(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 877 574**

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **04 11866**

(51) Int Cl[8] : **A 61 K 31/728** (2006.01), A 61 K 31/568, A 61 P 5/24, 13/02, 15/02

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 08.11.04.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 12.05.06 Bulletin 06/19.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *BENATTAR MARIE CLAUDE* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** BENATTAR MARIE CLAUDE.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** REGIMBEAU.

(54) UTILISATION D'ACIDE HYALURONIQUE, EVENTUELLEMENT EN ASSOCIATION AVEC AU MOINS UN ANDROGENE POUR LE TRAITEMENT DE TROUBLES SEXUELS OU URINAIRES FEMININS PAR AMPLIFICATION DU POINT G ET COMPOSITIONS.

(57) La présente invention concerne l'utilisation de l'acide hyaluronique pour amplifier le point G dans le traitement de troubles sexuels ou urinaires d'origine diverses chez la femme ainsi que des compositions comprenant de l'acide hyaluronique en association avec au moins un androgène pouvant également être utilisées à cette fin.

FR 2 877 574 - A1

La présente invention concerne l'utilisation de l'acide hyaluronique pour amplifier le point G dans le traitement de troubles sexuels ou urinaires d'origines diverses chez la femme ainsi que des compositions comprenant de l'acide hyaluronique en association avec au moins un androgène pouvant également être utilisé à cette fin.

La présente invention appartient au domaine de la gynécologie et plus particulièrement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires d'origine endocrinienne traumatique, suite à un ou plusieurs accouchements ou même dû au vieillissement, chez les femmes de tous âges, pouvant éventuellement entraîner des troubles psychologiques.

Ces dysfonctionnements peuvent être d'origines diverses :

- ils peuvent simplement être le résultat d'une méconnaissance de la femme de son anatomie ce qu'il l'empêche d'avoir des rapports sexuels satisfaisants ;
- après un ou plusieurs accouchement(s), beaucoup de femmes ressentent une différence de perception sexuelle et ce, malgré une rééducation périnéale par bio-feedback ;
- certains traumatismes pelviens accidentels ou toute intervention chirurgicale de la région pelvienne peuvent avoir un retentissement sur la circulation sanguine clitoridienne et vaginale et entraîner des troubles sexuels ;
- le vieillissement et les diverses modifications qu'il entraîne, telles que la baisse des hormones féminines et le relâchement tissulaire, peut également être à l'origine de tels dysfonctionnements.

Ces dysfonctionnements finissent par entraîner des problèmes psychologiques et générer une mauvaise image de soi, des relations conflictuelles avec le partenaire sexuel, des blocages divers voire de la

dépression ou de l'anxiété et les traitements anti-dépresseurs ne font qu'aggraver la situation car ils affectent eux-mêmes la libido.

Il existe donc un besoin pour un traitement des dysfonctionnements sexuels et urinaires féminins efficace, qui, en outre, ne présente pas les inconvénients de certains traitements de l'état de la technique.

Par exemple les traitements décrits dans la demande internationale WO 2004/004547 consistent soit en l'injection de composés non absorbables (aussi appelés implants) tels que la silicone, l'e-PTFE, le gel de polyacrylanique, l'hydroxyapatite de calcium, le polyméthylméthacrylate, les billes de sillice, l'acier chirurgical, l'inox, verre, des céramiques ou des plastiques, soit en l'injection de composés absorbables comme le collagène. Les injections de composés non absorbables entraînent des complications , dans des proportions beaucoup plus importantes qu'avec les injections de composés absorbables, d'autant plus que ces réactions persistent puisque l'implant est permanent : rougeurs persistantes, visibilité et irrégularités aux sites d'implantation. Ces effets indésirables sont le plus souvent imputables à une mauvaise technique d'injection. Cependant, même avec une bonne technique d'injection, des granulomes de type à corps étranger surviennent chez 0,1% des personnes, de 6 mois à 2 ans après l'implantation, ce qui peut nécessiter une chirurgie excisionnelle laissant éventuellement des séquelles permanentes.

Les injections de collagène quant à elles posent des problèmes d'hypersensibilité locales ou systémiques, des réactions immunologiques ou inflammatoire dans 0,42% des cas, ce qui nécessite un test intradermique préalable. De plus, le collagène est souvent extrait à partir de bovins, ou d'autres mammifères, ce qui présente un risque de transmission de maladies (par exemple l'ESB).

La présente invention propose un traitement des susdits dysfonctionnements ne présentant pas les inconvénients des techniques connues par l'amplification du tissu prostatique féminin appelé « point G » (pour Grafenberg), petite surface de tissu spécifique situé dans la paroi

vaginale antérieure. Cette amplification est réalisée par l'injection dans ce tissu d'acide hyaluronique seul ou en association avec au moins un androgène. Ces composés sont absorbables et ne présentent donc pas les inconvénients des implants non absorbables. De plus leur origine (génie génétique ou naturelle) évite leur allergénicité et donc les problèmes liés à l'utilisation du collagène.

Dans la présente demande, il est question d'« amplification » du tissu prostatique féminin ou « amplification » du point G. Par ces expressions, on entend le « regonflement » de cette zone par injection locale d'un produit approprié afin de la redensifier et de lui redonner une structure tonique tout en préservant, voire en favorisant, sa fonctionnalité de tissu érectile.

En fait, ce « point G » n'est pas un point mais une petite surface de tissu, rugueuse et plissée, située dans la profondeur de la paroi vaginale antérieure, à deux centimètres environ de son orifice. Sa superficie varie, comme pour tout organe anatomique, d'un individu à l'autre. Il en est de même pour sa situation par rapport à l'urètre périnéal : méatique, sous-urétral, péri-urétral, ou plus profondément situé près de l'embouchure de l'urètre à la vessie. Ce tissu est aisément localisable chez environ 80% des femmes tandis qu'environ 16% des femmes ont un tissu rudimentaire à ce niveau.

Ce tissu est appelé « tissu prostatique féminin », car il a la même origine que la prostate masculine. En effet, un embryon âgé de quelques jours, fille ou garçon, possède le même appareillage génital indifférencié. C'est seulement à 7 ou 8 semaines du développement fœtal, grâce au chromosome Y, que la testostérone du fœtus garçon permet la différenciation des organes masculins. Ceci explique que la femme possède des résidus prostatiques rudimentaires. Ainsi, le marqueur du tissu prostatique féminin est l'antigène spécifique à la prostate masculine (PSA).

Cependant, ces deux tissus sont différents : la prostate masculine est un corps tissulaire unique, compacte, qui enserre l'urètre masculin et le tissu prostatique féminin est un tissu lâche, spongieux, en larges mailles.

De plus, le tissu prostatique féminin, constitué de cellules glandulaires para-urétrales, est un tissu érectile qui joue un rôle important dans le plaisir féminin. Les cellules para-urétrales qui le composent s'abouchent à des petits canaux excrétoires qui s'ouvrent de part et d'autre du trajet urétral et possèdent une activité exocrine qui permet la fabrication d'un fluide, également appelé éjaculat féminin, qui s'écoule vers l'extérieur par lesdits canaux. Ce tissu, au sein du tissu conjonctif vaginal, n'en est donc pas vraiment séparé du tissu conjonctif environnant, bénéficiant ainsi de sa riche vascularisation et de sa lymphe ainsi que de son équipement fibreux et collagénique. Ainsi, l'ensemble des glandes para-urétrales, le tissu conjonctif environnant vaginal et urétral forment-ils une même unité tissulaire et sensorielle.

Le point G n'est donc pas un mythe ; il a un rôle certain dans l'orgasme dit « vaginal », différent de l'orgasme dit « clitoridien ».

En effet, les enregistrements des tensions musculaires pubo-coccygiennes et utérines au cours d'orgasme simple ou d'orgasmes consécutifs montrent qu'il existe bien deux types d'orgasmes, « clitoridien » et « vaginal » ou « prostatique » dont la médiation dépend des fibres nerveuses et de réflexes différents. Le tissu prostatique féminin ou point G est une zone sensitive à part entière avec une fonction érectile capable de provoquer un orgasme et une fonction exocrine avec émission d'un fluide. Seule son excitation par pressions et caresses répétées réveille sa sensitivité, le fait grossir et réagir, et atteste de sa réalité.

La fonction des glandes para urétrales ou tissu érectile est dépendante du tissu vaginal qui se distend sous l'effet de la dilatation artérielle provoquée par l'excitation sexuelle. Cette dilatation sous le contrôle du système para sympathique et cholinergique entraîne le gonflement tissulaire prostatique initiant par là même la cascade

d'évènements physiologiques au niveau du tissu vaginal conduisant à l'orgasme dit « vaginal ».

Par ailleurs, les cellules constituant le tissu prostatique féminin ou point G évoluent en fonction des sécrétions hormonales androgéniques féminines, ovariennes et surrénaliennes de la naissance à la sénescence. Les sécrétions androgéniques féminines diminuent de moitié à la ménopause. Ces cellules sont également dépendantes du tissu conjonctif et collagénique vaginal environnant, lui-même dépendant des sécrétions oestrogéniques, variables au cours des cycles et des périodes génitales, et qui s'amenuisent dès 35 ans, pour s'éteindre à la ménopause. Ce tissu conjonctif varie aussi en fonction de la consommation de tabac, du poids, et de la nutrition.

Ces modifications hormonales dans le temps entraînent par conséquent une atrophie du tissu érectile et une désaffection du tissu conjonctif et élastique environnant. Ce tissu devient plus long à répondre à l'excitation sexuelle expliquant les baisses de désir et du plaisir féminins.

La présente invention propose de remédier aux troubles générés chez les femmes suite aux modifications subies par leur tissu vaginal, en injectant dans le tissu prostatique féminin ou « point G » de l'acide hyaluronique, connu par ailleurs comme étant bien toléré par l'organisme humain, car biodégradable et biocompatible, sans réactions telles que des brûlures, des démangeaisons ou des œdèmes, éventuellement en association avec un androgène, afin de regonfler cette zone qui recouvrera alors la sensibilité souhaitée en réponse à l'excitation sexuelle. Il est à noter que la présente invention concerne également les cas où une femme jeune, indépendamment de tout traumatisme, souhaite simplement avoir une meilleure perception de son corps lors des rapports sexuels.

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation de l'acide hyaluronique pour la préparation d'un médicament destiné à être injecté dans le tissu prostatique féminin pour le traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins.

Par « acide hyaluronique », on entend un polyoside de haut poids moléculaire, formé de l'association en proportions équivalentes de molécules d'acide glucuronique et de N-acétylglucosamine. L'acide hyaluronique appartient au groupe des glycosaminoglycanes qui forment de grandes chaînes non branchées de polysaccharides. Grâce à sa très grande capacité de rétention d'eau, il forme, même à faibles concentrations, des gels très volumineux et viscoélastiques. Il se trouve naturellement dans tous les types de tissu conjonctif (peau, cartilages) riches en eau, et en grande quantité dans le tissu fœtal. L'acide hyaluronique possède des qualités cicatrisantes, réhydratantes, anti-vieillissement et lubrifiante, et il est déjà connu d'utilisation par injection chez l'homme, notamment en chirurgie ophtalmique et dentaire.

Par « dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins » on entend un relâchement et/ou une atrophie du tissu prostatique féminin ou « point G », un relâchement du tissu conjonctif de soutènement uro-génital et collagénique vaginal environnant le tissu prostatique féminin, une diminution de la lubrification vaginale, un étirement, une déchirure et/ou un relâchement des muscles releveurs de l'anus et/ou des muscles pubo-coccygiens, un étirement des muscles bulbo-spongieux et urétro-vaginaux, une altération nerveuse du périnée uro-génitale, et/ou une distension de l'urètre périnéal, notamment.

Comme déjà indiqué, ces dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins peuvent apparaître tout au long de la vie de la femme, suite à une grossesse, un accouchement, une intervention chirurgicale pelvienne, ou tout simplement avec l'âge.

En effet, les cellules qui composent le point G sont hormono-dépendantes et évoluent en fonction des secrétions hormonales androgéniques féminines, ovariennes et surrénaliennes de la naissance à la ménopause. Donc, avec l'âge, on observe une diminution de la réceptivité et de l'activité de ces cellules qui sont sensibles à ces hormones : le tissu se dessèche, ce qui entraîne le relâchement et/ou l'atrophie du tissu prostatique

féminin, et sa fonction exocrine s'étanche, ce qui provoque une diminution de la lubrification vaginale. Les fibres musculaires lisses environnantes diminuent de 50% entre l'adolescence et la maturité ce qui explique le relâchement du tissu conjonctif de soutènement uro-génital et collagénique vaginal environnant et la distension de l'urètre périnéal.

Ces cellules sont également dépendantes du tissu conjonctif et collagénique vaginal environnant, lui-même dépendant des secrétions oestrogéniques, variables au cours des cycles menstruels, et des différentes périodes hormonales (puberté, grossesse...) et qui s'amenuisent dès 35 ans, pour s'éteindre à la ménopause. Cette diminution des secrétions oestrogéniques s'accompagne d'un assèchement de la muqueuse vaginale, d'une diminution de la vascularisation, de l'hydratation et de l'épaisseur du tissu conjonctif. Les cellules glandulaires para-urétrales, moins nourries, fonctionnent au ralenti et finissent par s'atrophier.

Avec les modifications d'élasticité, et de tonicité du tissu conjonctif et collagénique vaginal environnant s'ajoutent le relâchement du plancher conjonctif de soutènement uro-génital et cela par vieillissement des fibres collagéniques, élastiques.

De plus, les étirements, les déchirures et le relâchement inévitable des muscles releveurs de l'anus et des muscles pubo-coccygiens au cours de la vie féminine modifient les rapports anatomiques de cette région fonctionnelle avec une apparition de béance vulvaire et/ou de béance urétrale expliquant les baisses de sensations sexuelles et les troubles mictionnels associés (impatience urinaire, fuite urinaire à l'effort).

Il existe d'autres risques de modifications du point G et du tissu conjonctif environnant entraînant ces dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins comme le type de collagène pelvien, les mauvaises habitudes nutritionnelles, l'obésité, le tabac ou encore la consommation d'alcool.

Lorsqu'au moins un de ces dysfonctionnements sexuels féminins apparaît, ce tissu devient plus long à répondre à l'excitation sexuelle

expliquant entre autre la diminution du plaisir ressenti par la patiente lors de l'acte sexuel, une diminution de la fréquence des actes sexuels, des actes sexuels douloureux, des difficultés à atteindre l'orgasme, et/ou une diminution des sensations génitales.

On peut ajouter à la liste ci-dessus des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins, les troubles sexuels de la femme jeune, tels que les baisses du désir ou du plaisir sexuel qui peuvent également être pris en charge par l'amplification du point G telle que décrite dans la présente invention, encadrée par des conseils comportementaux appropriés et prodigués par un gynécologue bien formé.

Les douleurs à la pénétration liées à un phénomène d'inflammation, de sécheresse vaginale ou à une infection, peuvent donner lieu à une thérapeutique complète, associant l'amplification du point G à un traitement médical associé, voire à un traitement psychologique si nécessaire.

De nombreuses femmes sont sensibles à la prise de contraception orale et se plaignent de sécheresse vaginale et de baisse de libido. Bien que certains de ces troubles puissent trouver une origine aussi bien organique, par exemple hormonale, que psychologique, l'amplification du point G proposée par la présente invention est une solution non négligeable.

Les troubles sexuels au moment de la ménopause naturelle ou chirurgicale sont également fréquents et sont également visés par la présente invention. La diminution puis l'absence d'hormones féminines entraîne une sécheresse des parois vaginales et des organes génitaux externes pouvant rendre la pénétration douloureuse voire impossible. Beaucoup de femmes se plaignent alors de brûlures, aggravées à la miction. Les troubles urinaires peuvent alors être fréquents : envie impérieuse d'uriner, fuite urinaire à l'effort.

D'autre part, avec la baisse du niveau hormonal, une majorité de femmes constate un changement à divers degrés de leur fonction sexuelle : baisse du désir, rapports sexuels moins fréquents, diminution de réceptivité à

l'excitation sexuelle, difficultés orgasmiques. Jusqu'à il y a peu de temps, les traitements substitutifs à base d'oestrogènes étaient couramment proposés afin de restaurer l'hydratation, la lubrification vulvo vaginale et la sensibilité des organes sexuels. Ils sont très critiqués actuellement notamment depuis que l'AFSSAPS (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a rendu publique le 03 décembre 2003 un rapport concernant ces traitements hormonaux substitutifs, soulignant l'augmentation importante des risques de cancer du sein et des maladies cardio-vasculaires.

De plus, dans le cas de descentes d'organes, de nombreuses techniques chirurgicales ont été mises au point mais elles ne peuvent en aucun cas corriger les relâchements du plancher périnéal cutané et de son contenu (organes sexuels érectiles) baignant essentiellement dans un tissu conjonctif. Il en est de même pour la musculature de cette région qui peut se relâcher pour de multiples raisons. La rééducation par bio-feedback a montré son efficacité et son utilité mais elle reste souvent insuffisante. Là encore, la présente invention se propose de remédier auxdits relâchements.

Comme indiqué ci-dessus, la présente invention se propose donc d'injecter de l'acide hyaluronique dans le tissu prostatique féminin ou point G, pour le traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins. L'invention se propose également d'associer à l'acide hyaluronique au moins un androgène pour ledit traitement. La présente invention a également pour objet des compositions comprenant de l'acide hyaluronique en association avec au moins un androgène.

Par « composition », on entend le mélange de l'acide hyaluronique et du ou des androgène(s), dans la même forme galénique ou au moins deux formes galéniques comprenant pour l'une l'acide hyaluronique et pour l'autre le(s) androgènes. Ainsi l'acide hyaluronique et le(s) androgène(s) peuvent être appliqués de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps. De plus le(s) androgène(s) peut (peuvent) être soit administré(s) par injection intradermique, soit par application topique.

L'injection de l'acide hyaluronique ou d'une composition selon la présente invention dans le tissu prostatique féminin permet de retendre, réhydrater et regonfler les tissus de la région périnéale et au niveau de la zone appelée point G, stimulant le métabolisme des glandes para-urétrales et leurs sécrétions et donc facilitant la lubrification de la zone vulvaire génitale. La paroi vaginale antérieure se trouve ainsi plus tonique, de sorte que la femme et son partenaire ressentent la pénétration de manière plus intense et la stimulation du point G s'en trouve facilitée, augmentant ainsi leur plaisir conjoint. L'environnement de l'urètre périnéal est également regonflé, faisant ainsi disparaître les troubles liés à la distension, comme par exemple l'impétuosité urinaire.

Par « androgène(s) », on entend un/des androgène(s) produit(s) chez la femme durant la vie reproductive par les ovaires, les surrénales et par conversion périphérique. Plus particulièrement, le au moins androgène de la composition selon la présente invention est choisi dans le groupe comprenant l'androstanolone, (également appelée dihydrotestostérone), la delta 4 androstène-dione, la déhydroépiandrostérone (D.H.E.A), le sulfate de D.H.E.A. et la testostérone, avec une préférence pour l'androstanolone.

Selon un mode de réalisation particulier de la présente invention, le rapport en poids acide hyaluronique : androgène(s) dans la composition est compris entre 10 :1 et 30 :1, de préférence entre 15 :1 et 25 :1, et plus préférentiellement encore environ 20 :1.

Plus particulièrement, la composition de la présente invention comprend de 45 à 75 mg de préférence de 50 à 70 mg d'acide hyaluronique et de 1 à 5 mg de préférence de 2 à 4 mg d'androgène(s).

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, la composition se présente sous la forme d'une solution isotonique.

Plus particulièrement, la solution isotonique est une solution de chlorure de sodium ayant une concentration de 0,9 mg/ml.

Selon un mode de réalisation avantageux, la composition de la présente invention comprend, environ 60 mg d'acide hyaluronique, et

environ 3mg d'androgène(s) dans 3 ml d'une solution isotonique de chlorure de sodium ayant une concentration de 0,9 mg/ml.

Plus particulièrement, la composition selon la présente invention se présente sous une forme injectable.

La préparation des compositions de l'invention est tout à fait à la portée de l'homme du métier. Il peut par exemple utiliser de l'acide hyaluronique à une concentration de 20mg/ml, tel que commercialisé sous la marque Restylane® par le laboratoire Q-Med AB, Suède, déjà conditionné en seringue à usage unique de 1 ml, ou sous la marque Juvederm® 30HV par le laboratoire Leaderm, France, conditionné en ampoules à usage unique de 0.8 ml, et faire suivre cette injection d'une application topique sur le tissu prostatique féminin d'un ou plusieurs androgènes. A titre d'exemple, un gel d'androstanolone est commercialisé sous la marque Andractim® 2,5%, par le laboratoire Besins International France en tube de 80g.

L'homme du métier peut également mélanger l'acide hyaluronique un ou plusieurs androgène(s) dans une seringue juste avant l'injection.

De manière préférée, la composition de l'invention, comprenant l'acide hyaluronique et un ou des androgène(s), est contenue dans une seringue à usage unique de 3 ml, prête à l'emploi.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon la présente invention comme médicament.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon la présente invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins, parmi lesquels on peut citer le relâchement et/ou l'atrophie du tissu prostatique féminin, le relâchement du tissu conjonctif de soutènement uro-génital et/ou collagénique vaginal environnant le tissu prostatique féminin, la diminution de la lubrification vaginale, et/ou la distension de l'urètre périnéal.

Plus particulièrement, la composition selon la présente invention est administrée par injection intradermique dans le tissu prostatique féminin.

L'injection de la composition selon l'invention apporte au cœur du tissu prostatique féminin érectile un gel d'acide hyaluronique, assimilable à du tissu conjonctif, qui assure l'hydratation, les échanges métaboliques, l'oxygénation et la nutrition nécessaire à la fabrication des fibres élastiques environnantes et au moins un androgène qui va maintenir l'activité cellulaire prostatique, sa trophicité et sa fonction exocrine. Le tissu prostatique féminin étant très réceptif à chacun de ces deux composés sur une période s'étalant de 12 à 18 mois, une administration en alternance ou simultanée permet d'obtenir des résultats équivalents. En effet, le but de l'invention est que le tissu prostatique féminin bénéficie de l'association des effets de ces deux composés, chacun ayant une efficacité in situ de plusieurs mois. L'optimisation de la présente invention est d'effectuer une seule injection comprenant l'acide hyaluronique et le(s) androgène(s), pour une efficacité s'étalant sur 12 à 18 mois. Néanmoins, on peut raisonnablement escompter que si quelques jours voire quelques semaines séparent l'administration de chacun de ces deux composés, le résultat sera le même étant donnée la période pendant laquelle ces composés sont efficaces. De plus, on peut envisager par exemple une nouvelle administration d'androgène(s) entre deux injections d'acide hyaluronique seul ou en association avec le(s) androgène(s), si le gynécologue le juge nécessaire, en fonction de la patiente et du diagnostic.

Ainsi, plus particulièrement, l'acide hyaluronique est administré par injection intradermique dans le tissu prostatique féminin et le(s) androgène(s) est (sont) appliqué(s) localement sur le tissu prostatique féminin, ces composés étant administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement des troubles sexuels et/ou urinaires chez la femme comprenant l'injection d'acide hyaluronique seul ou en association avec un ou plusieurs androgène(s) dans le tissu prostatique féminin. Comme indiqué précédemment le ou les androgène(s) peuvent être administré(s) séparément

ou de façon étalée dans le temps par l'injection intradermique dans ou en application topique sur le tissu prostatique féminin.

En outre, l'acide hyaluronique ou la composition selon la présente invention peut être utilisé(e) en association avec d'autres traitement comme par exemple la sexotherapie, la psychothérapie, la gymnastique périnéale mais également des traitements médicaux, comme par exemple le sildenafil citrate (VIAGRA®) qui a montré une action relaxante sur les muscles vaginaux et une meilleure vascularisation de cette région. Ainsi, lorsque les expérimentations auront validé son innocuité, pourra-t-on envisager de l'ajouter à la composition de l'invention pour augmenter encore la sensibilité sexuelle féminine.

Enfin, l'invention a également pour objet une trousse pour le traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins comprenant :

a) de 45 à 75 mg, de préférence de 50 à 70 mg d'acide hyaluronique ;

b) de 1 à 5 mg, de préférence de 2 à 4 mg d'androgène(s) ;

c) les moyens pour l'administration simultanée séparée, ou étalée dans le temps des composés a et b ;

d) une notice d'instructions pour l'administration des composés a et b et pour le traitement des susdits dysfonctionnements.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples donnés à titre illustratif et non limitatifs.

EXEMPLES :

Avant de procéder à l'injection de l'acide hyaluronique seul, ou en association avec l'androgène, un interrogatoire sérieux de la patiente est effectué pour éliminer les rares contre-indications gênantes.

Un examen clinique préopératoire rigoureux permet d'éliminer toute infection vulvo vaginale ou de la traiter, de noter la trophicité vulvo-vaginale, de regarder et d'évaluer le périnée uro-génital, de repérer le point G et de noter sa situation anatomique.

L'intervention en elle-même est simple, non douloureuse, ambulatoire (par exemple au cabinet médical), sous anesthésie locale, mais doit être réalisée par un professionnel ayant une connaissance parfaite de l'anatomie féminine.

Un contrôle à trois jours n'a jamais montré de déformation, d'hématome, ou de réactions douloureuses.

Les bénéfices se font sentir après le traitement, dès les premiers rapports sexuels et dureront environ six mois.

L'acide hyaluronique utilisé est celui commercialisé sous la marque Restylane® par le laboratoire Q-Med AB, Suède, conditionné en seringue de 1 ml à 20mg/ml, dans une solution physiologique de chlorure de sodium à pH 7, et celui commercialisé sous la marque Juvederm® par le laboratoire Leaderm, France, conditionné en ampoules de 0.8 ml à 20mg/ml.

L'androgène utilisé est l'Andractim® 2,5%, sous forme de gel, commercialisé par le laboratoire Besins international, France, conditionné en tube de 80g.

Ces composés sont administrés dans chacun des cas suivants, dans des quantités entrant dans les intervalles ci-dessus mentionnés pour les compositions de l'invention, et dont le volume injecté est adapté par le gynécologue à la patiente en fonction du diagnostic, à savoir de 2,5 ml à 3 ml.

Exemple 1

Marie-Christine a une cinquantaine d'années. Elle suit depuis un an un traitement substitutif de la ménopause à faible dose (œstrogène par voie cutanée), bien supporté puisque ses bouffées de chaleur gênantes ont disparues, sans douleurs mammaires. A l'examen, son vagin est bien lubrifié.

Pourtant, elle indique avoir des difficultés sexuelles : moins de désir, difficulté à atteindre l'orgasme. C'est une femme équilibrée, en bonne santé mais triste de subir cette baisse de libido. Elle est traitée par injection de la composition de l'invention au niveau du point G. Le gonflement du point G a rétabli les orgasmes et Marie-Christine se dit plus satisfaite au cours de ses relations sexuelles. Son partenaire a une meilleure perception vaginale à la pénétration et au cours du coït.

Exemple 2

Camille a deux enfants. Epanouie dans sa vie familiale et amoureuse, très active et sportive, au détour d'une consultation de prescription de pilule, elle confie que ses sensations sont moins intenses à la stimulation sexuelle car son vagin est plus distendu. Bien que très amoureuse de son mari, elle ressent moins de désir et bien que sollicitée par le désir de son époux, elle préfèrerait faire l'amour moins souvent. Le gonflement de l'aire G a été réalisé par injection de la composition de l'invention. Les résultats sont excellents et Camille a retrouvée le chemin du plaisir et de l'harmonie conjugale.

Exemple 3

Dominique, 43 ans, consulte pour un renouvellement de pilule mais voudrait en changer, elle « gonfle », a mal au ventre mais surtout sa libido est très diminuée et elle commence à avoir des problèmes d'entente avec son ami. Il est vraisemblable que sa pilule n'explique pas tout et que, peut-être, ses difficultés sont à la fois organiques (diminution de lubrification) et psychologiques (qu'il faudra explorer). Tout en changeant sa pilule, le gynécologue considère que le gonflement du point G peut être pratiqué sur Dominique et l'injection de la composition de l'invention est réalisée quelques jours plus tard. Après traitement, l'évaluation des bénéfices acquis est bonne et la patiente est satisfaite.

Exemple 4

Pascale, 23 ans, vient voir son gynécologue pour un contrôle et en fin de consultation, l'interroge : « l'excitation clitoridienne entraîne un orgasme mais je ne réponds pas à l'excitation vaginale, pourquoi ? » Après les explications de son gynécologue, Pascale se rend compte qu'elle ne sait pas où se situe son point G. L'injection de la composition de l'invention est pratiquée dans le point G de Pascale. Elle est satisfaite pour le plaisir redécouvert lors des rapports sexuels qui ont suivi.

Exemple 5

Marie-Paule, 50 ans, est guide touristique. Elle est très gênée par une envie fréquente, impérieuse, d'uriner et connaît toutes les sanisettes de Paris car elle a besoin d'uriner 5 à 6 fois dans l'après-midi. Le gonflement du point G est pratiqué sur Marie-Paule par injection de la composition de l'invention. Après l'intervention, elle est libérée de cette contrainte et n'a plus besoin d'aller aux toilettes qu'une fois par demi-journée.

Exemple 6

Paulette « ne ressent plus rien » depuis une quinzaine d'années après une lourde intervention chirurgicale indiquée pour descente d'organes. Elle est frustrée sexuellement malgré un caractère enjoué et se dit toujours amoureuse de son mari avec lequel elle s'entend bien. L'injection de la composition de l'invention au niveau du point G lui a redonné un élan dans son désir sexuel.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'acide hyaluronique pour la préparation d'un médicament destiné à être injecté dans le tissu prostatique féminin pour le traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'acide hyaluronique est associé avec au moins un androgène.

3. Composition comprenant de l'acide hyaluronique en association avec au moins un androgène.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le au moins androgène est choisi dans le groupe comprenant l'androstanolone, la dihydrotestostérone, la delta 4 androstène-dione, la déhydroépiandrostérone (D.H.E.A), le sulfate de D.H.E.A. et la testostérone, avec une préférence pour l'androstanolone.

5. Composition selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisée en ce que le rapport en poids acide hyaluronique : androgène(s) est compris entre 10:1 et 30 :1, de préférence entre 15 :1 et 25 :1 et plus préférentiellement encore environ 20 :1.

6. Composition selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend de 45 à 75 mg, de préférence de 50 à 70 mg d'acide hyaluronique et de 1 à 5 mg de préférence de 2 à 4 mg d'androgène(s).

7. Composition selon l'une des revendications 3 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution isotonique.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la solution isotonique est une solution de chlorure de sodium ayant une concentration de 0,9 mg/ml.

9. Composition selon la revendication 8 caractérisée en ce qu'elle comprend environ 60 mg d'acide hyaluronique et environ 3 mg d'androgène(s) dans 3 ml d'une solution isotonique de chlorure de sodium ayant une concentration de 0,9 mg/l.

10. Composition selon l'une des revendications 3 à 9 caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme injectable.

11. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 3 à 10 comme médicament.

12. Utilisation d'une composition selon la revendication 10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins.

13. Utilisation d'une composition selon la revendication 12, dans laquelle lesdits dysfonctionnements féminins sont un relâchement et/ou une atrophie du tissu prostatique féminin, un relâchement du tissu conjonctif de soutènement uro-génital et/ou collagénique vaginal environnant le tissu prostatique féminin, une diminution de la lubrification vaginale, et/ou une distension de l'urètre périnéal.

14. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 11 à 13, ladite composition étant administrée par injection intradermique dans le tissu prostatique féminin.

15. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, dans laquelle l'acide hyaluronique est administré par injection intradermique dans le tissu prostatique féminin et le ou les androgènes est (sont) appliqué(s) localement sur le tissu prostatique féminin, ces composés étant administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

16. Trousse pour le traitement des dysfonctionnements sexuels ou urinaires féminins comprenant :

a) de 45 à 75 mg, de préférence 50 à 70 mg d'acide hyaluronique ;

b) de 1 à 5 mg, de préférence de 2 à 4 mg d'androgène(s) ;

c) les moyens pour l'administration simultanée, séparée, ou étalée dans le temps des composés a et b ;

d) une notice d'instructions pour l'administration des composés a et b et pour le traitement des susdits dysfonctionnements.

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement national

FA 656897
FR 0411866

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y,D	WO 2004/004547 A (MATLOCK, DAVID, L) 15 janvier 2004 (2004-01-15) * alinéas [0035], [0042]; revendications 13,18,24-26 *	1-16	A61P13/02 A61P5/24 A61P15/02 A61K31/728
Y	NARINS R S ET AL: "A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of restylane versus zyplast for the correction of nasolabial folds" DERMATOLOGIC SURGERY 01 JUN 2003 UNITED STATES, vol. 29, no. 6, 1 juin 2003 (2003-06-01), pages 588-595, XP002333166 ISSN: 1076-0512 * abrégé * * page 588, colonne 1, ligne 1 - page 589, colonne 1, ligne 8 * * page 594, colonne 2, alinéa 2 *	1-16	
X	WO 98/43614 A (LAM PHARMACEUTICALS, LLC) 8 octobre 1998 (1998-10-08) * exemples 6,8 *	3,4,11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
X	US 5 620 921 A (SULLIVAN ET AL) 15 avril 1997 (1997-04-15) * colonne 8, ligne 1-13; revendications 1,4 *	3,11	
A	EP 1 275 395 A (FARMA-DERMA S.R.L) 15 janvier 2003 (2003-01-15) * le document en entier *		
A	US 2004/185021 A1 (HUBBARD WILLIAM G) 23 septembre 2004 (2004-09-23) * le document en entier *		

-/--

4

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
23 juin 2005	Tardi, C

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement national

FA 656897
FR 0411866

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	M. ZAVIACIC, T. ZAVIACIC, R.J. ABLIN, J. BREZA, K. HOLOMAN: "La prostate féminine: historique, morphologie fonctionnelle et implications en sexologie" SEXOLOGIES, vol. XI, no. 41, 2001, pages 38-49, XP002333068 * le document en entier * -----		

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
23 juin 2005	Tardi, C

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

.....

& : membre de la même famille, document correspondant

4

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0411866 FA 656897

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23-06-2005
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2004004547	A	15-01-2004	US	2004059190 A1	25-03-2004
			AU	2003253813 A1	23-01-2004
			WO	2004004547 A2	15-01-2004
WO 9843614	A	08-10-1998	US	5952006 A	14-09-1999
			AT	267583 T	15-06-2004
			AU	750321 B2	18-07-2002
			AU	6588198 A	22-10-1998
			CA	2285181 A1	08-10-1998
			DE	69824164 D1	01-07-2004
			EP	0971694 A1	19-01-2000
			ES	2222581 T3	01-02-2005
			JP	2002513410 T	08-05-2002
			US	6036977 A	14-03-2000
			WO	9843614 A1	08-10-1998
			US	6251436 B1	26-06-2001
US 5620921	A	15-04-1997	US	6107289 A	22-08-2000
			US	5688765 A	18-11-1997
			US	5958912 A	28-09-1999
			AT	185697 T	15-11-1999
			AU	4112193 A	18-11-1993
			CA	2133966 A1	28-10-1993
			DE	69326836 D1	25-11-1999
			DE	69326836 T2	24-02-2000
			DK	643581 T3	25-04-2000
			EP	0643581 A1	22-03-1995
			ES	2139005 T3	01-02-2000
			GR	3032326 T3	27-04-2000
			JP	7508716 T	28-09-1995
			WO	9320823 A1	28-10-1993
EP 1275395	A	15-01-2003	IT	BO20010361 A1	09-12-2002
			EP	1275395 A2	15-01-2003
US 2004185021	A1	23-09-2004	US	6432437 B1	13-08-2002
			US	5922025 A	13-07-1999
			US	6537574 B1	25-03-2003
			US	2002151466 A1	17-10-2002
			US	6558612 B1	06-05-2003
			AT	236586 T	15-04-2003
			AT	236587 T	15-04-2003
			AT	236672 T	15-04-2003
			AT	200986 T	15-05-2001
			AU	3612593 A	03-09-1993
			CA	2129993 A1	19-08-1993

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0411866 FA 656897

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23-06-2005
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2004185021 A1		DE 69330204 D1	13-06-2001
		DE 69330204 T2	08-11-2001
		DE 69332870 D1	15-05-2003
		DE 69332870 T2	05-02-2004
		DE 69332871 D1	15-05-2003
		DE 69332871 T2	22-01-2004
		DE 69332873 D1	15-05-2003
		DE 69332873 T2	22-01-2004
		DK 631499 T3	16-07-2001
		EP 1080698 A1	07-03-2001
		EP 1080699 A1	07-03-2001
		EP 1080737 A1	07-03-2001
		EP 0631499 A1	04-01-1995
		ES 2197045 T3	01-01-2004
		ES 2197046 T3	01-01-2004
		ES 2197047 T3	01-01-2004
		ES 2157922 T3	01-09-2001
		GR 3036310 T3	31-10-2001
		HK 1002386 A1	19-07-2002
		JP 3569525 B2	22-09-2004
		JP 6506862 T	04-08-1994
		NO 942966 A	10-08-1994
		NZ 249381 A	21-12-1995
		NZ 280026 A	26-11-2004
		PT 631499 T	31-10-2001
		SG 47024 A1	20-03-1998
		WO 9315721 A1	19-08-1993
		ZA 9300506 A	11-05-1994

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C

Numéro de la demande
FA 656897
FR 0411866

Bien que les revendications 11 et 14-15 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.

Raison pour la limitation de la recherche (invention(s) non brevetable(s)):

Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal