



## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34632 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/135; A61P 9/02**

(43) Date de publication :  
**02.11.2013**

---

(21) N° Dépôt :  
**34763**

(22) Date de Dépôt :  
**12.04.2012**

(71) Demandeur(s) :  
**UNIVERSITÉ MOHAMMED V SOUSSI, Angle avenue Allal El Fassi et Mfadel Cherkoui Al Irfane 8007. N.U RABAT (MA)**

(72) Inventeur(s) :  
**Coghlan Leslie Cecil ; Coghlan Harlod Cecil ; Benjelloun, Halima ; Hajoui, Fatimazahra ; Abouddrar, Souad ; Elbakkali Mustapha ; Radjab Youssef**

(74) Mandataire :  
**Zaoui Fatima**

---

(54) Titre : **Application de la maproptiline 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 MAPROPTILINE À LA DOSE DE 25 À 75MG PAR JOUR, DANS LE TRAITEMENT DES DYSRÉGULATIONS AUTONOMIQUES À TYPE DE DÉFICIENCE SYMPATHIQUE PLUS PRÉCISÉMENT DANS LES BRADYCARDIES DYSAUTONOMIQUES SYMPTOMATIQUES, CONSÉCUTIVE SOIT À UNE HYPERACTIVITÉ VAGALE SOIT À UNE DÉFICIENCE SYMPATHIQUE. AINSI L'EFFET ANTICHOLINERGIQUE DE LA MOLÉCULE PERMET D'ATTÉNUER LA RÉPONSE VAGALE EXAGÉRÉE AUX TESTS DE STIMULATION VAGALE. L'INVENTION PERMET DE FOURNIR UN NOUVEAU MOYEN PHARMACOLOGIQUE POUR LE TRAITEMENT DES DYSRÉGULATIONS AUTONOMIQUES À TYPE DE DÉFICIENCE SYMPATHIQUE, AVEC UN EFFET BÉNÉFIQUE CAR ELLE PERMET D'ÉLEVER LA FRÉQUENCE CARDIAQUE FC.

### **Résumé de l'invention**

La présente invention concerne la médecine. Elle décrit une nouvelle application de la Maproptiline à la dose de 25 à 75mg par jour, dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique plus précisément dans les bradycardies dysautonomiques symptomatiques, consécutive soit à une hyperactivité vagale soit à une déficience sympathique. Ainsi l'effet anticholinergique de la molécule permet d'atténuer la réponse vagale exagérée aux tests de stimulation vagale.

L'invention permet de fournir un nouveau moyen pharmacologique pour le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique, avec un effet bénéfique car elle permet d'élever la fréquence cardiaque FC.

34632  
02 NOV 2013

La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application de la MAPROTILINE (MPT) dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de bradycardie dysautonomique symptomatique (malaise lipothymique, vertige, céphalée..).

Il s'agit d'un médicament appartenant à la famille des antidépresseurs [1Delini-Stula A 1995. Schatzberg AF 2010. Fava M, 2008. Hirsch M, 2010]

La nouvelle utilisation de cette molécule est relative à l'élévation de la fréquence cardiaque (FC) consécutive à l'effet anticholinergique décrit déjà comme effet secondaire lors du traitement des dépressions. En effet cette nouvelle indication est proposée dans les dysrégulations autonomiques à type de bradycardie sévère symptomatique.

## **ETAT DE L'ART**

### **Classe(s) pharmacothérapeutique(s) :**

Antidépresseur imipraminique, inhibiteur non sélectif de recapture de la monoamine, de la noradrenaline, anticholinergique et histaminergique [[1Delini-Stula A 1995. Schatzberg AF 2010. Fava M, 2008. Hirsch M, 2010]

### **Propriétés pharmacodynamiques**

La MPT est un inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine, les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynoptique de la noradrénaline dont la transmission synaptique est facilitée. L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, effet recherché dans ce travail.

L'amélioration portant spécifiquement sur l'humeur est souvent retardée par rapport à l'amélioration symptomatique telle que le ralentissement idéomoteur, l'insomnie ou l'anxiété. Cette notion doit être prise en compte avant l'interruption d'un traitement pour raison d'inefficacité, ainsi que dans l'ajustement des doses efficaces [Delini-Stula A 1995. Schatzberg AF 2010. Fava M, 2008.].

**Propriétés pharmacocinétiques utilisation pour les indications habituelle :  
dépression****\*Absorption**

La biodisponibilité de la MPT est très variable d'un sujet à l'autre (de 45 à 95 % environ). En raison d'un effet de premier passage hépatique éventuellement important, la biodisponibilité de la MPT peut ainsi être réduite après administration par voie orale d'environ 50 % au maximum par rapport à l'administration parentérale [Fava M, 2008. Hirsch M, 2010].

**\*Distribution**

Le volume de distribution est élevé, en moyenne de 25 l/kg. La clairance totale plasmatique de la MPT, calculée après administration intraveineuse, est de 1,1 l/min. La MPT traverse la barrière hémato-encéphalique ainsi que le placenta et passe dans le lait maternel. Liaison aux protéines plasmatiques La liaison aux protéines est importante et proche de 90 % [[1Delini-Stula A 1995. Schatzberg AF 2010. Fava M, 2008. Hirsch M, 2010].

**\*Métabolisme**

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des antidépresseurs imipraminiques après captation (effet de premier passage) puis biotransformation intense, ce qui explique :

Le métabolisme hépatique de la MPT concerne plus de 95 % de la dose administrée. Le principal métabolite de la MPT est la desméthylmaprotiline, composé actif, à la suite d'une réaction catalysée principalement par le CYP2D6 et accessoirement par le CYP1A2. [ Fava M, 2008. Hirsch M, 2010].

**\*Elimination**

Seulement 2 % de la dose administrée de MPT s'élimine sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique de la MPT est d'environ 45 heures. Egalement, 1 % de la dose est éliminé sous forme de desméthylmaprotiline. La majorité des produits éliminés sont des glycuconjugués des métabolites primaires (75 %), les deux tiers étant éliminés par voie urinaire et environ un tiers par les fécès [Fava M, 2008. Hirsch M, 2010].

**\*Relation concentration-activité** Pour la MPT, la fourchette thérapeutique communément retenue se situe entre 180 et 400 ng/ml. En pratique courante, le dosage plasmatique de la MPT n'est pas nécessaire pour assurer le suivi thérapeutique [1Delini-Stula A 1995. Schatzberg AF 2010. Fava M, 2008. Hirsch M, 2010].

**\*Mise en garde lors du traitement anti dépresseur**

Des augmentations de la fréquence cardiaque (FC) peuvent survenir, en particulier à des posologies élevées.

**\*Agressivité lors du traitement de la dépression**

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

**\* Arrêt du traitement** La survenue de symptômes de sevrage est fréquente à l'arrêt du traitement, particulièrement si l'arrêt est brutal. Dans les essais cliniques, des événements indésirables étaient observés à l'arrêt du traitement [Delini-Stula A 1995. Schatzberg AF 2010. Fava M, 2008]

**- Convulsions**

Les antidépresseurs comme la MPT sont connus pour abaisser le seuil épileptogène - Affections cardiaques et vasculaires. La MPT doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'affections cardiovasculaires, notamment les patients avec une insuffisance cardiaque, une cardiomyopathie et chez les patients âgés en raison de ses effets tachycardisants et hypotenseurs. Il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial et de contrôler régulièrement la pression artérielle chez les patients âgés ou sensibles à l'hypotension orthostatique

**- Autres effets psychiatriques**

Dans le cas des troubles bipolaires, il pourra être nécessaire de réduire la posologie de ce médicament ou d'arrêter le traitement et d'administrer un antipsychotique.

**- Anesthésie**

Avant toute anesthésie générale ou locale, l'anesthésiste doit être informé que le patient est sous traitement par MPT.

**\* Précautions particulières d'emploi**

La MPT doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant : une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation, une constipation chronique (risque d'iléus paralytique), une éventuelle hypertrophie prostatique,
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits,
- dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage (Cf. rubrique "Propriétés pharmacocinétiques").

- **\*Effets indésirables cliniques retrouvés lors du traitement de la dépression**

[[Hirsch M, 2010.Bochkarev VK, 200]

- Troubles du système immunitaire, sanguin et lymphatique et vascularite
- troubles gastro-intestinaux et troubles hépatobiliaires
- troubles cardio-vasculaires cardiomyopathie trouble de conduction, palpitations  
dépression myocardique fibrillation ventriculaire, hypertension et hypotension  
artérielle orthostatique et insuffisance cardiaque, modification de  
l'électrocardiogramme
- Troubles hormonaux : modification hormone antidiurétique hyperglycémie,  
hypoglycémie hyperprolactinémie augmentation du volume mammaire et  
galactorrhée, gynécomastie et œdème périphérique et prise pondérale
- Troubles rénaux et génito-urinaires

**Contre indications** [Hirsch M, 2010.Bochkarev VK, 2004]

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la MPT ou à l'un des excipients.
- Risque connu de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Infarctus du myocarde récent.
- Association au sultopride
- Allergie

**Dosage**

La posologie initiale est de 75 mg/jour avec une fréquence de 1 à 3 /jour et la durée de traitement minimale est de 3 semaines, à adapter selon le rapport bénéfice/risque.

La posologie d'entretien est de 75 mg/jour à 150 mg/jour avec une fréquence de 1 à 3 /jour, la durée de traitement est à adapter selon le rapport bénéfice/risque.

La posologie maximale est de 150 mg/jour avec une fréquence de 1 à 3 /jour, la durée de traitement est à adapter selon rapport bénéfice/risque. L'adaptation nécessite d'augmenter progressivement la posologie et ne pas arrêter brutalement le traitement [[Hirsch M, 2010.Bochkarev VK, 2004].

**SYSTEME NERVEUX AUTONOME**

Le système nerveux autonome contrôle toutes les fonctions de l'organisme non soumises aux commandes volontaires [Robertson D. 2000, Bakewell S. 1995, Levenson RW 1992, Robert R. 1995, Low PA, 1997, Grubb BP, 1999]. Son

dérèglement, appelé dysautonomie, est une affection fréquente, souvent méconnue, très désagréable pour le patient et qui s'accompagne de manifestations fonctionnelles polymorphes. Les anomalies majeures rencontrées peuvent être une exagération ou une déficience des systèmes sympathique ( $\Sigma$ ) et/ou parasympathique (para  $\Sigma$ ) centraux ou Périphériques [Généreau T, 2006, american academy of neurology. 1996, Ewing DJ, 1974].

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).

Reputée 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) [Bannister R 1992]. La prise en charge de ces dysrégulations est basée sur des mesures non pharmacologiques et d'autres pharmacologiques dont la MPT [american academy of neurology 1996].

## **DESCRIPTION DE LA NOUVELLE UTILISATION**

La présente invention décrit une nouvelle application de la MPT dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique bêta.

La nouvelle utilisation de cette molécule est relative à l'élévation de la fréquence cardiaque (FC) consécutive à l'effet anticholinergique décrit déjà comme effet secondaire lors du traitement des dépressions. En effet cette nouvelle indication est proposée dans les dysrégulations autonomiques à type de bradycardie sévère symptomatique (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 subi 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 bêta centrale, périphérique ou mixte (HAS), ou une réponse vagale très

exagérée symptomatique, associée à une bradycardie au dessous de 60 b/mn vont recevoir un traitement par la MPT à une dose de 25 à 50 mg/j pendant 3 mois. Un consentement éclairé, écrit et verbal a été demandé aux patients.

Le patient est généralement indemne de toute pathologie

Son examen clinique étant tout à fait normal en dehors de la bradycardie.

Son bilan cardio vasculaire est normal, (ECG, échographie cardiaque, MAPA, bilan rythmologique du spécialiste).

### **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.....), les patients ayant une pathologie contre indiquant l'utilisation de ce produit, insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire, glaucome, anomalie utero prostatique....

### **I.3 Critères de jugement**

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

Le critère de jugement principal est la réponse vagale ainsi que l'élévation de la FC.

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 et vagale avant et après traitement à la MPT.

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.

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

**a) 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  $\Sigma$ . 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 [Bannister R 1992]. 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 ( $\Sigma$ ) 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  $\Sigma$ .

### 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  $\Sigma$  centrale  $\alpha$  et  $\beta$  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  $\Sigma$ .

### c) 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) selon Low 1997. 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 $\Sigma$ . Une hypotension orthostatique sans tachycardie compensatrice suffit d'emblée à définir une dysautonomie selon l'AAS [Ewing DJ 1985]

## **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**

### **Etude de la réponse autonome aux différents tests de stimulation avant et après traitement**

Cinq patients ont eu 2 explorations du SNA, la dysrégulation autonome présentée était à type d'hyperactivité vagale majeure associée à une bradycardie à l'état basal ( $FC < 60$  bat/min) et une réponse sympathique alpha et beta à peine conservée.

Après traitement à la MPT à la dose de 50 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 : en moyenne de 10 battements supplémentaires, une régression de l'hyperactivité vagale majeure : diminution en moyenne de 50% par rapport à la valeur de la moyenne initiale.

Le traitement par la MPT a permis également de noter une élévation des réponses sympathiques  $\beta$  lorsque déficiente.

La présente invention montre un effet bénéfique de la MPT sous forme pure ou avec des adjuvants.

### **Les revendications**

1. Utilisation de la Maproptiline comme médicament utile dans la prévention et ou le traitement des maladies des dysrégulations autonomiques à type de déficience sympathique,
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament utilisé entant que anti hypotenseur permet d'atténuer la déficience sympathique
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est dosée de 25 à 75 mg,
4. Utilisation selon les revendications 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administré par voie orale
5. Utilisation selon les revendications 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 médicament est observée avec une utilisation sous forme pure ou avec des adjuvants.