\%$, ($p < 0.05$), la réponse sympathique périphérique alpha au hand grip (HG) était de
- 25 $16.0 \pm 0.1\%$ vs $10.0 \pm 3.0\%$ ($p < 0.05$), la stimulation vagale au DB entraînait une variation de l'intervalle RR de l'ECG de l'ordre de $19.7 \pm 6.7\%$ vs $31,3 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$). Enfin la moyenne de la PA de base à 30 mn était de $152,4 \pm 13.6$ vs $123,2 \pm 8,1$ ($p < 0.05$), la FC à l'état basal n'a pas subi de modification significative avant et après l'administration orale de

l'Amlodipine ((64,5 ± 8.2 vs 67,5 ±12.2bat/min).

Compléments : L'âge moyen des patients de l'étude était de 58,2 ans avec des extrêmes allant de 40 à 79 ans.

La PA de base a diminué de façon significative après traitement par l'Amlodipine
5 atteignant une valeur normale (123,2±8,1 mm Hg) .

- La réponse vagale au test de la respiration profonde (DB) a subi une élévation significative après traitement.

- Les réponses sympathiques alpha et béta centrales au test du stress mental (ES) avaient diminué de façon significative (23,9±8,7% vs 11,2±2% et 16,7±9,2% vs 10,4±1,3%,
10 respectivement, p<0,01).

La réponse de la PA en orthostatisme n'a pas montré la survenue d'une hypotension artérielle orthostatique après traitement chez l'ensemble des patients.

DISCUSSION :

Parmi les examens nécessaires à l'étude de l'hypertension artérielle, l'exploration du
15 système nerveux autonome (SNA), qui inclue la mesure de l'activité sympathique et vagale, nouvelle approche dans l'évaluation de la PA et FC, mérite une attention particulière. A titre de simple référence, dans une étude précédente [*Les réponses sympathiques dans l'hypertension artérielle essentielle, Sympathetic response in primary hypertension - Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 58 (2009) 139-143* - Benjelloun H, Abouddrar S, Jroundi I, H. Benjelloun-Bennani H, Coghlan L. Benomar M.], nous avons
20 comparé les reflexes autonomiques cardiovasculaires chez un groupe de patients hypertendus avec ceux d'un groupe de sujets normotendus. La réponse sympathique était significativement plus élevée et la réponse vagale significativement plus faible, chez le groupe de patients hypertendus par comparaison avec le groupe de sujets
25 normotendus. Ainsi, l'étude de ce profil autonome cardiovasculaire sous un traitement anti-hypertenseur classique méritait d'être testée et approfondie.

L'effet anti hypertenseur de l'Amlodipine est déjà prouvé, l'hypothèse des présents

HS

développements était de voir le résultat de ce type de molécule sur les reflexes autonomiques cardiovasculaires. Ainsi nous avons comparé les réponses des stimulations sympathiques et vagales chez les patients avant et trois mois après traitement par l'Amlodipine. L'analyse des résultats nous permet de noter que l'étude des réflexes autonomiques cardiovasculaires chez l'hypertendu en réponse à l'Amlodipine était en faveur d'une diminution significative de l'hyperactivité sympathique et d'une élévation significative de la réponse vagale : l'Amlodipine aurait donc un effet anti sympathique.

Le système nerveux central intervient dans la régulation de la PA. Cette régulation se fait au niveau de plusieurs zones du cortex cérébral comme les aires motrices, pré-motrices, la région fronto-orbitale et le gyrus cingulaire. Ainsi, la stimulation de l'hypothalamus postérieur entraîne une augmentation de la PA, alors que la stimulation de l'hypothalamus antérieur entraîne une diminution de la PA. Ces différentes structures cérébrales contribuent à la régulation de la PA via le SNA périphérique. La régulation de PA et la FC n'est pas assurée uniquement par le SNC mais aussi par le SNA. Cette régulation autonome de type réflexe fait intervenir des barorécepteurs et des chémorécepteurs situés au niveau périphérique. Les baro-récepteurs permettent d'amortir ou même de supprimer toute variation de pression due au changement de posture alors que les chémorécepteurs situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse de l'aorte sont stimulés par une augmentation de la PCO₂, une diminution du PH ou de la PO₂. Ces chémorécepteurs émettent des influx inhibiteurs pour le centre cardio-modérateur et excitateurs pour le centre vaso-moteur, ce qui entraîne une augmentation de la FC, une vasoconstriction et par conséquent une augmentation de la PA. Cette hypertension représente un facteur de risque pour les patients. Ainsi, l'hyperactivité sympathique observée chez les hypertendus et la réponse vagale inadéquate n'agissent pas uniquement sur le système cardiaque mais atteignent aussi les autres organes cibles du système nerveux autonome. L'élévation de l'activité sympathique augmente de façon aiguë la PA en étant responsable de la stimulation cardiaque, rénale et vasculaire en augmentant respectivement le débit cardiaque, la rétention hydrosodée et la résistance vasculaire avec hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires. L'hyperactivité sympathique est considérée comme un facteur de risque, de coronaropathie,

UB

d'insuffisance cardiaque, d'accidents vasculaires cérébraux, d'atteinte vasculaire rénale...
La dysrégulation autonome joue un rôle délétère dans l'HTA et agit comme facteur de
risque coronaire par le biais de complications métaboliques sévères.

5 Dans ce travail, nous avons noté également un accroissement de la réponse vagale après
traitement par l'Amlodipine.

Dans les conditions normales et au repos, le frein vagal maintient la FC à sa valeur de
base. Le mécanisme de Starling ajuste, battement par battement, l'éjection et le
remplissage ventriculaire. A l'effort, la FC augmente à cause de la levée du frein vagal.
10 Une activité vagale de faible intensité semble incapable de rétablir l'équilibre sympatho-
vagal retrouvé chez les normotendus. L'augmentation de l'activité parasympathique
jouerait un rôle protecteur et cette action protectrice serait absente chez les patients
hypertendus. En définitive, le déséquilibre sympatho-vagal semble être à l'origine de
complications coronaires, vasculaires, métaboliques et humorales.

CONCLUSIONS SUR L'APPLICATION

15 Atténuer l'effet sympathique et/ou augmenter la réponse vagale serait en définitive un
objectif thérapeutique remarquable. Les complications cardiovasculaires suivant le degré
d'hyperactivité sympathique pourraient alors être évitées chez ces patients, sachant
l'existence d'une hyperactivité sympathique dans l'HTA essentielle. Ainsi, il était judicieux
20 d'étudier les activités sympathique et vagale sous Amlodipine chez un groupe de patients
hypertendus. Cette application a donc permis de montrer que cette molécule, en plus de
son effet anti-hypertenseur, réduit de façon significative l'hyperactivité sympathique et
augmente l'activité vagale.

L'invention permet donc au praticien de disposer d'un médicament connu et déjà
largement apprécié notamment dans le traitement de l'hypertension, pour envisager
25 avec certitude son application nouvelle au traitement de l'hyperactivité sympathique et
de l'activité vagale, ce qui a pour avantages remarquables - pour bon nombre de patients
- de diminuer les risques de prises de médicaments multiples, dont les combinaisons sont
toujours difficiles à évaluer et se compliquent sérieusement avec le nombre de produits
éventuellement en présence ainsi que la situation personnelle des patients ; de faciliter

l'exécution de la posologie, et enfin de diminuer les coûts personnels et sociaux parfois lourds et imprévisibles de la prise de médicaments.

- Il va de soi que l'application ici rapportée et illustrée dans le présent descriptif est susceptible de plusieurs variantes, tout en conservant parfaitement l'unité de l'invention.
- 5 Cependant ces points ont été précédemment développés ou cités, la plupart s'inscrivant par ailleurs dans le cadre de la méthodologie généralement appliquée pour les essais de médicaments sur les patients humains. Ainsi, il va de soi que la taille de l'échantillon peut varier dans de larges proportions, la période de l'étude encore étendue pour affiner les résultats, de même que la qualité et la composition même de l'échantillon peuvent
- 10 couvrir différentes populations selon la géographie, l'âge, les habitudes de vie, certaines pathologies, ...etc. Cependant, la présente étude et application est allée à l'essentiel, et il nous semble que les résultats sont à la hauteur des hypothèses scientifiques considérées et des attentes d'un médicament qui a prouvé des résultats satisfaisants par ailleurs.
- 15 Enfin, il va de soi que l'invention ne se limite nullement aux principes, outils et résultats exposés et illustrés, mais couvre toutes les possibilités susceptibles de s'intégrer à l'application exposée et aux éléments nécessaires à sa mise en œuvre et à ses résultats.

AB

REVENDICATIONS

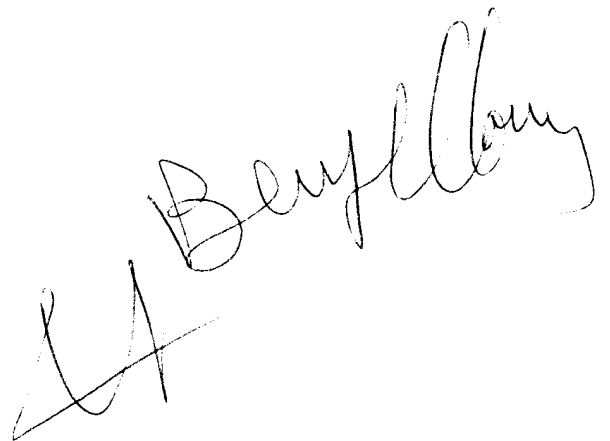
- 05 1. Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle en tant qu'application nouvelle de l'amlodipine - substance actuellement utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle et celui de l'angine de poitrine – caractrisée par la mise en œuvre d'une méthodologie spécifique donnant lieu à un ensemble de résultats nouveaux quantifiés, positifs, concernant des effets mesurables sur l'atténuation de l'effet sympathique et/ou l'augmentation de la réponse vagale en tant qu'objectif thérapeutique remarquable (Tables 1,2 et 3 , Figure I) ; (Diagrammes 1 et 2, Figure II).
- 10 2. Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle selon revendication 1, en tant qu'application nouvelle caractérisée par la mise en œuvre d'une méthodologie d'analyse utilisant spécialement les tests autonomiques suivants, pratiqués 3 mois avant et 3 mois après traitement par Amlodipine : (1) la respiration profonde (DB), (2) la contraction isométrique (HG), (3) l'hyperventilation, (4) le test orthostatique et (5) le stress mental ; la comparaison entre les deux tests avant et après Amlodipine est effectuée en utilisant le test t de Student ; les réponses alpha et bêta correspondent à la pression artérielle (PA) et à la fréquence cardiaque (FC) respectivement
- 15 3. Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle selon revendication 2, en tant qu'application nouvelle caractérisée par la mise en œuvre sur un échantillon de population d'âge moyen, de l'ordre de 58 ans, avec des extrêmes de l'ordre de 40 et 79 ans.
- 20 4. Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle selon revendication 1 à 3, en tant qu'application nouvelle caractérisée par l'obtention des résultats typiques suivants (en réponses aux stimulations avant et 3 mois après l'administration orale de l'Amlodipine) : la stimulation corticale directe avait produit une réponse exagérée de la PA (réponse alpha adrénergique) égale à $34.3 \pm 12.6\%$ vs $15.7 \pm 4.9\%$, ($p < 0.05$), la réponse bêta sympathique centrale était de $(28.0 \pm 7.1\%$ vs $9.3 \pm 3.0\%$, $p < 0.05$), la réponse sympathique périphérique alpha au hand grip (HG) était de $16.0 \pm 0.1\%$ vs $10.0 \pm 3.0\%$ ($p < 0.05$), la stimulation vagale au DB entraînait une variation de l'intervalle RR de l'ECG de l'ordre de $19.7 \pm 6.7\%$ vs $31,3 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$). Enfin la moyenne de la PA de
- 25
30

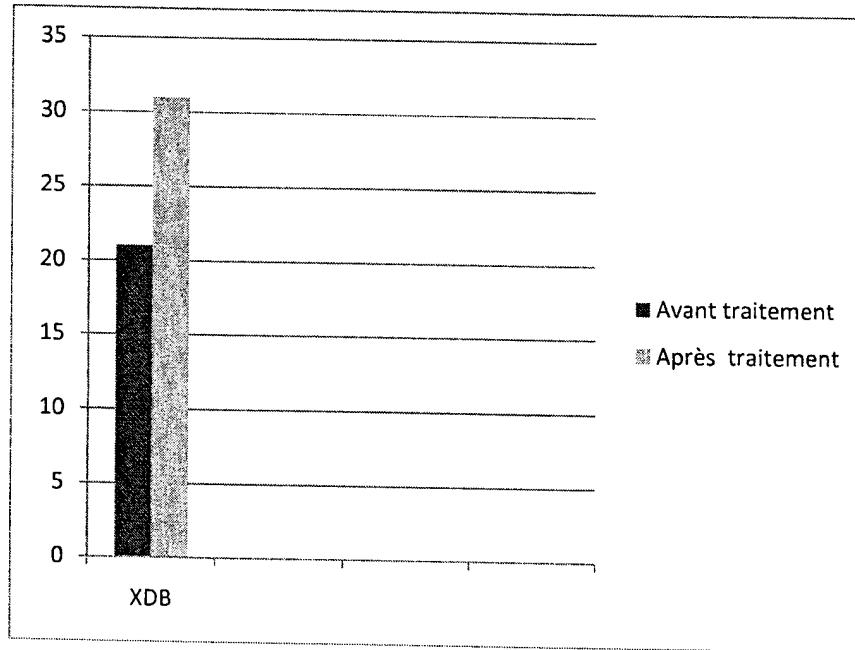
W3

base à 30mn était de $152,4 \pm 13,6$ vs $123,2 \pm 8,1$ ($p < 0,05$), la FC à l'état basal n'a pas subi de modification significative avant et après l'administration orale de l'Amlodipine ($64,5 \pm 8,2$ vs $67,5 \pm 12,2$ bat/min).

5. Les réponses autonomiques cardiovasculaires à l'Amlodipine dans l'hypertension artérielle essentielle selon revendications 1 à 4, en tant qu'application nouvelle caractérisée par l'obtention de résultats prometteurs quant aux éventuels effets sur le système nerveux autonome sympathique et vagal : en effet, la diminution de l'activité sympathique et/ou l'augmentation de l'activité vagale sous l'action d'Amlodipine serait un des développements les plus intéressants, compte tenu du fait que le système vagal est reconnu comme étant un système protecteur, non seulement chez le patient hypertendu mais également chez tous les sujets à facteur de risque (diabète, cardiopathie ischémique etc.). De plus, un traitement anti-hypertenseur qui vise une diminution de l'activité sympathique serait d'un bénéfice certain vu l'effet nocif de l'hyperactivité sympathique, considérée actuellement comme un facteur de risque, l'intérêt étant porté sur l'HTA essentielle et non compliquée.

Halima BENJELLOUN

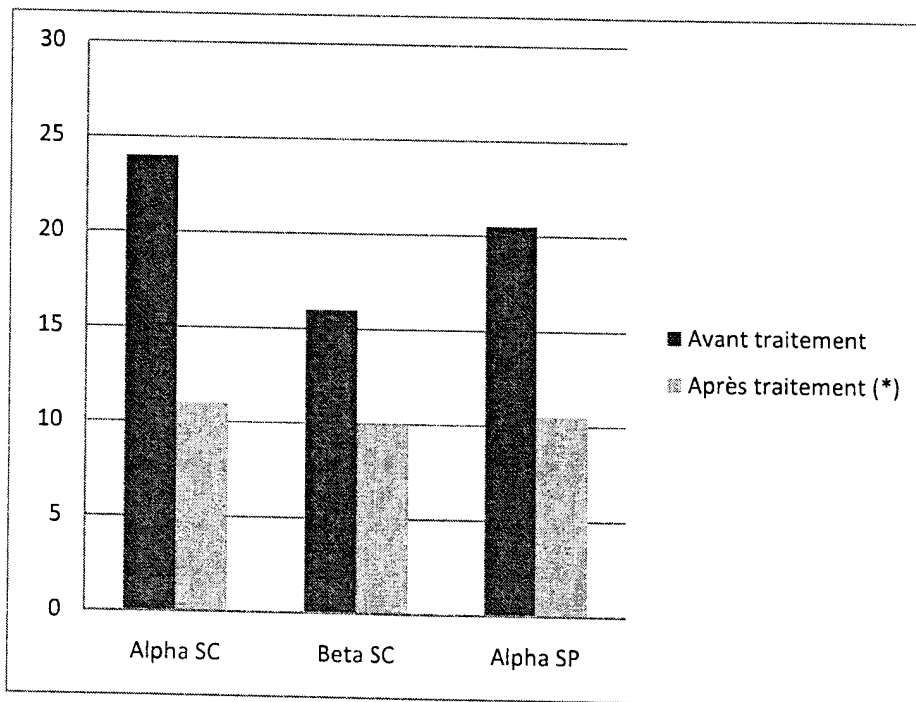




(*) : $p < 0,01$

XDB

Diagramme 1 (%)



(*) : $p < 0,01$

Diagramme 2 (%)

FIGURE II

WB

	PA base (mm Hg)	FC base (bat/min)
Avant traitement	152,4±13,6	64,5 ± 8.2
Après traitement	123,2±8,1 (*)	67,5 ±12.2

(*) : p < 0,001

Table N°1

Test	XDB (%)
Avant traitement	21,2±6,5
Après traitement	30,8±2,9 (*)

(*) : p < 0,01

Table N°2

Test	Alpha SC(%)	Béta SC (%)	Alpha SP (%)
Avant traitement	23,9±8,7	16,7±9,2	20,5±7,3
Après traitement	11,2±2,0 (*)	10,4±1,3 (*)	10,7±2,4 (*)

(*) : p < 0,01.

Table N°3

FIGURE I

W3