



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34631 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61P 25/00; A61P 25/24; A61K 31/00**
- (43) Date de publication : **02.11.2013**
-
- (21) N° Dépôt : **34762**
- (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) : **Elbakkali Mustapha ; Radjab Youssef ; Coghlan Harold Cecil ; Coghlan Lselie Cecil ; Benjelloun, Halima ; Hajoui, Fatimazahra ; Abouddrar, Souad**
- (74) Mandataire : **Zaoui Fatima**
-
- (54) Titre : **Application de la venlafaxine dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE LA MÉDECINE, ELLE DÉCRIT UNE NOUVELLE APPLICATION DE LA VENLAFAXINE DANS LE TRAITEMENT DES DYSRÉGULATIONS AUTONOMIQUES À TYPE DE DÉFICIENCE SYMPATHIQUE, PLUS PRÉCISÉMENT LA BRADYCARDIE DYSAUTONOMIQUE SYMPTOMATIQUE CONSÉCUTIVE SOIT À L'HYPERACTIVITÉ VAGALE IMPORTANTE, SOIT À DES DÉFICIENCES SYMPATHIQUE CENTRALE OU PÉRIPHÉRIQUE B. CETTE MOLÉCULE EST ÉGALEMENT INDIQUÉE EN PRÉSENCE D'UNE DÉFICIENCE SYMPATHIQUE CENTRALE ET/ OU PÉRIPHÉRIQUE A RESPONSABLE D'UNE HYPOTENSION ARTÉRIELLE. L'INVENTION PERMET DE FOURNIR UN NOUVEAU MOYEN PHARMACOLOGIQUE POUR LE TRAITEMENT DES DYSRÉGULATIONS AUTONOMIQUES À TYPE DE DÉFICIENCE SYMPATHIQUE, AVEC UN EFFET BÉNÉFIQUE DE LA VENLAFAXINE. LA NOUVELLE APPLICATION DU MÉDICAMENT A UNE ACTION AVEC UNE DOSE DE 37,5 À 70MG EN UNE PRISE PAR JOUR PAR VOIE ORALE, ET AINSI ACCROITRE L'ACTIVITÉ SYMPATHIQUE. LE DIAGNOSTIC DE LA DÉFICIENCE SYMPATHIQUE EST FAIT PAR LES TESTS DE STIMULATION SYMPATHIQUE. L'EFFET DE LA NOUVELLE APPLICATION EST POSITIF SUR LE SYMPATHIQUE CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE ALPHA ET OU / BÉTA PERMETTANT AINSI D'ÉLEVER LA PA (PRESSION ARTÉRIELLE) ET LA FC LORSQUE CES

DERNIÈRES SONT ANORMALEMENT BASSE OU LORSQUE LES TESTS DE STIMULATION SYMPATHIQUE DÉMONTRENT UNE FAIBLE RÉPONSE

Résumé de l'invention

La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application de la Venlafaxine dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique, plus précisément la bradycardie dysautonomique symptomatique consécutive soit à l'hyperactivité vagale importante, soit à des déficiences sympathique centrale ou périphérique β .

Cette molécule est également indiquée en présence d'une déficience sympathique centrale et/ ou périphérique α responsable d'une hypotension artérielle.

L'invention permet de fournir un nouveau moyen pharmacologique pour le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique, avec un effet bénéfique de la Venlafaxine. La nouvelle application du médicament a une action avec une dose de 37,5 à 70mg en une prise par jour par voie orale, et ainsi accroître l'activité sympathique. Le diagnostic de la déficience sympathique est fait par les tests de stimulation sympathique.

L'effet de la nouvelle application est positif sur le sympathique central et périphérique alpha et ou / béta permettant ainsi d'élever la PA (pression artérielle) et la FC lorsque ces dernières sont anormalement basse ou lorsque les tests de stimulation sympathique démontrent une faible réponse

34631
02 NOV 2013

La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application de la VENLAFAXINE (VLF) dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique et/ou d'hyperactivité vagale majeure, symptomatiques (lipothymie sévère allant jusqu' à la syncope).

ETAT DE L'ART

La VLF est un médicament appartenant à la famille des antidépresseurs déjà utilisé dans le traitement des dépressions [1, 2, 3, 4]. Notre invention concerne une nouvelle utilisation, celle relative à la dysrégulation autonome.

Le mécanisme reconnu est l'action antidépressive de la VLF. Celui ci semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central.

Les études précliniques ont montré que la VLF et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV), sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle est également un faible inhibiteur de la recapture de la dopamine. Par ailleurs, l'administration aiguë – à dose unique - et chronique de la VLF et son métabolite actif réduit la sensibilité bêta-adrénergique. Et en ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la VLF et l'ODV sont très similaires.

In vitro, la VLF n'a virtuellement aucune affinité pour les récepteurs cérébraux muscariniques, cholinergiques, histaminergiques H1 ou alpha1-adrénergiques du rat. L'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs peut être liée aux divers effets indésirables, tels que les effets anticholinergiques, sédatifs et cardio-vasculaires, observés avec d'autres antidépresseurs.

La VLF ne possède pas d'activité inhibitrice de la monoamine-oxydase (MAO). Les études in vitro ont révélé que la VLF n'a aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines. Ce médicament est généralement indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs, dans les troubles de l'anxiété sociale ou phobie sociale, dans les troubles panique à des posologies allant de 75 à 225 mg/j.

Dans ce travail la VLF sera utilisé pour les effets suivants :

*** Pression artérielle**

Des élévations de la pression artérielle (PA) dose-dépendantes ont été fréquemment rapportées avec la VLF : c'est le but de ce travail. Cette thérapeutique sera utilisée dans les hypotensions artérielles sévères symptomatiques, une fois le bilan d'étude du SNA réalisés.

La PA devra être contrôlée périodiquement, après instauration du traitement et après les augmentations de la posologie. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des élévations de PA, comme une insuffisance cardiaque.

*** Fréquence cardiaque**

Des augmentations de la fréquence cardiaque (FC) peuvent survenir, en particulier à des posologies élevées, d'où l'objet de cette étude. En effet cette thérapeutique sera

utilisée en vue d'une élévation de la FC lorsque cette dernière est basse, et surtout symptomatique.

La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des augmentations de la fréquence cardiaque.

METABOLISME de la VLF [Laurence (2006). *Goodman* 2007 Golden (20003) Thase ME, (2006).Harrison CL 2004)]

* Absorption

Au moins 92 % de VLF sont absorbés après administration de doses orales uniques de VLF à libération immédiate. La biodisponibilité absolue est de 40 % à 45 %.

La VLF est fortement métabolisée, essentiellement en son métabolite actif, l'ODV. Les demi-vies plasmatiques moyennes \pm écart Type de la VLF et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures et 11 ± 2 heures. Leurs concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours de traitement oral à doses répétées. Ils présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

* Distribution

Aux concentrations thérapeutiques, la VLF et l'ODV sont à peine liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27 % et 30 %). Le volume de distribution de la venlafaxine à l'état d'équilibre est de $4,4 \pm 1,6$ L/kg après administration par voie intraveineuse.

* Métabolisme

La VLF subit un important métabolisme hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la VLF est métabolisée par le CYP2D6 en son principal métabolite actif, l'ODV, et en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP3A4. Ces mêmes études indiquent que la VLF est un faible inhibiteur du CYP2D6 et qu'elle n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2C9, ni le CYP3A4.

* Elimination

Environ 87 % d'une dose de VLF sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5 %), d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %). Les clairances plasmatiques moyennes \pm écart Type à l'état d'équilibre de la VLF et de l'ODV sont respectivement de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg et $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, rénale et dialysés les demi-vies de la VLF et de l'ODV.

Des études menées sur la VLF chez des rats et des souris n'ont pas révélé de carcinogénicité ou de mutagénèse.

* Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la VLF

Lors de l'arrêt du traitement par la VLF, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage. Une mydriase peut survenir au cours d'un traitement par la VLF. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu (glaucome à angle

fermé).

*** Hyponatrémie**

Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) peuvent être observés avec la VLF. Cet effet a été signalé plus fréquemment chez des patients hypovolémiques ou déshydratés. Les sujets âgés, les patients sous diurétiques et les patients hypovolémiques peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'une hyponatrémie.

*** Saignements anormaux**

Comme avec d'autres médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la VLF doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, comme les patients sous anticoagulants et sous antiagrégants plaquettaires.

*** Cholestérolémie**

Dans des études contrôlées contre placebo, des augmentations cliniquement significatives du cholestérol dans le sang ont été relevées chez respectivement 5,3% des patients traités par VLF et 0,0% des patients traités par placebo depuis au moins 3 mois. Des mesures de la cholestérolémie doivent être envisagées lors d'un traitement au long cours.

*** Agressivité**

Une agressivité peut être observée chez un faible nombre de patients ayant reçu des antidépresseurs, dont la VLF. Ceci a été rapporté à l'instauration du traitement, lors de changements de posologie et à l'arrêt du traitement.

*** Akathisie/agitation psychomotrice**

L'utilisation de la VLF a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible, et par un besoin de bouger souvent. Celle-ci apparaît le plus souvent dès les premières semaines du traitement. Chez les patients présentant ces symptômes, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

*** Sécheresse buccale**

Une sécheresse buccale a été rapportée chez 10% des patients traités par VLF. Celle-ci peut augmenter le risque de caries dentaires et les patients doivent être informés de l'importance de l'hygiène dentaire.

Le système nerveux autonome (SNA)

L'action du VLF sur le système nerveux (SN) n'a jamais été décrite. Le SN comprend le système nerveux périphérique (SNP) et le système nerveux central (SNC). Le SNP est divisé en système nerveux somatique qui commande volontairement et principalement les muscles squelettiques et en système nerveux autonome (SNA) qui règle inconsciemment l'homéostasie et le fonctionnement des viscères, des glandes, et du muscle cardiaque. Le SNA comporte une branche sympathique et parasympathique.

- 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. En cas d'hyperthermie, on assiste à une

vasodilatation cutanée, une transpiration et une inhibition des mécanismes de production de chaleur.

- **Régulation vasomotrice** : Tonus vasomoteur permanent, la régulation est locale musculaire ou endothéliale, vasoconstriction orthosympathique.

Pathologie : le syndrome de Raynaud : les doigts deviennent blancs 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 parasymphatique ;

Pathologie : perte des possibilités d'adaptation du rythme cardiaque par atteinte nerveuse

- **Pression artérielle** : proportionnelle au débit cardiaque et à la résistance artérielles ; régulée par des barorécepteurs.

Pathologies : hypotension artérielle et syncope vaso-vagale

- **Régulation respiratoire** : mécanisme volontaire et automatique.

Pathologie: désorganisation du rythme respiratoire

- **Digestion** : déglutition (volontaire puis automatique IX et x), transit intestinal (le parasymphatique augmente la motricité et les sécrétions digestives, le sympathique les diminue) et défécation (réflexe parasymphatique et volontaire par le biais du muscle strié).

Pathologies : diarrhée ou constipation par atteinte du SNA

- **Miction** : le parasymphatique assure la contraction du muscle détrusor pour la miction ; alors que orthosymphatique assure sa relaxation lors du remplissage). Le sphincter lisse est sous la dépendance de l'orthosymphatique alors que le sphincter strié est sous la commande volontaire.

Pathologies : rétention d'urine, dysurie d'origine centrale

-**Sexualité** : l'érection est sous le contrôle du parasymphatique alors que l'éjaculation dépend de l'orthosymphatique.

Pathologies : certaines formes d'impuissance.

-**Régulation de la contraction pupillaire** : le sympathique favorise la mydriase et le parasymphatique, le myosis.

- **Trophicité de la peau, des phanères et des articulations** :

Pathologies : peau sèche , algodystrophie , arthropathie nerveuse.

- **Régulation autonome du Système cardiovasculaire** [Harris K.F 2004]

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 récepteurs 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 parasymphatique (ou vague) et le sympathique.

La présente invention décrit une nouvelle application du VLF dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique. Le traitement au long court atténue la déficience sympathique retrouvée lors des tests de stimulation du système sympathique. Le système nerveux autonome contrôle toutes les fonctions de

l'organisme non soumises aux commandes volontaires [Robertson 2000 Bakewell S. 1995, Levenson RW 1992]. 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 1992]. 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) [10 Low PA 1997].

La prise en charge de ces dysrégulations est basée sur des mesures non pharmacologiques et d'autres pharmacologiques [Généreau 2006] dont la VLF.

A ce jour il n a jamais été décrit l'utilisation de la VLF pour le traitement de l'hypotension artérielle sévère symptomatique consécutive à une déficience sympathique.

DESCRIPTION DE LA NOUVELLE APPLICATION

La présente invention décrit une nouvelle application de la VENLAFAXINE (VLF) dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique et/ou d'hyperactivité vagale majeure, symptomatiques (lipothymie sévère allant jusqu' à la syncope).

Patients et méthodes

étude clinique préliminaire:

Il s'agit de patients adressés par des médecins spécialistes : neurologues, gastro-entérologues, endocrinologues, cardiologues pour suspicion d'une dysautonomie.

Le groupe d'étude, chez qui les signes fonctionnels (SF) ont été relevés, a subit un premier test d'exploration du SNA.

I.1. Critères d'inclusion

A l'issue des tests de stimulation du SNA, les patients présentant une déficience sympathique centrale, périphérique ou mixte (HAS), vont recevoir un traitement par la VLF à une dose de 37,5 mg/Kg/j pendant 3 mois. Un consentement éclairé, écrit et verbal a été demandé aux patients.

I.2 Critères d'exclusion

Seront exclus de l'étude les patients soumis à d'autres thérapeutiques ainsi qu'en présence de 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 2^{ème} exploration du SNA après les 3 mois de traitement.

Le critère de jugement principal est la réponse sympathique.

L'emploi d'un autre traitement, placebo ou autre drogue n'est pas prévu dans cette étude préliminaire.

Le groupe étudié est son propre témoin : jugement de l'activité sympathique avant et après traitement à la VLF.

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 est 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 jours avant le début du test et de prise de médicament pouvant interférer avec le SNA : les β bloquants, β mimétiques, α_1 bloquant, α_2 mimétiques, anticholinergiques, antidépresseur tricyclique et les cholinomimétiques [Ewing DJ, 1974].

On procède ensuite aux différentes manœuvres entrecoupées de périodes de repos dont quatre principales proposées par [Ewing DJ 1974, Ewing DJ 1985] encore détaillées par Philip Low 1997:

a) Test de la Respiration profonde ou "Deep Breating" (DB) :

Consiste en la mesure continue de la FC au cours d'un cycle de six inspiration/expirations profondes, réalisées pendant une minute. La fréquence respiratoire a une influence sur l'espace RR. Ce test présente un intérêt majeur dans la détermination de la réponse vagale (RV).

Une arythmie sinusale d'origine respiratoire est physiologique, elle dépend de l'activité vagale : celle-ci diminue lors de la stimulation des récepteurs pulmonaires par l'étirement.

Au cours du test, on demande au patient qui doit être assis, détendu de réaliser une succession d'inspirations et d'expirations profondes de cinq secondes chacune, et ce pendant une minute. Pour lui signaler le début de l'inspiration, l'examineur soulève la main, et pour indiquer l'expiration, il la baisse. La variabilité de l'espace R-R est étudiée par enregistrement électrocardiographique (ECG) durant toute la durée du test à la vitesse de 25 mm/s. On étudie le rapport R-R en expiration sur R-R en inspiration (intervalles R-R minimum et maximum)

b)Test de Hand Grip ou contraction isométrique de l'avant bras

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 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 .

c) **Stress mental ou écho de stress :**

Généralement ce test est conduit comme suit :

On demande au patient de retrancher le chiffre 7 à partir de 200, jusqu' au chiffre 0. Il s'agit d'un calcul mental.

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 .

d) **Test orthostatique (TO)**

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) [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.

II.2 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont 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 $p \leq 0,05$ est considérée comme significative. L'analyse a été réalisée par le logiciel SPSS version 13.

Résultats préliminaires

La présente invention décrit l'effet de la VLF sur l'activité sympathique centrale et périphérique, action qui étudiée chez les patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome de type déficience sympathique (α), (β) centrales ou périphérique diagnostiquée à l'aide des tests de la réactivité cardiovasculaire. Après traitement à la VLF à la dose de 37,5 mg pendant au moins un mois : a permis d'observer une amélioration fonctionnelle spectaculaire : régression de tous les signes (malaise lipothymique, vertige, céphalée..).

Le résultat du deuxième test autonome a montré :

Une élévation de la FC de base de 51b/mn à 79b/mn

Une élévation de la PA de base de 110/54 à 119/63 mmHg

Une élévation de la réponse sympathique périphérique au hand grip de 13% à 17,5% .

La présente invention montre un effet bénéfique de la VLF sous forme pure ou avec des adjuvants dans le traitement des hypotensions artérielles sévères symptomatiques.

Les revendications

1. Utilisation de la Venlafaxine comme médicament utile dans la prévention et ou dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique,
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament utilisé a un l'effet sur le sympathique central et périphérique alpha et ou / béta,
3. Utilisation selon la revendication 1 et 2, caractérisé en ce que le médicament est utilisé pour le traitement précisément de la bradycardie dysautonomique symptomatique consécutive soit à l'hyperactivité vagale importante, soit à des déficiences sympathique centrale ou périphérique,
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est dosée de 37,5 à 70 mg,
5. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administré par voie orale
6. 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,
7. Utilisation selon les revendications 4,5 et 6 caractérisée en ce que l'action médicament est observée sous forme pure ou avec des adjuvants.