



(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 40668 A1

(51) Cl. internationale :
**A61K 31/27; A61P 9/06;
A61K 9/12; A61K 31/4425**

(43) Date de publication :
28.02.2019

(21) N° Dépôt :
40668

(22) Date de Dépôt :
28.06.2017

(71) Demandeur(s) :
**Université Mohammed V Rabat, Avenue des Nations Unies, Agdal, bp 8007 NU Rabat,
10000 (MA)**

(72) Inventeur(s) :
**Benjelloun Halima ; Aboudrar Saadia ; El Bakkali Mustapha ; El Minaoui
Mohamed ; Mouine Najat**

(74) Mandataire :
KARTIT ZAID

(54) Titre : **NOUVELLE APPLICATION DE LA PYRIDOSTIGMINE DANS LE TRAITEMENT
DE LA DÉFICIENCE VAGALE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application de la PRS dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale, plus précisément la tachycardie dysautonomique symptomatique consécutive à déficience vagale importante, La PRS est un médicament appartenant à la famille des anticholinestérasiques. Cette molécule est également indiquée en présence d'une déficience vagale retrouvée dans l'HTA. L'invention permet de fournir un nouveau moyen pharmacologique pour le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale, avec un effet bénéfique de la PRS. La nouvelle application du médicament a une action avec une dose de 60 à 120 mg en 2 prises par jour par voie orale, et ainsi accroître l'activité vagale. Le diagnostic de la déficience vagale est fait par les tests de stimulation vagale. L'effet de la nouvelle application est positif sur le vague permettant ainsi de diminuer la PA (pression artérielle) et la FC lorsque ces dernières sont anormalement hautes ou lorsque les tests de stimulation vagale démontrent une faible réponse.

Abrégé :

La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application de la PRS dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale, plus précisément la tachycardie dysautonomique symptomatique consécutive à déficience vagale importante, La PRS est un médicament appartenant à la famille des anticholinestérasiques. Cette molécule est également indiquée en présence d'une déficience vagale retrouvée dans l'HTA.

L'invention permet de fournir un nouveau moyen pharmacologique pour le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale, avec un effet bénéfique de la PRS.

La nouvelle application du médicament a une action avec une dose de 60 à 120 mg en 2 prises par jour par voie orale, et ainsi accroître l'activité vagale. Le diagnostic de la déficience vagale est fait par les tests de stimulation vagale

L'effet de la nouvelle application est positif sur le vague permettant ainsi de diminuer la PA (pression artérielle) et la FC lorsque ces dernières sont anormalement hautes ou lorsque les tests de stimulation vagale démontrent une faible réponse

**Titre : Nouvelle application de la pyridostigmine dans le traitement de la
déficience vagale**

Description :

La présente invention concerne la médecine, elle décrit une nouvelle application de la PYRIDOSTIGMINE (PRS) dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale majeure, symptomatiques. Cette pathologie correspond à un déséquilibre de la balance sympatho-vagale primordiale dans le maintien de l'homéostasie du corps humain.

L'âge avancé, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie ischémique, le diabète, ainsi qu'un certain nombre d'autres pathologies neurologiques gastro-intestinales...contribuent à l'inversion de cette balance sympatho-vagale en faveur d'un accroissement du système sympathique (HAS) et d'une décroissance du système vagale. L'HAS est reconnue comme facteur de risque cardio vasculaire (Benjelloun et al. 2009).

Nos multiples travaux ont démontré l'HAS et la déficience vagale chez le patient hypertendu et chez le patient diabétique, (Milouk FZ et al, 2014 ; El Bakkali M et al., 2011). Nous avons aussi démontré la déficience vagale dans l'insuffisance cardiaque (N.Mouine et al 2016).Les traitements actuels visent le blocage du SNS. La stimulation du système vague en vue d'améliorer la balance SB se fait de façon invasive. La méthode pharmacologique n'a pas encore été essayée.

L'objet de cette invention est d'utiliser la PRS pour accroître la réponse vagale chez le patient ayant une HAS et une déficience vagale en vue d'équilibrer la balance sympatho-vagale ceci pour diminuer le risque cardio vasculaire et améliorer le pronostic de ces patients chez qui l'HAS est dominante.

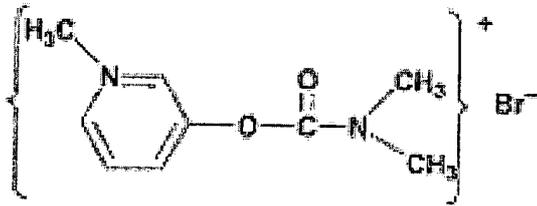
Etat de l'art

La PRS est un médicament appartenant à la famille des anticholinestérasiques dans le traitement des myasthénies. Notre invention concerne une nouvelle utilisation, celle relative à la dysrégulation autonome. Le mécanisme reconnu est l'action vagomimétique de la PRS

Pharmacologie pyridostigmine

Synthétisée pour la première fois en 1946 par R. Urban (Somani & Husain 2001), la pyridostigmine appartient à une classe des molécules appelées anticholinestérasiques. La molécule de pyridostigmine ou 3-(diméthylaminocarbonyloxy)-1méthylpyridinium appartient à la famille des carbamates composés porteurs d'une fonction N-(C=O)-O-

formule ci-dessous ; Elle est administrée sous forme de sel appelé bromure de pyridostigmine ou PRS. Elle possède en outre un ammonium quaternaire.



Structure de la molécule de bromure de 3-(diméthyla minocarbonyloxy)-1-méthylpyridinium ou PRS.

La PRS est un médicament appartenant à la famille des anticholinestérasiques. La présence d'un ammonium quaternaire rend la molécule polaire. Elle ne franchit donc pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ne peut donc pas agir au niveau du SNC (Birtley et al. 1966; Dunn et al. 1997). N'agissant par conséquent qu'au niveau périphérique, la PRS est un traitement de choix pour le traitement de la myasthénie acquise, maladie neuromusculaire auto-immune. Cette molécule (dont le nom de la spécialité est le Mestinon®) est utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement de cette maladie.

Ces mêmes propriétés ont permis de choisir la PRS comme traitement préventif en cas de risque d'intoxication aux neurotoxiques organophosphorés lors de conflits armés (Doctor et al. 2001). Depuis 1986, l'Armée Américaine a autorisé son utilisation en tant que traitement prophylactique lors de conflits.

La dose de 30 mg de PRS administrée toutes les huit heures (Somani & Husain 2001) est recommandée aux soldats afin de les protéger contre une éventuelle intoxication par les neurotoxiques organophosphorés.

Classe thérapeutique : Neurologie-psychiatrie

Aspect et forme : Comprimé rond rose saumon clair.

Indications Thérapeutiques

La pyridostigmine est utilisée dans la prise en charge de :

- constipations,
- traitement de l'atonie intestinale.
- intoxications par les organophosphorés,
- myasthénies.

Posologie

- **Myasthénie** : 4 à 8 comprimés par jour répartis en 3 ou 4 administrations. Une fois la dose optimale déterminée, l'effet du médicament se prolonge durant la nuit.

- **Atonie intestinale** : 2 comprimés par jour.

Mécanisme d'action

La pyridostigmine est un parasymphomimétique, inhibiteur des cholinestérases, qui prolonge et augmente les effets muscariniques et nicotiniqnes de l'acétylcholine.

Elle augmente l'intensité et le rythme des contractions des fibres musculaires lisses (action péristaltigène). Elle améliore (au cours de la myasthénie) la force des contractions des muscles striés (action antimyasthénique) en favorisant la transmission de l'influx nerveux.

Le délai d'action de la pyridostigmine est d'environ 2 heures et sa durée d'action de 3 à 4 heures.

Elle bloque l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine et y évite ainsi la fixation des neurotoxiques organophosphorés sur cette enzyme.

Contre-indications :

- Antécédent d'allergique à la pyridostigmine.
- Asthme.
- Maladie de Parkinson.
- Obstruction mécanique des voies digestives et urinaires.
- Allaitement : le passage dans le lait maternel n'est pas connu.
- L'association de la pyridostigmine avec d'autres anticholinestérasiqnes est à éviter sauf exception.

Précautions d'emploi

- A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque, de bronchite spasmodique.
- En cas d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire la posologie dans les cas sévères.
- Grossesse : Chez l'animal, les résultats des études ne sont pas concluants. Chez l'homme, on ne dispose pas d'étude épidémiologique. Cependant à ce jour, aucune

malformation particulière n'a été notée sur les séries des femmes traitées en cours de grossesse.

Interactions médicamenteuses

L'association de la pyridostigmine avec d'autres **anticholinestérasiques** est à éviter sauf exception.

En cas de surdosage

Symptomatologie : sueurs, nausées, vomissements, hypersalivation, bradycardie, réactions syncopales, myosis, crampes abdominales, fasciculations et soubresauts musculaires, diarrhée. Dans les cas particulièrement sévères, il peut se produire une importante fatigabilité musculaire qui, touchant les muscles respiratoires, peut déclencher une apnée et entraîner une anoxie cérébrale. Le diagnostic de crise cholinergique par surdosage en Mestinon nécessite l'arrêt immédiat de tout médicament anticholinestérasique et l'utilisation de sulfate d'atropine. En raison du diagnostic différentiel parfois difficile entre une crise myasthénique et un surdosage en prostigmine, en cas de doute, le malade doit être transféré en centre spécialisé.

Les effets indésirables

Effets muscariniques : crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, augmentation des sécrétions bronchiques et lacrymales, myosis.

Effets nicotiniques : crampes musculaires, fasciculations et soubresauts musculaires. Ces effets indésirables disparaissent en général en diminuant la posologie. Dans les cas les plus sévères, il est possible d'injecter par voie sous-cutanée ou intramusculaire du sulfate d'atropine.

Pharmacocinétique de la PRS

La pharmacocinétique de la PRS a été étudiée chez de nombreuses espèces de rongeurs (rat, souris, cochon d'inde) et également chez le chien, le singe et l'Homme. Différentes voies d'administration ont été étudiées : intra-musculaire, intra-veineuse, intra-péritonéale, sous-cutanée et orale (Zhao et al. 2006).

Chez l'Homme, la pharmacocinétique de la PRS a été étudiée chez des insuffisants rénaux (Cronnelly et al. 1980). Suite à une transplantation rénale, la cinétique d'élimination de la PRS (0,35 mg/kg par minipompe) est similaire à celle des volontaires sains (demi-vie d'élimination = 112 ± 12 min). Chez les patients présentant des atteintes rénales sévères, le temps d'élimination est plus long (demi-vie d'élimination = 379 ± 162 min). La pharmacocinétique et le mode d'action du

bromure de pyridostigmine ont été largement étudiés. Aucun effet secondaire au niveau du SNC n'a été relevé dans le traitement de la myasthénie grave, depuis le début de son utilisation en 1955. En effet, sa polarité empêcherait la PRS de pénétrer au niveau cérébral.

Les principales études menées ont évalué les paramètres liés à l'absorption de la molécule, sa distribution, son métabolisme et son excrétion grâce à l'utilisation de PRS marquée au ^{14}C au niveau du groupement méthyle de son ammonium quaternaire.

- Absorption de la PRS

Suite à une administration orale, la PRS n'est que faiblement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. En effet, la présence de son ammonium quaternaire polarise la PRS et rend difficile son passage à travers les membranes biologiques. En raison de cette faible absorption intestinale, chez l'Homme, la dose nécessaire lors d'une administration orale doit être 30 fois supérieure à la dose d'une administration intraveineuse pour produire le même effet (Sorensen et al. 1984).

Distribution

La PRS est largement distribuée dans l'organisme et présente ainsi de nombreux sites d'action (Aquilonius & Hartvig 1986; Marino et al. 1998).

Après administration intra-musculaire (Birtley et al. 1966) ou orale (McEvoy 1991) de PRS radiomarquée chez le Rat, la radioactivité est détectée au niveau de nombreux tissus tels que le cœur, les muscles squelettiques, les poumons, la peau et la rate. Par contre, aucune radioactivité n'est observée au niveau du cerveau, du thymus et des corps gras.

L'analyse de l'activité AChE cérébrale montre que la PRS n'est pas détectable au niveau du cerveau que ce soit suite à son administration intramusculaire (Birtley et al. 1966), sous-cutanée (Lallement 1998), orale (Sinton et al. 2000) ou intra-péritonéale (Chaney et al. 2000; Grauer et al. 2000). Par contre, certaines études montrent que la PRS peut traverser le placenta (Roberts et al. 1970; Cook et al. 1992; Madsen et al. 2003).

- Accumulation de la PRS dans les tissus

Chez des Rats ayant reçu de la PRS marquée par voie sous-cutanée deux fois par jour pendant 16 jours, 76% de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée ou de métabolites et 7% dans les matières fécales.

Ceci montre l'accumulation de la PRS et/ou de ses métabolites dans les tissus (Somani & Anderson 1977). Afin d'identifier ces sites de stockage, une étude complémentaire a été conduite. Les rats ont été sacrifiés à différents temps et plusieurs tissus analysés (poumon, muscle, cœur, foie, rein). Le principal site de stockage de la PRS identifié est le tissu cartilagineux puisque sa concentration en PRS augmente après administration répétée de la PRS (Somani 1983). Les auteurs soulignent la difficulté d'extraire et d'analyser la PRS à partir d'échantillons biologiques. En effet ce composé, stable en milieu acide à 25°C et 70°C pendant 3 heures, est rapidement dégradé dans un milieu aqueux présentant un pH élevé (> 8,5) (Aquilonius & Hartvig 1986; Zhao et al. 2006).

- Métabolisme de la PRS

Chez l'Homme, le métabolisme de la PRS a principalement été étudié chez des patients myasthéniques (Kornfeld et al. 1970; Somani et al. 1972). Le foie semble être le principal site du métabolisme de la PRS.

La PRS est essentiellement hydrolysée dans le foie (Somani 1997; Abu-Qare & Abou-Donia 2008) en son principal métabolite : le 3-hydroxy-N-méthyl-pyridinium (3HMP), formule ci-dessous). Ces composés sont éliminés dans les urines (Kornfeld et al. 1970; Somani et al. 1972; Somani 1983).

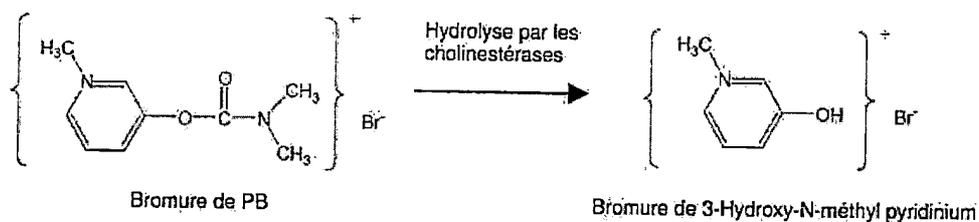


Schéma de l'hydrolyse du bromure de PB formant son principal métabolite : le 3 hydroxy-N-méthyl-pyridinium bromide ou 3-HMP.

- Excrétion

Chez l'Homme ou chez le Rat, différentes études ont montré que les reins participent à l'excrétion de la majorité de la PRS et de son métabolite principal, le 3HMP (Kornfeld et al. 1970; Somani 1983; Aquilonius & Hartvig 1986; Madsen et al. 2003

Le système nerveux autonome (SNA)

L'action du PRS 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 parasympathique ;

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 parasympathique augmente la motricité et les sécrétions digestives, le sympathique les diminue) et la défécation (réflexe parasympathique et volontaire par le biais du muscle strié).

Pathologies : diarrhée ou constipation par atteinte du SNA

- **Miction** : le parasympathique assure la contraction du muscle détrusor pour la miction ; alors que orthosympathique assure sa relaxation lors du remplissage). Le

sphincter lisse est sous la dépendance de l'orthosympathique 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 parasympathique alors que l'éjaculation dépend de l'orthosympathique.

Pathologies : certaines formes dysfonction érectile.

-**Régulation de la contraction pupillaire** : le sympathique favorise la mydriase et le parasympathique favorise 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 du 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 PRS dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale. Le traitement au long court atténue la déficience vagale retrouvée lors des tests de stimulation du système vagal. 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'examen 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 PRS pour le traitement de la déficience vagale sévère symptomatique.

Description de la nouvelle application :

La présente invention décrit une nouvelle application de la PRS dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale majeure, symptomatiques

Patients et méthodes

Étude clinique préliminaire:

Il s'agit d'un groupe de patients adressés par des médecins spécialistes : neurologues, gastro-entérologues, endocrinologues et 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.

Critères d'inclusion

- l'issue des tests de stimulation du SNA, les patients présentant une déficience vagale vont recevoir un traitement par la PRS à une dose de 1 à 2 mg/Kg/j pendant 3 mois. Un consentement éclairé, écrit et verbal a été demandé aux patients.

- 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 PRS, l'allaitement, grossesse.....)

- Critères de jugement

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

Le critère de jugement principal est la réponse vagale

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 vagale avant et après traitement à la PRS

Méthodes :**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.

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 bloquants, 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:

-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 et 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 il la baisse pour lui indiquer l'expiration,. 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)

-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 sympathique, au-dessous de 10% on parle de déficience Σ .

- **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 sympathique, en dessous de 10% on parle de déficience Σ .

- **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 la 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 par Σ . Une hypotension orthostatique sans tachycardie compensatrice suffit d'emblée à définir une dysautonomie selon l'AAS.

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes \pm écarts types, les variables qualitatives sont exprimées 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 est réalisée par le logiciel SPSS version 13.

Résultats préliminaires

La présente invention décrit l'effet de la PRS sur l'activité vagale, action qui étudie chez les patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome de type déficience vagale diagnostiquée à l'aide des tests de la réactivité cardiovasculaire. Après traitement à la PRS à la dose de 60 mg pendant au moins un mois : a permis d'observer une amélioration fonctionnelle spectaculaire : régression de tous les signes relatifs à la déficience vagale

Le résultat du deuxième test autonome a montré :

- Une diminution de la FC de base de 80 b/mn à 70b/mn,
- Une diminution de la PA de base de 160/54 à 139/63 mmHg,
- Une diminution de la réponse sympathique périphérique au hand grip de 17% à 13,5%,

La présente invention montre un effet bénéfique de la PRS sous forme pure ou avec des adjuvants dans le traitement des déficiences vagues sévères symptomatiques.

Les revendications

1. Un produit appelé PYRIDOSTIGMINE (PRS) ,médicament appartenant à la famille des anticholinestérasiques, pour son utilisation comme médicament dans la prévention et ou dans le traitement des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale,le mécanisme reconnu est l'action vagomimétique de la PRS en substitution à la stimulation mécanique
2. Le produit selon la revendication1, caractérisée en ce que le médicament utilisé a un effet sur le vague.
3. Le produit selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le médicament est utilisé pour le traitement précisément de la tachycardie dysautonomique symptomatique consécutive à la déficience vagale importante,
4. Le produit selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est dosée de 60 mg, La dose de 30 mg de PRS administrée toutes les huit heures. 1 à 2mg/KG de poids
5. Le produit selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administré par voie orale ou injectable.
6. Le produit selon les revendications 4,5 et 6 caractérisée en ce que l'action médicament est observée sous forme pure ou avec des adjuvants.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
الملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 40668	Date de dépôt : 28/06/2017
Déposant : Université Mohammed V Rabat	
Intitulé de l'invention : NOUVELLE APPLICATION DE LA PYRIDOSTIGMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉFICIENCE VAGALE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R.TELLAA	Date d'établissement du rapport : 09/11/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 1-12 • <u>Revendications</u> 6 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB: A61K31/4425 ; A61K31/27 ; A61P9/06; A61P9/12		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, ORBIT		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	BR102014015781; FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS FAPEMIG [BR]; UNIV FED DE OURO PRETO [BR]; 10/02/2016.	1, 2, 5
A		3, 6
X	WOLFGANG SINGER et al; PYRIDOSTIGMINE TREATMENT TRIAL IN NEUROGENIC ORTHOSTATIC HYPOTENSION; 01/04/2006	1, 2, 5
A		3, 6
X	LATARO RM et al; INCREASE IN PARASYMPATHETIC TONE BY PYRIDOSTIGMINE PREVENTS VENTRICULAR DYSFUNCTION DURING THE ONSET OF HEART FAILURE; 15/08/2013	1, 2, 5
A		3, 6
*Catégories spéciales de documents cités :		

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 4 : Remarques de clarté

- a- La revendication d'utilisation médicale 1 ne répond pas aux exigences de clarté selon l'article 35 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13. En effet, il est recommandé de rédiger une revendication d'utilisation dans le domaine pharmaceutique de la manière suivante « composé X pour son utilisation dans le traitement de la maladie Y ». Par conséquent la revendication est interprétée comme « PYRIDOSTIGMINE pour son utilisation dans le traitement et la prévention des dysrégulations autonomiques à type de déficience vagale ».
- b- La formulation «le mécanisme reconnu est l'action vagomimétique de la PRS en substitution à la stimulation mécanique» dans la revendication 1 concernant l'utilisation médicale n'est pas acceptable. L'application thérapeutique est fonctionnellement définie par un mécanisme d'action qui ne permet pas une application pratique sous la forme définie pour le traitement réel d'un état pathologique (maladie).
- c- Les tests expérimentaux fournis dans la description (pages 10-12) démontrent deux effets de la PRS sur le SNA qui se traduisent par une diminution de la PA et de la FC. Néanmoins, une seule utilisation médicale est revendiquée dans la présente demande à savoir l'utilisation dans le traitement de la tachycardie, Il ressort clairement des tests fournis dans les pages (10-12) de la description que la caractéristique "utilisation dans le traitement de l'hypertension" est essentielle à la définition de l'invention ; cette caractéristique doit être incluse dans les revendications.
- d- Les termes comme "un produit appelé", "PRS", "médicament appartenant à la famille des anticholinestérasiques" dans la revendication 1 ou "précisément", "importante" de la revendication 3 doivent être supprimé.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 3, 6 Revendications 1, 2, 5	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 3, 6 Revendications 1, 2, 5	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-3, 5, 6 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 BR102014015781

D2 : PYRIDOSTIGMINE TREATMENT TRIAL IN NEUROGENIC ORTHOSTATIC HYPOTENSION

D3 : L'AUGMENTATION DU TONUS PARASYMPATHIQUE PAR LA PYRIDOSTIGMINE EMPECHE LA DYSFONCTION VENTRICULAIRE AU DEBUT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

D4 :

1. Nouveauté (N) :

Il est connu dans l'état de la technique (D1-D3) ainsi que les connaissances générales de l'homme de métier que la pyridostigmine est un médicament parasymphomimétique anticholinestérasiques, il est ainsi utilisé dans les dysrégulations du système nerveux autonome parasymphomimétique. La pyridostigmine peut être administrée par plusieurs voies (orales, intraveineuse..).

Par conséquent, l'objet des revendications 1, 2 et 5 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Les revendications 1, 2 et 5 ne sont pas nouvelle et par conséquent n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 3 de la présente demande, il a pour objet une composition pharmaceutique comprenant la pyridostigmine administrés par voie sous- cutanée et qui peut être utilisée pour le traitement des troubles cardiaques tels que les arythmies.

L'objet de la revendication 3 de la présente demande diffère de D1 en ce que pyridostigmine est utilisée pour le traitement de la tachycardie.

Le problème technique que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de la pyridostigmine pour le traitement de la tachycardie.

La solution proposée peut être considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

Même si le document D1 cite l'utilisation de la pyridostigmine pour le traitement des arythmies, son utilisation dans le traitement des tachycardies n'a pas été explicitement divulguée dans D1, la présente demande fournit des tests expérimentaux (pages 10-12) qui prouvent une diminution de la fréquence cardiaque.

Par conséquent, l'objet des revendications 3 et 6 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

l'objet de la revendication 4 concerne une méthode de traitement thérapeutique (**posologie**) qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.