



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34630 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/515; A61P 25/00; A61P 9/12**
- (43) Date de publication : **02.11.2013**
-
- (21) N° Dépôt : **34761**
- (22) Date de Dépôt : **12.04.2012**
- (71) Demandeur(s) : **UNIVERSITÉ MOHAMMED V SOUISSI, Angle avenue Allal El Fassi et Mfadel Cherkaoui Al Irfane 8007. N.U RABAT (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **Coghlan Harlod Cecil ; Coghlan Leslie Cecil ; Benjelloun, Halima ; Hajoui, Fatimazahra ; Abouddrar, Souad**
- (74) Mandataire : **Zaoui Fatima**
-
- (54) Titre : **Application du phénobarbital (PHP) à faible dose dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type d'hyperactivité sympathique**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE LA MÉDECINE. ELLE DÉCRIT UNE NOUVELLE APPLICATION DU PHÉNOBARBITAL (PHP) DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DE DYSTRÉGLULATION AUTOMATIQUE. LE TRAITEMENT AU LONG COURT ATTÉNUÉ L'HYPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE RETROUVÉE LORS DES TESTS DE STIMULATION DU SYMPATHIQUE. L'AMÉLIORATION CLINIQUE FONCTIONNELLE AINSI QUE LA RÉDUCTION DE L'HYPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE, LAQUELLE OBJECTIVÉE PAR LES TESTS DE SIMULATION SYMPATHIQUE SOUS PHÉNOBARBITAL À FAIBLE DOSE, A ÉTÉ REMARQUABLE SUR L'ESSAI PRÉLIMINAIRE. AINSI LA NOUVELLE PRESCRIPTION PHARMACOLOGIQUE DIMINUE L'INTENSITÉ D'ÉLÉMENTS SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE ESSENTIELLEMENT NEUROSENSORIELLE ET CARDIOVASCULAIRE RESENTIE PAR LE PATIENT, ET PERMET SURTOUT D'AVOIR UN EFFET ANTISYMPATHIQUE CENTRAL, ANTISYMPATHIQUE PÉRIPHÉRIQUE ET PAR CONSÉQUENT UN EFFET ANTI HYPERTENSEUR. L'INVENTION PERMET DE FOURNIR UNE NOUVELLE PRESCRIPTION PHARMACOLOGIQUE POUR LE TRAITEMENT DES DYSTRÉGLULATIONS AUTONOMIQUES À TYPE D'HYPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE. L'EFFET BÉNÉFIQUE DU PHÉNOBARBITAL PAR VOIE ORALE EST OBSERVÉ À LA DOSE COMPRISE ENTRE 0,5 ET 1MG/KG ET/J LA NOUVELLE APPLICATION, CONCERNE AUSSI LE TRAITEMENT À TITRE PRÉVENTIF DE LA PRÉDISPOSITION

GÉNÉTIQUE À L'HTA (L'HPERTENSION ARTÉRIELLE) ESSENTIELLE, LORSQUE DEVANT UNE RÉPONSE SYMPATHIQUE ÉLEVÉE AVEC HTA APRÈS SIMULATION DU SYSTÈME SYMPATHIQUE CENTRAL, OU EN PRÉSENCE D'UNE HTA ORTHOSTATIQUE (HYPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE PÉRIPHÉRIQUE) MALGRÉ UNE PA (PRESSION ARTÉRIELLE) NORMALE À L'ÉTAT BASALE SELON L'OMS.

Abrégé de l'invention

La présente invention concerne la médecine. Elle décrit une nouvelle application du Phénobarbital (PHP) dans le traitement des troubles de dysrégulation autonome. Le traitement au long court atténue l'hyperactivité sympathique retrouvée lors des tests de stimulation du système sympathique.

L'amélioration clinique fonctionnelle ainsi que la réduction de l'hyperactivité sympathique, laquelle objectivée par les tests de stimulation sympathique sous phénobarbital à faible dose, a été remarquable sur l'essai préliminaire.

Ainsi la nouvelle prescription pharmacologique diminue l'intensité de la symptomatologie fonctionnelle essentiellement neurosensorielle et cardiovasculaire ressentie par le patient, et permet surtout d'avoir un effet antisymphatique central, antisymphatique périphérique et par conséquent un effet anti hypertenseur.

L'invention permet de fournir une nouvelle prescription pharmacologique pour le traitement des dysrégulations autonomiques à type d'hyperactivité sympathique. L'effet bénéfique du phénobarbital par voie orale est observé à la dose comprise entre 0,5 et 1mg/Kg et /j

La nouvelle application, concerne aussi le traitement à titre préventif de la prédisposition génétique à L'HTA (l'hypertension artérielle) essentielle, lorsque devant une réponse sympathique élevée avec HTA après stimulation du système sympathique central, ou en présence d'une HTA orthostatique (hyperactivité sympathique périphérique) malgré une PA (pression artérielle) normale à l'état basale selon l'OMS.

Description de l'invention

La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application du Phénobarbital (PHP) dans le traitement des troubles de dysrégulation autonome.

Le Phénobarbital est un médicament appartenant à la famille des barbituriques utilisé pour contrôler certaines formes de convulsions et pour le traitement des troubles du sommeil. Il sert aussi comme sédatif afin de soulager les symptômes d'anxiété ou de tension. Il agit en ralentissant le cerveau et le système nerveux

Le phénobarbital est un barbiturique qui, selon la dose utilisée, aura des propriétés: Anticonvulsivantes, Sédatives, et Hypnotiques. Les barbituriques bloquent la transmission nerveuse au niveau des synapses, Action dépressive au niveau du cortex cérébral et de la substance réticulée résultant de l'élévation du seuil d'excitation des neurones et prolongation du temps de récupération après excitation. Inhibe la phosphatase des cellules nerveuses et ainsi la synthèse des nucléoprotéines, des phospholipides cérébraux, de la phosphate coenzyme A et de l'acétylphosphate qui précèdent la synthèse de l'acétylcholine.

L'activité dépressive centrale serait la conséquence d'une potentialisation des effets inhibiteurs du GABA conduisant à une augmentation du temps d'ouverture du canal CL associé. Exercerait une activité inhibitrice sur la transmission excitatrice glutamatergique : Augmente la réponse GABA post-synaptique et antagonise la réponse post-synaptique au glutamate

Les indications : Les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie, soit en association à autre traitement antiépileptique.

Les épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire) chez l'adulte et l'enfant, soit en monothérapie, soit en association à autre traitement antiépileptique.

L'Anxiété (il diminue la tension de l'anxiété) et les Insomnies (il est très rarement utilisé pour induire le sommeil), Sevrage des barbituriques (il facilite le sevrage d'autres barbituriques)

La posologie : Comme sédatif, un adulte peut prendre de 15 à 30 mg deux ou trois fois par jour et un enfant 2 mg/kilo trois fois par jour. Comme anticonvulsivant, la dose pour les adultes est de 50 à 100 mg deux ou trois fois par jour ou encore de 100 à 200 mg en une seule prise au coucher; pour les enfants, la dose appropriée est de 15 à 50 mg deux ou trois fois par jour.

L'action sur le système nerveux n'a jamais été décrite, Le système nerveux en tant que tel est constitué, du système nerveux périphérique et du système nerveux central (nevrax) .Le système nerveux périphérique est divisé en système nerveux somatique qui commande des organes sous la commande volontaire (principalement muscles) et le système nerveux autonome qui règle la fonction et l'homéostasie individuelles d'organe, et n'est pas sujet pour la plupart à la commande volontaire. On le connaît également comme système viscéral ou automatique

Fonctions du système nerveux autonome

- Sensibilité viscérale : Sensibilité sourde, peu précise
- Thermorégulation : vasoconstriction cutanée, pilo érection , frisson et augmentation du métabolisme en cas d'hypothermie . Si hyperthermie on assiste à une vasodilatation cutanée, transpiration et inhibition des mécanismes de production de chaleur.
- Régulation vasomotrice : Tonus vasomoteur permanent, la régulation est locale musculaire ou endothéliale, vasoconstriction orthosympathique ; pathologie : syndrome de raynaud (les doigts deviennent blanc puis cyanosés lors de l'exposition au froid)
- Régulation cardiaque : dépolarisation et contraction spontanée ; augmentation de la fréquence cardiaque par stimulation sympathique et sa diminution par le parasympathique ; pathologie perte des possibilités d'adaptation du rythme cardiaque par atteinte nerveuse
- Tension artérielle : proportionnelle au débit cardiaque et à la résistance artérielles ; régulée par des barorécepteurs ; pathologies : hypotension artérielle et syncope vasovagale
- Régulation respiratoire : mécanisme volontaire et automatique ; Pathologie: désorganisation du rythme respiratoire
- Digestion : déglutition (volontaire puis automatique IX et x), transit intestinal (le parasympathique augmente la motricité et les sécrétions digestives, le sympathique les diminue)et défécation (réflexe parasympathique et volontaire par le biais du muscle strié) ; Pathologies diarrhée ou constipation par atteinte du SNA
- Miction : détrusor (parasympathique contraction pour la miction ; orthosympathique relaxation pour le remplissage), sphincter lisse (orthosympathique) , sphincter strié (volontaire) ; pathologies (rétention d'urine , dysurie d'origine centrale)
- Sexualité : Erection (parasympathique) , éjaculation (orthosympathique) pathologies (certaines formes d'impuissance)
- Régulation de la contraction pupillaire : sympathique (mydriase) le parasympathique (myosis)

- Trophicité de la peau, des phanères et des articulations : pathologies (peau sèche , algodystrophie , arthropathie nerveuse)

Régulation autonome du Système cardiovasculaire [51]

Les trois composants qui interagissent par le biais du SNA à court terme sont le cœur (rythme cardiaque et contractilité), la respiration et le système circulatoire. Chacun de ces composants possède des capteurs des capteurs qui enregistrent des variations et envoient ces informations vers les centres cérébraux qui constituent le centre de traitement. Après l'intégration des données dans ces centres, une réponse est envoyée aux composants par les deux branches du SNA: le parasympathique (ou vague) et le sympathique.

La présente invention décrit une nouvelle application du Phénobarbital (PHP) dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type d'hyperactivité sympathique. Le traitement au long court atténue l'hyperactivité sympathique retrouvée lors des tests de stimulation du système sympathique. L'hyperactivité sympathique est un facteur de risque cardio vasculaire connu, au carrefour d'un certain nombre de pathologies tels le diabète, l'HTA, les maladies métabolique, plus précisément le syndrome métabolique, l'apnée du sommeil,Le système nerveux autonome contrôle toutes les fonctions de l'organisme non soumises aux commandes volontaires (*Robertson D, 2004; Bakewell S, 1995; Robert W. Levenson, 1992; R Robert, 1995; Rouvière H*). Son dérèglement, appelé dysautonomie, est une affection fréquente, souvent méconnue, très désagréable pour le patient et qui s'accompagne de manifestations fonctionnelles polymorphes (*Low PA, 1997*). Les anomalies majeures rencontrées peuvent être une exagération ou une déficience des systèmes sympathique (Σ) et/ou parasympathique (para Σ) centraux ou Périphériques (*Grubb BP, 1999; Bannister R1992; Généreau T, 2006*). La symptomatologie fonctionnelle cardio-vasculaire conduit à un ensemble d'examens cliniques et paracliniques le plus souvent sans anomalies, et parfois en rapport avec une dysrégulation du système nerveux autonome (SNA). Réputée difficile, l'appréciation de l'activité du SNA a été grandement facilitée par le développement des systèmes permettant une exploration clinique non invasive basée principalement sur l'enregistrement continu de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque (FC) (*Low PA, 1997; Assessment of neurology, 1996*). La prise en charge de ces dysrégulations est basée sur des mesures non pharmacologiques et d'autres pharmacologiques (*Généreau T, 2006*) dont le phénobarbital qu'est est un médicament barbiturique qui selon la dose utilisée aura des propriétés anticonvulsivantes, sédative et hypnotiques (*Navarro V, 2009; Faure S, 2008; www.theriaque.org*). Il déprime l'activité du nerf sympathique chez l'animal à une dose de 20mg/Kg/j (*Keim K.L, 1977; Lathers, 1984; Schlosser, 1973*)

La présente invention décrit L'effet du PHP sur l'activité sympathique centrale et périphérique, action qui a été étudié chez 13 patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome de type hyperactivité sympathique (α), (β) centrales ou périphérique diagnostiquée à l'aide des tests de la réactivité cardiovasculaire. La moyenne d'âge était de $41,7 \pm 13,9$ ans et le sex-ratio était égal à deux femmes pour un homme.

Avant traitement par le PHP, l'hyperactivité sympathique α périphérique a été observée chez 70.8% des patients au test de stimulation sympathique périphérique (Hand Grip test HG) (*Low PA, 1997*).

L'activité sympathique α centrale était augmentée dans 83,3% des cas et l'activité sympathique β centrale était élevée dans 54,1% des cas au test de stimulation sympathique centrale α et β (mental stress test MS) (*Low PA, 1997*).

Après traitement par le PHP, Les réponses sympathiques α et β centrales ont été significativement diminuées $p \leq 0.05$. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature quant à l'effet du phénobarbital dans la diminution de la décharge post ganglionnaire sympathique au niveau cardiaque mais à une dose de 20mg/Kg/j (*Lathers C, 1984*), la réduction de l'activité du nerf sympathique et le taux des catécholamines sanguines (*Keim K.L, 1977; Kreppel E, 1966; Schmitt H, 1967; Sigg E.B, 1969*), ainsi que la réduction du reflexe spinal et supraspinal qui constituent la réponse sympathique (*Schlosser W, 1975; Ida Y, 1990*). Cependant il n'y avait pas de variation significative pour la réponse sympathique α périphérique ($p = 0.2$), ces résultats sont différents de ceux décrits par la littérature rapportant que le phénobarbital déprimerait l'activité sympathique α et β chez l'animal à une dose de 20mg/Kg/j (*Keim K.L, 1977; Lathers, 1984; Schlosser, 1973*)

La présente invention montre un effet bénéfique du phénobarbital à des doses de 0,5 à 1mg/Kg/j répartie dans le nyctémère par voie orale sur l'activité sympathique : Réduction de l'activité sympathique. Après traitement par le PHP, les réponses sympathiques α et β ont été significativement diminuées $p \leq 0.05$ chez les patients présentant une hyperactivité sympathique.

La présente invention montre un effet bénéfique du phénobarbital sous forme pure ou avec des adjuvants. La littérature rapporte que l'utilisation du phénobarbital sous forme pure à raison de 20mg/Kg/j déprime l'activité sympathique (*Keim K.L, 1977; Lathers, 1984; Schlosser, 1973*). Les memes résultats ont été obtenus par notre etude utilisant le PHP associé au blé d'amidon et commercialisé par la société Sanofi Aventis

La présente invention montre un effet bénéfique du phénobarbital comme antisymphatique central, antisymphatique périphérique et comme antihypertenseur. En effet, la littérature rapporte que le phénobarbital déprimerait l'activité sympathique et la PA (*Lathers, 1984*), diminuerait le flux sanguin durant l'hypertension (*Burgess GH, 2001; Goddard-Finegold J, 1990; Yamashita Y, 1993*) supprimerait les crêtes hypertensives et atténuerait l'augmentation de la PA moyenne à une dose de 20mg/Kg/j. Dans notre étude, les réponses sympathiques α et β centrales ont été significativement diminuées $p \leq 0.05$ chez les patients présentant une hyperactivité sympathique. Cependant il n'y'avait pas de variation significative pour la réponse sympathique α périphérique ($p = 0.2$), ni pour la PA de base et la PA maximale ($p = 0.1$ et $p = 0.17$) respectivement.

Pour le mécanisme d'action du phénobarbital proposé dans la réduction de l'activité sympathique, il a été décrit dans une étude qui a eu pour objectif d'examiner si l'action anxiolytique des drogues agissant sur le complexe GABA/BZD receptor chloride channel peut être liée au système noradrénergique du cerveau. Cette étude a établi que l'interaction des barbituriques avec le complexe GABA/BZD receptor chloride channel pourrait bloquer l'augmentation des métabolites de la noradrénaline et atténuerait ainsi le stress induit par le système noradrénergique (*Ida Y, 1990*). Une autre étude a montré que le phénobarbital agit de façon sélective au niveau des synapses en reproduisant l'effet du GABA, il aurait une action GABA-LIKE (*Lathers, 1984; Pritchard J.W, 1980; Polc P, 1976*).

La présente invention montre que le phénobarbital est prescrit à titre préventif en présence d'une prédisposition génétique à L'HTA essentielle, associée à une réponse sympathique élevée avec HTA après stimulation du système sympathique central, ou en présence d'une HTA orthostatique (hyperactivité sympathique périphérique) malgré une pression artérielle (PA), à l'état basale, normale selon l'OMS. En effet, la littérature rapporte que le PHP préviendrait le dysfonctionnement autonome (*Lathers, 1984*), et corrigerait certaines formes hyperadrénergiques des dysautonomies telles que le postural tachycardia orthostatic syndrome (POTS) (*Robertson D, 2004; Grubb BP, 2006*), déprimerait la

PA (*Lathers, 1984*), diminuerait le flux sanguin durant l'hypertension (*Burgess GH, 2001; Goddard-Finegold J, 1990; Yamashita Y, 1993*) supprimerait les crêtes hypertensives et atténuerait l'augmentation de la PA moyenne à une dose de 20mg/Kg/j.

Les résultats de l'étude ont montré une diminution significative des réponses sympathiques centrales chez les patients présentant une hyperactivité sympathique après traitement par le phénobarbital à faible dose. Ces résultats montrent l'effet du phénobarbital sur le traitement des dysrégulations autonomiques à une dose de 20mg/Kg/j en IV, avec un impact économique certain pour le patient.

Le détail de l'étude

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et préliminaire, ayant porté sur 24 cas et qui s'est déroulée pendant 3 mois. Tous les patients sont adressés par des médecins spécialistes : neurologues, gastro-entérologues, endocrinologues, cardiologues pour suspicion d'une dysautonomie. Le groupe d'étude comprenait au départ 24 patients chez qui on a procédé à l'étude des signes fonctionnels (SF) et ayant bénéficié du premier test d'exploration du SNA. A l'issue de ce test, seuls 13 patients ont présenté une hyperactivité sympathique et se sont présentés pour un deuxième test d'exploration du SNA. C'est sur ce dernier groupe que nous focaliserons notre étude du comportement du SNA avant et après traitement.

I.1. Critères d'inclusion

A l'issue des tests de stimulation du SNA, les patients présentant une hyperactivité sympathique centrale, périphérique ou mixte (HAS), vont recevoir un traitement par le phénobarbital à une dose de 0.5-1mg/Kg/j toutes les 8 heures pendant 3 mois. Un consentement éclairé, écrit et verbal a été demandé aux patients ainsi qu'un avis favorable du comité d'éthique a été accordé.

I.2 Critères d'exclusion

Seront exclus de l'étude les patients suivants : Sous antihypertenseurs , Sous minéralocorticoïdes , Traités pour dysautonomie par une autre molécule , Toute contre indication à l'utilisation de ce médicament (insuffisance respiratoire chronique, l'hypersensibilité aux barbituriques l'allaitement, grossesse.....)

I.3 Critères de jugement

L'efficacité thérapeutique chez ces patients sera jugée par une 2ème exploration du SNA après les 3 mois de traitement.

Le critère de jugement est la réponse sympathique.

L'emploi d'un autre traitement, placebo ou autre drogue s'avère impossible dans ce travail, donc il n'y aura pas de groupe témoin et l'étude sera uniquement descriptive.

II. Méthodes

II.1 Déroulement des différents tests d'exploration du SNA

L'appréciation de l'activité du SNA a été grandement facilitée par le développement de systèmes permettant une exploration clinique non invasive basée principalement sur l'enregistrement continu de la PA et de la FC

II.1.1 Conditions techniques

Pour assurer un enregistrement fiable de ces différents paramètres, il sera indispensable de respecter les conditions suivantes :

Le sujet doit être installé au calme avec un repos d'au moins 15 minutes avant le début de chaque test; il doit s'abstenir d'un effort intense, de prise d'excitants au moins deux heures avant le début du test et de prise de médicament pouvant interférer avec le SNA : les β bloquants, β mimétiques, $\alpha 1$ bloquant, $\alpha 2$ mimétiques, anticholinergiques, antidépresseur tricyclique et les cholinomimétique (*Ewing DJ, 1985; Girard A, 1995*).

On procède ensuite aux différentes manœuvres entrecoupées de périodes de repos dont quatre principales proposées par Ewing (*Ewing DJ, 1985 et 1974*); encore détaillées par Philip Low (*Low PA, 1997*):

a) Test de Hand Grip ou contraction isométrique de l'avant bras (Fig. 22)

Ce test permet d'explorer les fibres de petit calibre de la voie efférente de l'arc réflexe Σ . La contraction isométrique soutenue d'un groupe musculaire entraîne une augmentation de la PA. Après avoir mesuré la tension artérielle chez un sujet au repos, on lui demande d'effectuer un effort bref de préhension maximale d'un dynamomètre. On note la valeur indiquée sur le cadran du dynamomètre lors de cet effort maximal. Puis, on demande au sujet de serrer le dynamomètre à 30% de cette valeur maximale, mais en maintenant cet effort pendant cinq minutes. La PA est mesurée à l'issue. La réponse physiologique est une élévation de la PA, notamment diastolique d'au moins 15 mmHg. L'absence d'augmentation de la PA diastolique est pathologique (*Low PA, 1997*). Le test recherche une réponse de la FC à 15 secondes pour la réponse vagale (X). La pression moyenne de la main à 50% de la pression maximale dure trois minutes et correspond à la réponse sympathique (Σ) mesurée par la variation de la

PA. Une réponse de 10% est considérée normale, au-dessus de 10% on parle d'hyperactivité, au-dessous de 10% on parle de déficience Σ .

b) L'écho de stress (ES) :

Le patient lit en écoutant sa propre voix déjà enregistrée mais déphasée. Nous pouvons de ce fait mesurer l'activité Σ centrale α et β selon la formule suivante en mesurant la variation de la PA (PA après stimulation – PA avant stimulation)/PA avant stimulation, de même pour la FC. Une réponse de 10% est considérée normale, au-dessus de 10% on parle d'hyperactivité, en dessous de 10% on parle de déficience Σ .

c) Test orthostatique (TO) (Fig. 16)

Il existe une variation physiologique de la PA lors du passage en orthostatisme. En position debout, la diminution de la pression sanguine systolique est compensée par une augmentation de la (FC), grâce au baroréflexe sinocarotidien. Ce test permet l'étude des paramètres (PA et FC) en orthostatisme prolongé comparés aux valeurs de décubitus, et peut durer de cinq à 45 minutes. Une baisse de la PA systolique de 20 mmHg et de PA diastolique de 10 mmHg et une PA systolique au-dessous de 94 mmHg, maintenue pendant au moins cinq minutes est considérée comme une hypotension orthostatique. Une augmentation de la FC de 30 battements ou plus pendant trois minutes est considérée comme un (POTS) selon Low (*Ewing DJ, 1992; Serratrice G, 2005*). Toute fluctuation de PA au-delà de 30 mmHg, ou de FC au-delà de 15 bat/min au repos (décubitus dorsal) ou en orthostatisme est considérée comme anomalie des barorécepteurs. La Société nord-américaine d'étude du système nerveux autonome (AAS) définit l'hypotension orthostatique comme la chute de 20 mmHg de la systole et/ou de 10 mmHg de la diastole trois minutes après le lever du patient. L'absence de majoration de la FC d'au moins 15 bat/min traduit dès lors une absence de régulation para Σ . Une hypotension orthostatique sans tachycardie compensatrice suffit d'emblée à définir une dysautonomie selon l'AAS (*consensus of neurology, 1996*).

II.2 Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écarts types, les variables qualitatives en effectifs et en pourcentages. La comparaison des variations quantitatives avant et après traitement est réalisée au moyen du test de Student. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme significative. L'analyse a été réalisée par le logiciel SPSS version 13.

Résultats

III.1 Etude de la réponse autonome aux différents tests de stimulation avant et après traitement

A l'issue de ces tests, N=13 patients ont présenté une hyperactivité sympathique et chez qui on a comparé, avant et après traitement, les réponses sympathiques $\alpha\Sigma_p$, $\alpha\Sigma_c$ et $\beta\Sigma_c$ et la PA de base et la PA maximale enregistrées au cours du TO. 70.8% de ces patients ont une hyperactivité sympathique α périphérique ($\alpha\Sigma_p$) mesurée par le test du HG. L'activité sympathique α centrale ($\alpha\Sigma_c$) mesurée à l'ES est augmentée dans 83,3% des cas. L'activité sympathique β centrale ($\beta\Sigma_c$) mesurée par le même test est augmentée dans 54,1% des cas (*Fig.1*).

III.2. L'analyse de la réponse autonome chez le groupe avec HAS avant et après traitement

III.2.1 les réponses sympathiques α périphérique, α centrale et β centrale

La comparaison des activités Σ α périphérique, α centrale et β centrale avant et après traitement est exposée dans le (tableau 1) (*Fig. 2*). Après traitement, les réponses sympathiques centrales $\alpha\Sigma_c$ et $\beta\Sigma_c$ ont significativement diminuées $p < 0.05$ au test de l'ES pour se situer aux alentours de la normale (10% à l'ES). Cependant pour la réponse sympathique α périphérique $\alpha\Sigma_p$, il n'y avait pas de variation significative, $p = 0.2$.

III.2.2 la PA de base et la PA maximale enregistrées au cours du test orthostatique

Après traitement, il n'y avait pas de variation significative de la PA de base et maximale enregistrées au cours du TO. $P = 0.1$ et $p = 0.17$ respectivement (tableau 2).

Les revendications

- 1- Utilisation du Phénobarbital (PHP) comme médicament utile dans la prévention et ou le traitement des maladies de dysrégulations autonomiques à type d'hyperactivité sympathique,
1. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament utilisé est un antisymphatique central, antisymphatique périphérique et antihypertenseur pour prévenir et ou traiter l'hyperactivité sympathique,
2. Utilisation selon la revendication 1 et 2, caractérisé en ce que le médicament est utilisé pour le traitement de la prédisposition génétique à l'HTA essentielle, associée à une réponse sympathique élevée avec HTA après stimulation du système sympathique central, ou en présence d'une HTA orthostatique,
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est dosée de 0.5 et 1mg/Kg / j,
4. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administrée par voie orale
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administrée dans le nyctémère en une prise journalière pour un adulte de poids moyen de 60 à 70 KG,
6. Utilisation selon les revendications caractérisée en ce que l'action du médicament est observée avec une utilisation sous forme pure ou avec des adjuvants.

Annexe

Tab.1: Comparaison des Réponses sympathiques (en%) : alpha sympathique périphérique ($\alpha\Sigma p$) obtenue auHG, alpha sympathique centrale ($\alpha\Sigma c$) et bêta sympathique centrale ($\beta\Sigma c$) obtenues à l'écho de stress avant et après traitement au phénobarbital. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; $p < 0.05$ est considéré comme significatif

N=13	$\alpha\Sigma p$ (%)	$\alpha\Sigma c$ (%)	$\beta\Sigma c$ (%)
Avant traitement	23,6 \pm 11,4	26 \pm 3,8	17,5 \pm 7,3
Après traitement	19 \pm 8,6	13,6 \pm 3,7	9,3 \pm 5,7
P	0,2	0,00	0,05

Tab.2: Comparaison de la pression artérielle de base (PA) et (PA) maximale (en mmHg) obtenues au test d'orthostatisme avant et après traitement au phénobarbital. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; $p < 0.05$ est considéré comme significatif

N=13	PA de base (mmHg)	PA maximale (mmHg)
Avant traitement	117,2 \pm 7,3	130,2 \pm 11,9
Après traitement	111,6 \pm 9,3	122,7 \pm 13,1
p	0,1	0,17

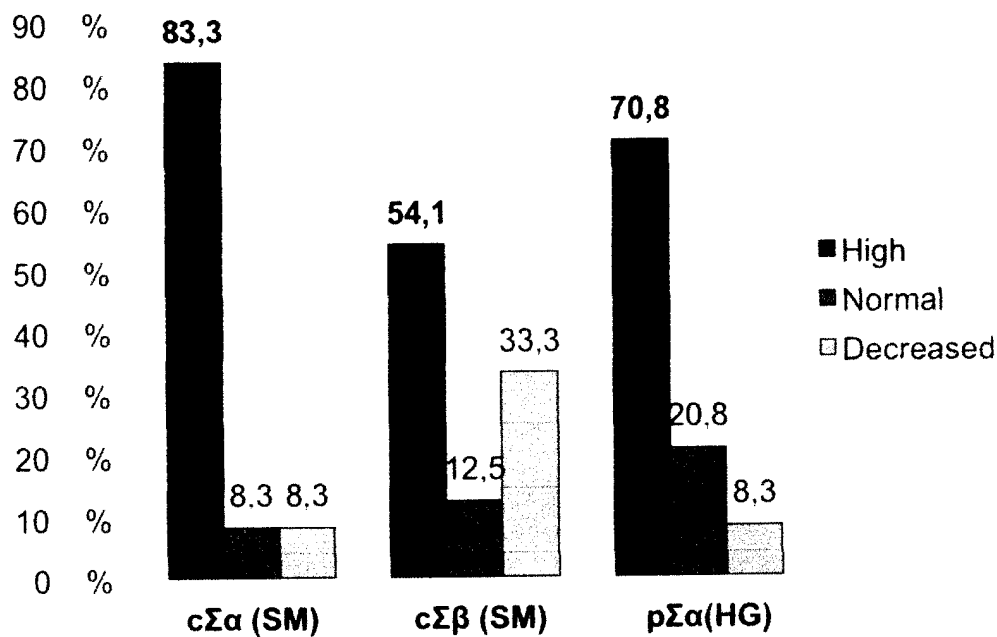


Fig. 1 : Réponses sympathiques : α centrale ($\alpha\Sigma c$), β centrale ($\beta\Sigma c$) et α périphérique ($\alpha\Sigma p$) lors des différents tests de stimulation chez nos patients avant traitement

ES : Test de l'écho de stress; HG: test de Hand-grip

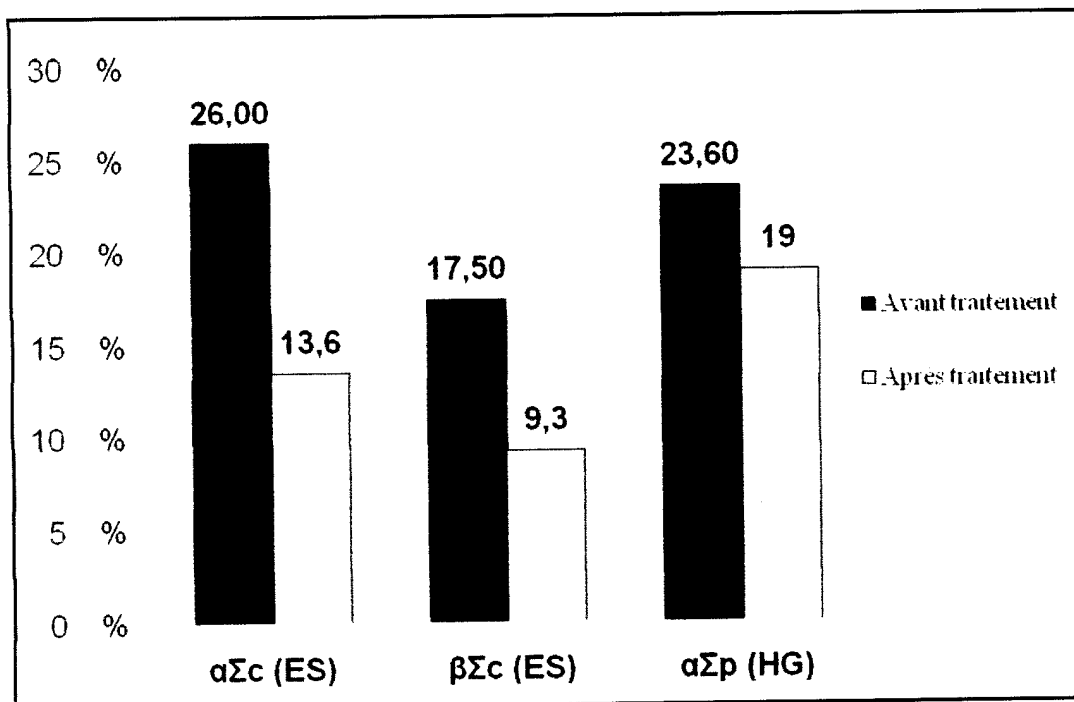


Fig. 2 : Comparaison des Réponses sympathiques (en%) : alpha sympathique centrale ($\alpha\Sigma c$), béta sympathique centrale ($\beta\Sigma c$) obtenues à l'écho de stress et alpha sympathique périphérique ($\alpha\Sigma p$) obtenue au HG avant et après traitement au phénobarbital