

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 septembre 2015 (24.09.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/140265 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2015/055836

(22) Date de dépôt international :
19 mars 2015 (19.03.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1452348 20 mars 2014 (20.03.2014) FR

(71) Déposants : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE CLERMONT FERRAND [FR/FR]; 30, Place Henri Dunant, F-63003 Clermont-ferrand (FR). UNIVERSITÉ D'AUVERGNE [FR/FR]; 49, Boulevard François Mitterrand, F-63001 Clermont-ferrand (FR).

(72) Inventeurs : ESCHALIER, Alain; 18, rue des vignettes, F-63400 Chamalieres (FR). FERRIER, Jérémy; 16, rue Basse, F-03500 Paray-sous-briailles (FR). BALAYSSAC, David; 1, allée du Basalte, F-63122 Boissejour (FR). MARCHAND, Fabien; 6, rue Bardoux, F-63000 Clermont-ferrand (FR).

(74) Mandataire : MAROLLE, Patrick; 90333, Bp, Technopôle Atalante, 16B rue de Jouanet, F-35703 Rennes Cedex 7 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : CENTRALLY ACTING ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS FOR THE PREVENTION AND/OR TREATMENT OF CHEMICALLY INDUCED NEUROPATHIES AND THE SYMPTOMS THEREOF, AND CORRESPONDING COMPOSITIONS, USES, METHODS AND KIT

(54) Titre : INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE D'ACTION CENTRALE POUR LA PRÉVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES ET LEURS SYMPTÔMES, COMPOSITIONS, UTILISATIONS, MÉTHODES ET TROUSSE CORRESPONDANTES

(57) Abstract : The invention relates to a composition for using in the treatment and/or prevention of chemically induced neuropathies, said composition comprising at least one reversible centrally acting acetylcholinesterase inhibitor. The invention also relates to the corresponding methods, uses and kit.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pour utilisation dans le traitement et/ou la prévention des neuropathies chimio-induites, ladite composition comprenant au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale, ainsi que les méthodes, utilisations et trousse correspondantes.



WO 2015/140265 A1

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase d'action centrale pour la prévention et/ou le traitement des neuropathies chimio-induites et leurs symptômes, compositions, utilisations, méthodes et trousse correspondantes.

5 1. Domaine de l'invention

Le domaine de l'invention est celui de la prévention et/ou du traitement de(s) neuropathie(s) chimio-induite(s), particulièrement la prévention et/ou le traitement de(s) neuropathie(s) induites par les chimiothérapies. Les symptômes tels que la douleur ainsi que les autres troubles de la sensibilité associés à ces neuropathies pourront être ciblés.

10 Plus précisément, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale pour la prévention et/ou le traitement des neuropathies induites par les chimiothérapies ; une composition comprenant ledit inhibiteur pour utilisation dans la prévention et/ou le traitement des neuropathies induites par les chimiothérapies.

15

2. Art antérieur

Le cancer est l'une des premières causes de mortalité et sa prévalence augmente avec l'âge de la population. En particulier, le cancer colorectal arrive au troisième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans les pays industrialisés (source :
20 Institut National du Cancer, mise à jour du 27/12/2012). L'un des traitements indiqués pour le cancer colorectal avancé est l'association d'un sel de platine (oxaliplatine) avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique. Ce traitement est connu sous le nom de protocole FOLFOX4.

L'oxaliplatine (cis -[(1R, 2R)-1,2-cyclohexanediamine-N, N'] [oxalato (2) - O, O']
25 platinum) est un sel de platine de troisième génération succédant au cisplatine et au carboplatine. Des autorisations de mise sur le marché ont été délivrées pour ce principe actif pour le traitement du cancer colorectal. Des études ont également été réalisées en rapport avec le traitement du cancer de l'ovaire et de l'estomac. Le cisplatine reste indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, certains sarcomes
30 et le cancer de l'ovaire. Le carboplatine est autorisé pour le traitement de cancers de l'ovaire, du poumon, du sein, de la vessie, de l'œsophage, de l'endomètre et des cancers ORL.

L'oxaliplatine présente l'avantage d'être moins néphrotoxique que le cisplatine et moins hématotoxique que le carboplatine. Cette molécule n'est pour autant pas dénuée d'effets indésirables.

Outre la fatigue, les nausées et les troubles digestifs classiquement occasionnés par les chimiothérapies, le principal facteur limitant de l'oxaliplatine est sa neurotoxicité, supérieure à celle observée avec les chimiothérapies à base de cisplatine et de carboplatine. Cela se caractérise notamment par une neurotoxicité aigüe constatée chez environ 90% des patients traités, c'est-à-dire une neurotoxicité survenant de quelques heures à quelques jours après chaque administration de l'oxaliplatine.

De manière plus précise, la neurotoxicité de l'oxaliplatine se manifeste, notamment lors de sa phase aigüe, par une neuropathie caractérisée par des paresthésies et une dysesthésie induites par le froid au niveau des mains, de la gorge, de la bouche et des joues, des engourdissements (Raymond et al., *Ann Oncol*, 1998, 9 (10) : 1053-1071) ainsi qu'une hypersensibilité mécanique et thermique (Binder et al, *Eur J Cancer*. 2007 Dec; 43(18):2658-63; Attal et al., *Pain*. 2009 Aug; 144(3):245-52).

Cette neurotoxicité revêt ensuite un caractère chronique au fur et à mesure du traitement. Les études cliniques ont démontré qu'environ 50% à 70% des patients développaient une neuropathie périphérique persistante et invalidante, similaire à celles observées avec les chimiothérapies à base de carboplatine et/ou de cisplatine. Ce type de neuropathies se traduit par une atteinte principalement sensitive, une persistance des paresthésies et des sensations d'engourdissement entre les cures de chimiothérapie, ainsi que des douleurs spontanées. Dans les cas les plus sévères, les patients développent une ataxie sensorielle accompagnée d'une perte de la sensibilité superficielle et profonde affectant le moindre geste du quotidien. Une étude récente (Park et al, *Oncologist*. 2011; 16(5):708-16) a par ailleurs démontré que la neuropathie devenait persistante chez environ 80% des patients concernés, et pouvait progresser pour s'installer bien après la fin d'un traitement à l'oxaliplatine et/ou au cisplatine.

La douleur neuropathique est un symptôme de la neuropathie, défini comme une douleur secondaire à une lésion ou un état pathologique affectant le système somatosensoriel. Elle est secondaire à des lésions périphériques (fibres nerveuses afférentes) ou centrales (centres nerveux impliqués dans la transmission et/ou la régulation du message douloureux, par exemple au niveau du thalamus).

Les étiologies de la douleur neuropathique sont diverses. Elles peuvent être causées par une lésion physique comme c'est le cas lors d'un accident, un acte chirurgical, une amputation (membre fantôme). Elles peuvent également être chimio-induites comme c'est le cas suite à un abus d'alcool, une intoxication aux métaux (arsenic ou thallium par exemple), l'exposition à un agent chimique environnemental (organophosphoré par exemple), un médicament, une toxine fongique ou bactérienne. Elles peuvent également faire suite à un état pathologique acquis ou héréditaire (par exemple une amylose, le syndrome de Guillain-Barré, une infection au VIH, une infection bactérienne, un zona, un herpès, un diabète, une maladie auto-immune et/ou une maladie de Fabry).

Les mécanismes physiopathologiques responsables des douleurs neuropathiques sont encore mal connus. Certaines études ont mis en lumière l'implication, entre autres, des récepteurs GABA, des transporteurs K^+/Cl^- , une perturbation de l'homéostasie du Cl^- et/ou du co-transporteur KCC2 (Ferrini F et al, *Neural Plast*, 2013 : 429815 ; Asiedu MN et al, *J.Pain*, 2014 Jan 9), une diminution du taux de sérotonine (Sumpton JE et al, *Handb Clin Neurol* 2014 ; 119 :513-27), l'implication du site de liaison à l'ATP des récepteurs P2X (Chataigneau et al, *Front Cell Neurosci*, 2013 (30) 7-273), de variation d'expression de divers canaux ioniques lors de neuropathie induite par l'oxaliplatine (Descœur et al, *Embo Molecular Medicine*, 2011 3(5): 266–278), et/ou un dysfonctionnement de la barrière hémato-nerveuse (Lim TK et al, *Pain*. 2014 May; 155(5):954-67).

Ainsi, il existe une importante hétérogénéité au niveau des mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine des neuropathies. Ces mécanismes physiopathologiques sont parfois très différents en fonction de l'étiologie. Par exemple, il a été montré une implication différentielle de certains seconds messagers dans les neuropathies post-traumatiques comparées aux neuropathies chimio-induites (Aley et Levine, *Neuroscience*. 2002; 111(2):389-97). Ces deux types de neuropathies, bien que partageant des symptômes communs, doivent donc être considérés comme des syndromes bien distincts. Cette sous-catégorisation apparaît donc primordiale et se vérifie également en termes de traitements pharmacologiques. En effet, bien que certaines molécules aient reçu une indication pour le traitement des douleurs neuropathiques post-traumatiques, aucune d'entre elles n'a démontré d'efficacité substantielle pour soulager les douleurs neuropathiques chimio-induites. C'est par exemple le cas de l'amitriptyline et de la gabapentine qui sont pourtant recommandées

comme traitement de première ligne des douleurs neuropathiques post-traumatiques (Piano et al., *Pain practice*, 2014) mais qui n'ont apporté aucun soulagement chez les patients traités par l'oxaliplatine (Kautio et al., *J. of pain and symptom management*, 2008; Mitchell et al., *Clin. Colorectal Cancer*, 2006).

5 La neuropathie est donc un terme générique englobant différents symptômes non spécifiques, tout comme le terme « cancer » désigne la prolifération cellulaire anormale et pathologique au sein d'un tissu sain sans pour autant préjuger de la cause, des symptômes, de l'histologie et du traitement à administrer au patient.

10 Il est donc scientifiquement incorrect de mettre sur le même plan toutes les neuropathies (post-traumatiques, lésionnelles, chimio-induites) sans tenir compte de leur étiologie et des mécanismes biologiques mis en œuvre. En d'autres termes, et à titre d'exemple, un unique symptôme comme l'hypersensibilité au froid ne peut pas être raisonnablement relié à un unique mécanisme biologique, une unique cause et donc à un unique traitement.

15 Comme énoncé précédemment, les douleurs neuropathiques d'origine traumatiques sont différentes des neuropathies chimio-induites et des douleurs associées aux neuropathies chimio-induites.

Par exemple, la majorité des antalgiques utilisés pour les douleurs neuropathiques (plutôt d'origine traumatique) ne fonctionnent pas ou peu pour les neuropathies chimio-induites hormis la duloxétine (Finnerup et al., *Lancet Neurol.* 2015 Jan ; S1474-4422(14)70251-0 ; Hershman et al., *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20; 32(18):1941-67).

20 En d'autres termes, dans le cas des modèles animaux, même si on retrouve des symptômes communs (troubles sensitifs), la physiopathologie de ces neuropathies traumatiques (ligature du nerf sciatique), métaboliques (diabète) et toxiques (anticancéreux) est différente : expression ou non de protéines kinase, expression ou non des récepteurs NMDA... (Aley et Levine, *Neuroscience.* 2002; 111(2):389-97). Or, c'est le mécanisme mis en œuvre qui conditionne le traitement, et non le symptôme.

25 Pour illustrer ce point par un exemple du quotidien, il est faux de relier une douleur au ventre à une unique cause (colique, intoxication, maladie auto-immune, cancer) et donc à un unique traitement (antispasmodique, antibiotique, immunosuppresseur, chimiothérapie).

En ce qui concerne les neuropathies (notamment les douleurs neuropathiques et troubles de la sensibilité associés) induites par les chimiothérapies telles celles aux sels de

platine, il semblerait qu'elles soient liées, de manière directement dépendante, à la durée de la cure et à la dose administrée. Par conséquent, afin de limiter, voire de supprimer les symptômes des neuropathies induites par les traitements aux sels de platine, il est actuellement procédé à une adaptation posologique ; c'est-à-dire une diminution des doses administrées de sels de platine, un espacement des cures, voire l'interruption des cures. Or, cette adaptation posologique – bien que permettant dans certains cas de limiter, voire de prévenir les douleurs neuropathiques induites – compromet les chances de rémission et de survie du patient.

Outre les sels de platine, d'autres composés, médicamenteux ou non médicamenteux, entraînent des neuropathies. En particulier, certains médicaments utilisés pour les chimiothérapies comme le bortezomib, la thalidomide et les poisons du fuseau mitotique induisent également des neuropathies.

A titre d'exemple de composés non médicamenteux ayant une neurotoxicité, on peut citer l'alcool, l'arsenic, le thallium, les composés organophosphorés, etc.

Jusqu'à présent, les traitements s'attachent à réduire les symptômes un par un sans parvenir nécessairement à agir plus en amont pour les traiter de manière efficace et ciblée. Ainsi, il est parfois indiqué de prescrire des antidépresseurs tricycliques, de la gabapentine, de la prégabaline, une psychothérapie, l'éducation du patient pour gérer et vivre avec sa douleur. Cela revient à piocher dans la pharmacopée les médicaments qui pourraient soulager le patient, sans aucune certitude, ni critères objectifs.

3. Objectifs de l'invention

L'invention a notamment pour objectif de pallier ces inconvénients de l'art antérieur et de proposer une alternative thérapeutique à la simple adaptation posologique.

Plus précisément, l'invention a pour objectif, dans au moins un mode de réalisation, de fournir une composition permettant de prévenir et/ou d'éliminer, ou à tout le moins de réduire, les symptômes des neuropathies chimio-induites tels que la douleur et les troubles de la sensibilité.

L'invention a également pour objectif de fournir, dans au moins un mode de réalisation, de prévenir le développement des symptômes de la neuropathie induite par l'administration d'un composé neurotoxique, y inclus un composé neurotoxique

médicamenteux ou non médicamenteux, et notamment un composé anticancéreux neurotoxique.

En particulier, un objectif de l'invention est, dans au moins un mode de réalisation, de proposer une telle composition qui permette d'éliminer ou à tout le moins de réduire les symptômes de la neuropathie induite par l'administration de sels de platine.

4. Exposé de l'invention

Ces objectifs, ainsi que d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints à l'aide d'une composition pour l'utilisation dans le traitement et/ou la prévention des neuropathies chimio-induites et leurs symptômes, ladite composition comprenant au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale.

On entend par « neuropathie chimio-induite » les neuropathies provoquées par l'administration ou l'exposition à un composé neurotoxique, ce composé pouvant être:

- soit un composé médicamenteux, en particulier un composé anticancéreux présentant une neurotoxicité;

- soit un composé non médicamenteux tels que l'alcool, les organophosphorés, les métaux lourds (Pb, As, Hg, Tl), les toxines fongiques ou bactériennes, certains solvants comme le toluène, etc.

On entend par « composé neurotoxique » un composé agissant comme un poison sur le système nerveux. Les composés neurotoxiques agissent classiquement en perturbant, voire en bloquant, l'influx nerveux.

On entend par « inhibiteur réversible » une substance qui se lie de manière non covalente (liaison hydrogène, liaison ionique, interaction hydrophobe, etc.) à sa cible. Les inhibiteurs réversibles ne subissent pas de réaction chimique en se liant à leur cible et peuvent donc être facilement éliminés, contrairement aux inhibiteurs irréversibles qui forment un complexe stable avec leur cible de manière permanente.

On entend par « d'action centrale » tout composé capable de franchir la barrière hémato-encéphalique afin d'exercer son effet sur le système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

Les inventeurs ont en effet découvert de manière étonnante que l'administration d'inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase d'action centrale – usuellement utilisés

pour le traitement de démence comme la maladie d'Alzheimer – permettent de prévenir, d'atténuer, voire de traiter, les neuropathies chimio-induites et leurs symptômes tels que les troubles de la sensibilité et la douleur.

5 Comme évoqué précédemment, la neuropathie est une pathologie affectant au moins un nerf. Les symptômes de la neuropathie sont divers mais comprennent généralement des troubles de la sensibilité et des douleurs comme l'allodynie, l'hyperesthésie, la dysesthésie et l'ataxie. La douleur neuropathique est une douleur neurogène. A noter toutefois que la neuropathie ne s'accompagne pas nécessairement
10 d'une douleur. Différents facteurs, activant différentes voies de signalisation, peuvent occasionner une telle neuropathie. Par conséquent, les traitements qui peuvent être proposés sont extrêmement divers et leur efficacité respective varie en fonction du mécanisme physiopathologique.

Le traitement de la neuropathie nécessite de comprendre le mécanisme
15 biologique sous-jacent et plus précisément, celui mis en œuvre par une cause particulière. Si les modèles de ligature du nerf sciatique chez le rat ont permis de faire avancer la compréhension des neuropathies post-traumatiques (amputation par exemple), ce modèle n'est pas transposable à toutes les réalités cliniques. Notamment, ce modèle ne permet pas d'apporter un éclairage quelconque aux polyneuropathies induites
20 par un composé anticancéreux neurotoxique particulier.

De la même manière, on connaît le document US-2006/0264455-A1 qui décrit un modèle de douleur inflammatoire après une injection au formol. Le formol cause des lésions tissulaires et une douleur inflammatoire qui ne correspond à aucune situation clinique, si ce n'est une injection ou une ingestion de formol. Comme l'explique la revue
25 de M. Barrot portant sur les différents tests et modèles utilisés pour simuler la douleur chez les rongeurs, l'injection au formol est un modèle de douleur inflammatoire et non un modèle de douleur neuropathique y compris chimio-induites (M. Barrot, *Neurosciences* 211 (2012) 39-50). En effet, la douleur neuropathique est une conséquence directe d'une lésion ou d'une pathologie affectant le système nerveux de manière primaire. A l'inverse,
30 la douleur inflammatoire résulte d'une lésion ou d'une infection. Le système immunitaire libère des médiateurs chimiques qui peuvent endommager le système nerveux, de manière secondaire. Le modèle à l'injection de formol est donc un modèle de douleur inflammatoire à court-terme.

Par ailleurs, ce document indique que l'huperzine permet de traiter la douleur en inhibant les récepteurs NMDA. Or, les antagonistes des récepteurs NMDA sont connus pour leur propriétés antinociceptives dans le modèle de ligature du nerf sciatique (Mao et al., Brain Res. 1993 Mar 5, 605(1):164-8). Ces différents éléments illustrent bien la complexité du domaine et la complète impossibilité de raisonner de manière linéaire : neuropathie = 1 cause = 1 mécanisme = 1 traitement.

Parmi toute la palette de possibilités, les inventeurs ont découvert que les inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase d'action centrale permettent de prévenir, de réduire, voire d'éliminer, les symptômes des neuropathies chimio-induites, en particulier les douleurs et les troubles de la sensibilité.

Autrement dit, l'administration d'inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase d'action centrale permet de prévenir et/ou de réduire, voire d'éliminer, la neurotoxicité de certains composés neurotoxiques, médicamenteux ou non médicamenteux, et notamment des composés anticancéreux neurotoxiques, aussi bien dans la phase chronique que dans la phase aigüe.

Dans le cas des composés anticancéreux, la composition selon l'invention présente un grand intérêt thérapeutique. Les inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase d'action centrale permettent en effet d'éviter que la neuropathie ne devienne chronique au fur et à mesure des cures de chimiothérapies. Par conséquent, le recours à de tels inhibiteurs doués d'effet préventif et curatif de la douleur neuropathique (voire d'autres troubles de la sensibilité) assurerait un confort très appréciable du patient tout en permettant de maintenir le rythme recommandé des cures, les posologies d'anticancéreux et en évitant d'interrompre le traitement des patients. Ainsi, les chances du patient face à la maladie, après traitement, seraient augmentées.

Selon l'invention, ledit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale est choisi parmi le groupe comprenant le donépézil, la rivastigmine, la galantamine, un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable, un de leurs énantiomères pharmaceutiquement acceptable, un de leurs dérivés pharmaceutiquement acceptable ou leur mélange.

Ces inhibiteurs ont l'avantage d'avoir été approuvés pour le traitement de démence notamment, chez l'humain. Ainsi, les preuves de leur efficacité et de leur relative innocuité chez l'homme ont déjà été rapportées.

Les dénominations IUPAC des inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase d'action centrale convenant à la mise en œuvre de l'invention sont les suivantes :

- donepezil (*RS*)-2-[(1-benzyl-4-piperidyl)methyl]- 5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one);
- 5 – rivastigmine (*S*)-3-[1-(diméthylamino)éthyl]phényl *N*-éthyl-*N*-méthylcarbamate);
- galantamine (4*aS*,6*R*,8*aS*)- 5,6,9,10,11,12- hexahydro- 3-méthoxy- 11-méthyl- 4*aH*- [1]benzofuro[3*a*,3,2-*ef*] [2] benzazépin- 6-ol) .

On entend par « sel pharmaceutiquement acceptable », les sels d'acides inorganiques ou organiques tels que les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les nitrates, les phosphates, les formates, les acétates, les oxalates, les succinates, les maléates, les fumarates, les saccharates, ou des sels non toxiques de base comme le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, le zinc.

De préférence, ledit inhibiteur est choisi parmi le groupe comprenant le donépézil, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, un de ses énantiomères pharmaceutiquement acceptable, un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptable ou leur mélange ; de manière davantage préférée ledit inhibiteur est un sel de donépézil ; de manière encore davantage préférée ledit inhibiteur est du chlorhydrate de donépézil. Le donépézil amène peu d'effets indésirables, ce qui est appréciable pour un patient qui par exemple doit déjà supporter les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse. Le chlorhydrate de donépézil est actuellement commercialisé sous la dénomination commerciale Aricept™ par les laboratoires Pfizer (Etats-Unis).

En particulier, la composition selon l'invention est utilisée pour le traitement et/ou la prévention des symptômes des neuropathies chimio-induites.

Avantageusement, la composition selon l'invention est utilisée pour le traitement et/ou la prévention des symptômes des neuropathies induites par un composé neurotoxique.

De préférence, ledit composé neurotoxique est un composé anticancéreux choisi parmi un sel de platine, le bortézomib, la thalidomide, un poison du fuseau mitotique ou leur mélange, ladite composition comprenant au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale.

De manière davantage préférée, ledit composé anticancéreux est un sel de platine choisi parmi le carboplatine, le cisplatine, l'oxaliplatine et leur mélange.

En effet, les inventeurs ont découvert qu'administrer des inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase d'action centrale en parallèle et/ou en amont d'une chimiothérapie aux sels de platine permet de prévenir et/ou traiter le développement de la neuropathie associée.

5 Les sels de platine présentent l'inconvénient d'entraîner de nombreux effets secondaires qui nécessitent l'adaptation posologique voire l'arrêt du traitement, compromettant de fait les chances du patient. Les inventeurs ont découvert que l'administration de donepezil, en particulier du chlorhydrate de donepezil, permettait de réduire les signes de la neuropathie induite par ces composés neurotoxiques.

10 Jusqu'à présent, les patients sous chimiothérapie avec un sel de platine et développant une neuropathie chimio-induite sont pris en charge par des traitements conventionnels, typiquement utilisés dans les douleurs neuropathiques traumatiques et avec très peu de résultats (Finnerup et al., *Lancet Neurol.* 2015 ; Hershman et al., *J Clin Oncol.* 2014). Et pour cause, cette approche thérapeutique ne tient pas compte de la
15 spécificité du mécanisme en cause dans la neurotoxicité des sels de platine. Les inventeurs, par leur invention, offrent donc une alternative thérapeutique efficace aux patients sous chimiothérapie aux sels de platine, en particulier à l'oxaliplatine.

Ledit composé anticancéreux peut, également ou alternativement, être choisi parmi les poisons du fuseau mitotique. Cette classe d'anticancéreux bloque la division
20 cellulaire des cellules cancéreuses en perturbant le fuseau mitotique et notamment en bloquant la polymérisation ou dépolymérisation des microtubules. Les cellules cancéreuses se caractérisent des cellules non cancéreuses en ce qu'elles prolifèrent beaucoup plus rapidement, la fréquence des mitoses étant donc plus élevée que celle des cellules non cancéreuses. L'utilisation de poisons du fuseau mitotique permet donc de
25 cibler plus spécifiquement les cellules cancéreuses que les cellules non cancéreuses.

En particulier, le poison du fuseau mitotique peut être choisi parmi les composés de la classe des taxanes, les composés de la classe des épothilones, les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar ou leur mélange.

Ledit composé anticancéreux neurotoxique peut, également ou alternativement,
30 être choisi parmi les composés de la famille des épothilones. Les épothilones sont une classe d'anticancéreux agissant comme les composés de la famille des taxanes mais en étant plus efficaces et pourvoyeurs de moins d'effets indésirables. Les épothilones se

fixent sur l'hétérodimère $\alpha\beta$ - tubuline et bloquent ainsi la polymérisation des microtubules.

Ledit composé anticancéreux neurotoxique peut, également ou alternativement, être choisi parmi les composés de la famille des taxanes ; de préférence parmi le groupe comprenant le paclitaxel, le docetaxel et leur mélange. Le paclitaxel (TaxolTM, AbraxaneTM) est un antimitotique utilisé notamment pour le traitement du cancer du sein, des ovaires et du poumon. Le docetaxel (TaxotereTM) est utilisé notamment pour le traitement du cancer du sein.

Ledit composé peut, également ou alternativement, être choisi parmi les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar ; de préférence parmi le groupe comprenant la vincristine, la vinblastine et leur mélange. La vincristine (commercialisée sous le nom Oncovin) est un antimitotique utilisé notamment pour le traitement du cancer du poumon, du lymphome non Hodgkinien et du lymphome de Hodgkin, de la leucémie et du myélome multiple. La vinblastine (commercialisée sous les noms Velban et Alkaban-AQ) est utilisée dans le traitement des cancers de l'ovaire, de la vessie, du rein, du sein, du testicule, des lymphomes.

Ledit composé peut, également ou alternativement, être choisi parmi le bortezomib, la thalidomide et leur mélange. Le bortezomib (Velcade®) est un inhibiteur du protéasome, indiqué notamment pour le traitement du myélome multiple. Le thalidomide (Celgène®, Immunoprin®, Thalidomid®) est utilisé notamment pour le traitement du myélome multiple.

Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend entre 1 mg et 25 mg, de préférence entre 6 mg et 12 mg, de manière davantage préférée entre 5 à 10 mg, de chlorhydrate de donépézil. Il est à noter que 10 mg de chlorhydrate de donépézil correspondent à 9,12 mg de donépézil.

Dans un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend entre 1 et 12 mg de rivastigmine.

Dans un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend entre 1 mg et 24 mg de galantamine.

La dose administrée peut varier en fonction du poids, de l'âge et de la taille du patient ainsi qu'en fonction de la méthode d'administration, et de la forme galénique.

La composition selon l'invention peut être administrée par voie entérale (voie orale, voie perlinguale, voie rectale) ou par voie parentérale (injection intramusculaire, injection intraveineuse ou injection sous-cutanée).

5 Dans un mode de réalisation avantageux, la composition est administrée par voie orale. Ce mode d'administration est à préférer car il est plus pratique et plus simple pour le patient qu'une solution injectable. La composition peut alors être sous forme de comprimé pelliculé, de gélule, de dragée, de comprimé effervescent ou dispersible, ou de solution buvable tel un sirop, une solution, une suspension.

10 La composition selon l'invention peut également être administrée sous forme de comprimé à libération prolongée ou retardée.

Lorsque la composition selon l'invention est sous forme injectable, elle peut être sous forme d'une solution, d'une émulsion ou d'une suspension.

Dans un mode de réalisation préféré, la composition selon l'invention est administrée avant l'administration des composés neurotoxiques, en particulier avant
15 l'administration de composés anticancéreux neurotoxiques. Cette option permet de potentialiser les effets de l'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale en lui laissant le temps d'agir et en évitant que la neuropathie et/ou les douleurs neuropathiques associées ne se développent. Les inventeurs ont en effet constaté qu'il est plus efficace d'empêcher la douleur de se développer et de s'installer plutôt que de la
20 traiter une fois les premiers signes apparus. L'administration prophylactique d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale, avant l'administration d'au moins un composé neurotoxique, notamment un sel de platine, permet d'éviter le développement de la douleur neuropathique.

Les composés anticancéreux neurotoxiques sont tels que définis ci-avant.

25 Avantageusement, la composition selon l'invention est d'abord administrée à une dose de 5 mg/jour pendant une durée de 4 à 6 semaines, puis à une dose de 10 mg/jour pendant une durée de 4 à 6 semaines.

Il peut être envisagé d'augmenter progressivement la dose de la composition selon l'invention par palier croissant de 5 mg/jour, chaque palier pouvant durer entre 2 et
30 4 semaines, de sorte que le patient s'habitue progressivement à la composition, jusqu'à atteindre une dose maximale de 10 mg/jour, voire de 25 mg/ jour.

Dans un mode de réalisation intéressant, la composition selon l'invention est administrée à heure régulière.

Selon l'invention, la composition comprend en outre au moins un adjuvant pharmaceutiquement acceptable. Des exemples d'adjuvant sont l'eau, des conservateurs, des antioxydants, des colorants, des solvants, des transporteurs, des stabilisants, des épaississants, des lubrifiants, des parfums ou des excipients permettant d'augmenter
5 l'action de l'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale, son absorption, son métabolisme et/ou son excrétion.

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale pour le traitement et/ou la
10 prévention de neuropathies chimio-induites et de leurs symptômes (notamment les douleurs neuropathiques et troubles de la sensibilité associés).

De telles neuropathies chimio-induites peuvent être induites par l'administration d'un composé neurotoxique. Ledit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale et ledit composé neurotoxique sont tels que définis ci-avant.

Ledit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale peut être
15 choisi parmi le groupe comprenant le donépézil, la rivastigmine, la galantamine, un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable, un de leurs énantiomères pharmaceutiquement acceptable, un de leurs dérivés pharmaceutiquement acceptable ou leur mélange.

De manière particulièrement avantageuse, l'invention concerne l'utilisation d'au
20 moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale pour la prévention et/ou le traitement des neuropathies et leurs symptômes (notamment les douleurs neuropathiques et troubles de la sensibilité associés) induites par un composé anticancéreux neurotoxique choisi parmi un sel de platine, un composé de la famille des
25 taxanes, un alcaloïde de la pervenche de Madagascar, le bortézomib, la thalidomide ou leur mélange.

Les inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase et les composés anticancéreux neurotoxiques sont tels que définis ci-avant.

Dans un mode de réalisation intéressant, l'invention concerne l'utilisation d'un sel
30 de donépézil, de préférence le chlorhydrate de donépézil, pour la prévention et/ou le traitement des symptômes des neuropathies (notamment les douleurs neuropathiques et troubles de la sensibilité associés) induites par l'administration d'au moins un sel de platine.

Le sel de platine peut être choisi parmi le carboplatine, le cisplatine, l'oxaliplatine et leur mélange.

Un autre aspect de l'invention concerne une méthode de prévention et/ou de traitement des neuropathies et leurs symptômes (notamment les douleurs neuropathiques et troubles de la sensibilité associés) induites par une exposition ou l'administration d'un composé neurotoxique à un patient comprenant une étape d'exposition ou d'administration d'au moins un composé neurotoxique et une étape d'administration d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale.

Avantageusement, ledit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale est choisi parmi le groupe comprenant le donépézil, la rivastigmine, la galantamine, un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable, un de leurs énantiomères pharmaceutiquement acceptable, un de leurs dérivés pharmaceutiquement acceptable ou leur mélange.

De préférence, ledit composé neurotoxique est un composé anticancéreux choisi parmi un sel de platine, un poison du fuseau mitotique, le bortézomib, la thalidomide ou leur mélange. Les poisons du fuseau mitotique sont tels que définis ci-avant.

De préférence, l'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale est le donépézil et de manière davantage préférée le chlorhydrate de donépézil.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de la méthode selon l'invention, l'étape d'administration d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale est réalisée avant l'étape d'administration dudit composé neurotoxique.

Cette variante de la méthode selon l'invention est particulièrement intéressante lorsque ledit composé neurotoxique est un composé anticancéreux, tel que défini ci-avant, et notamment lorsque ledit composé anticancéreux est un sel de platine. Les inventeurs ont en effet mis en évidence qu'une administration d'un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale avant la cure de chimiothérapie comprenant au moins un sel de platine permet d'éviter le développement des symptômes de la neuropathie (notamment la douleur et les troubles de la sensibilité associés), ou, à tout le moins, de la retarder ou d'atténuer son intensité.

De préférence, ledit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale est administré au patient à heure régulière.

Dans un mode de réalisation intéressant de la méthode selon l'invention, l'étape d'administration dudit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale se fait par paliers successifs de 4 à 6 semaines afin d'augmenter la dose de 5 mg par palier. En d'autres termes, l'étape d'administration dudit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase comprend :

- une première sous étape durant 2 à 4 semaines pendant laquelle le patient reçoit une dose de 5 mg/jour ; et

- une seconde sous étape pendant laquelle le patient reçoit une dose de 10 mg/jour.

De préférence, la seconde sous étape dure entre 4 et 6 semaines.

L'étape d'administration dudit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale peut comprendre au moins deux sous étapes durant chacune 4 à 6 semaines, la dose quotidienne d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase étant maintenue constante pendant la durée de chaque palier et étant augmentée de 5 mg/jour au terme de chacun des paliers.

Un autre objet de l'invention concerne une trousse, désignée sous le terme de « kit » en anglais, comprenant au moins un composé anticancéreux neurotoxique choisi parmi le groupe comprenant un sel de platine, le bortézomib, la thalidomide, un poison du fuseau mitotique ou leur mélange ; et un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale. Les poisons du fuseau mitotique sont tels que définis ci-avant.

Ledit inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale et ledit composé anticancéreux sont tels que définis ci-avant.

5. Liste des figures

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lecture de la description suivante d'un mode de réalisation préférentiel, donné à titre de simple exemple illustratif et non limitatif, et des dessins annexés, parmi lesquels :

- la figure 1 présente un graphique illustrant l'effet d'une administration de donépézil (5 mg/kg, voie orale) sur l'allodynie mécanique suite à une administration chronique d'oxaliplatine chez le rat;

- la figure 2 présente un graphique représentant les résultats d'une administration de donépézil (5 mg/kg, voie orale) sur l'allodynie au froid suite à une administration chronique d'oxaliplatine chez le rat;
- la figure 3 présente un graphique illustrant l'effet préventif de l'administration chronique de donépézil (5 mg/kg, 2 fois par jour, voie orale) sur l'allodynie mécanique suite à l'administration chronique d'oxaliplatine chez le rat;
- la figure 4 présente un graphique démontrant l'effet préventif de l'administration chronique de donépézil (5 mg/kg, 2 fois par jour, voie orale) sur l'allodynie au froid suite à l'administration chronique d'oxaliplatine;
- la figure 5 présente un graphique illustrant l'effet d'une administration de donépézil (5 mg/kg, voie orale) sur l'anxiété chez des rats traités ou non par l'oxaliplatine.

6. Description d'un mode de réalisation de l'invention

Le principe général de l'invention repose sur l'administration d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale pour prévenir et/ou traiter les neuropathies chimio-induites et leurs symptômes.

En particulier, l'invention comprend, dans un de ses aspects particulièrement intéressant, l'administration d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale en amont et/ou en parallèle de l'administration d'un composé anticancéreux neurotoxique choisi parmi un sel de platine, le bortézomib, la thalidomide, un poison du fuseau mitotique tels qu'un composé de la famille des taxanes ou un composé de la famille des épothilones, un alcaloïde de la pervenche de Madagascar, ou leur mélange.

Les sels de platine tels que l'oxaliplatine, le carboplatine et le cisplatine sont actuellement utilisés pour le traitement de certaines formes de cancer. Ils présentent tous une neurotoxicité plus ou moins importante en fonction des molécules, l'oxaliplatine étant le plus neurotoxique des sels de platine. Cette neurotoxicité se manifeste de manière aiguë suite à chaque administration d'oxaliplatine au patient, et devient chronique au fur et à mesure que le patient reçoit des doses de sels de platines (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine). Cette neurotoxicité se manifeste par l'apparition de signes rencontrés dans les douleurs neuropathiques comme des sensations de brûlures, de fourmillements, un engourdissement, l'allodynie, la paresthésie qui

persistent bien après l'arrêt du traitement. Les inventeurs ont observé de manière surprenante que l'administration d'une dose quotidienne d'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale en parallèle d'une injection de sels de platine permettait de réduire la douleur neuropathique causée par ces sels, et d'empêcher le développement d'une douleur chronique. Ils ont également constaté qu'administrer un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale avant d'administrer un sel de platine permettait de réduire davantage la douleur neuropathique voire de la prévenir. Les avantages de l'invention sont démontrés par les essais comparatifs suivants.

6.1. Protocole expérimental

6.1.1. Conditions expérimentales

Comme indiqué précédemment, l'oxaliplatine est un sel de platine de troisième génération qui succède au carboplatine et au cisplatine. L'oxaliplatine étant le plus neurotoxique de ces sels, les expériences ont été menées en utilisant l'oxaliplatine sur des rats mâles Sprague – Dawley.

L'oxaliplatine (Leancare, Royaume –uni) a été dissous dans une solution de glucose 5% à la concentration finale de 2 mg/ml afin d'obtenir un volume injectable de 1 mL/kg. La solution d'oxaliplatine est injectée 2 fois par semaine aux animaux par voie intraveineuse pendant une durée de 4,5 semaines (dose cumulée 18 mg/kg). Les animaux du groupe contrôle ont reçu une injection de glucose 5% par la même voie, à la même fréquence et au même volume.

Le chlorhydrate de donépézil est utilisé comme exemple d'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale (Aricept™ 10 mg, Pfizer, Etats-Unis). Pour simplifier l'explication, le chlorhydrate de donépézil sera nommé dans la suite des exemples sous le terme de « donépézil ». Il se présente sous la forme de comprimés pelliculés. Ces comprimés ont été réduits en fine poudre puis mis en suspension dans de l'eau contenant 0,5% de carboxyméthylcellulose (Sigma-Aldrich, France) afin d'obtenir une solution à 4 mg/ml. Le donépézil a été administré par voie orale à la dose de 5 mg/kg. Les animaux du groupe contrôle ont simplement reçu une administration de carboxyméthylcellulose 0,5% par la même voie, au même volume et à la même fréquence.

Différents groupes d'animaux ont été créés afin de comparer les conditions :

- un groupe contrôle de 8 rats ne recevant que les solutions contrôle (glucose 5% et carboxyméthylcellulose 0,5%) (groupe Sham);
- un groupe de 8 rats ayant reçu une solution d'oxaliplatine et une solution de carboxyméthylcellulose 0,5% (groupe O);
- 5 - un groupe de 8 rats ayant reçu une solution de glucose 5% et une solution de donépézil (groupe D);
- un groupe de 8 rats ayant reçu une solution d'oxaliplatine et une solution de donépézil (groupe O-D).

10 6.1.2. Tests comportementaux

L'allodynie, au froid ou mécanique, correspond à une sensation de douleur ressentie suite à un stimulus normalement indolore chez un individu bien portant. Ce phénomène est caractéristique d'une douleur neuropathique. Différents tests comportementaux standardisés ont été menés pour évaluer la douleur neuropathique sur
15 les animaux.

Test de Von Frey : allodynie mécanique

L'appareil électronique de Von Frey (Chaplan et al., 1994) comporte un manche portatif constitué d'une pointe en plastique reliée à un capteur de force. Les rats sont
20 placés dans des boîtes en plexiglas, disposées sur un grillage surélevé. Après une période d'habituation des rats, on applique la pointe perpendiculairement au centre des 5 coussinets plantaire de chaque patte postérieure. La pression appliquée est augmentée progressivement jusqu'à provoquer un réflexe de retrait de la patte. L'intensité du stimulus, la pression maximale appliquée (exprimée en grammes) est enregistrée par
25 l'appareil lors du retrait de la patte.

Test d'interaction sociale : anxiété

Ce test se déroule dans une arène équipée d'une caméra dans laquelle deux animaux sont mis en présence pendant 10 minutes. L'objectif de ce test est de mesurer le
30 temps d'interaction entre les animaux. Les deux animaux étudiés font toujours partie du même groupe de condition expérimentale pour éviter que le comportement d'un rat n'influe sur l'autre. Les rats interagissent entre eux par reniflage, toilettage, poursuite... Une augmentation des interactions indique un état non anxieux du rat tandis qu'une

diminution et une tendance à la prostration indique un état anxieux de l'animal. Au début de l'expérience, les animaux sont placés à des coins opposés de l'arène et le manipulateur quitte la pièce. L'arène est nettoyée entre deux expériences pour éviter que les odeurs des rats précédents ne perturbent les résultats.

5

Test d'immersion de la queue : allodynie au froid

La queue des rats est immergée dans un bain d'eau froide (10°C). L'immersion est maintenue jusqu'à ce que l'animal retire sa queue. La latence du retrait est chronométrée. Chaque mesure est effectuée en triplicat.

10

6.2. Résultats

Les résultats ont été analysés par la méthode ANOVA à mesures répétées (2 facteurs).

15 Sur les figures 1 à 6, les étoiles indiquent la significativité des résultats entre le groupe O et le groupe Sham selon l'échelle suivante :

- * = $p < 0,05$;
- ** = $p < 0,01$;
- *** = $p < 0,001$.

20 Les cercles indiquent la significativité des résultats entre le groupe O et le groupe D selon l'échelle suivante :

- α = $p < 0,05$;
- $\alpha\alpha$ = $p < 0,01$;
- $\alpha\alpha\alpha$ = $p < 0,001$.

25 Les dièses indiquent la significativité des résultats entre le groupe O et le groupe O-D selon l'échelle suivante :

- # = $p < 0,05$;
- ## = $p < 0,01$;
- ### = $p < 0,001$.

30

6.2.1. Effet d'une prise de donépézil sur la neuropathie induite par l'oxaliplatine

Les effets d'une administration d'une dose de donépézil de 5mg/kg sur l'allodynie mécanique statique et au froid ont été étudiés. Pour ces expériences, le donépézil a été administré aux rats à la fin du protocole d'injection de l'oxaliplatine, soit 31 jours après la première administration d'oxaliplatine, afin d'évaluer l'effet curatif du donépézil. Les
5 essais ont été conduits sur une durée de 3 heures, sur les 4 groupes de rats. Le temps t0 correspond au moment de l'injection. Les résultats sont présentés dans les figures 1 et 2.

La figure 1 présente les résultats de l'expérience sur l'allodynie statique, évaluée grâce au test de Von Frey électronique. Comme on peut le constater, les animaux traités par l'oxaliplatine (groupe O) ont montré une diminution du seuil de retrait de la patte par
10 rapport au groupe Sham. En d'autres termes, les animaux du groupe O ressentent une douleur à plus faible stimulation par rapport au groupe Sham. Ceci est cohérent avec les données cliniques récoltées chez l'humain. En revanche, on constate que les animaux du groupe O-D présentent une amélioration significative du seuil de retrait de la patte au bout de 30 min qui perdure jusqu'à 60 min après l'administration de donépézil.

La figure 2 présente les résultats de l'expérience sur l'allodynie au froid, évaluée grâce au test d'immersion de la queue dans de l'eau à 10°C. Les observations sont similaires à celles de la figure 1. Le groupe O présente un seuil de retrait de la queue
15 significativement plus bas que le groupe Sham, ce qui signifie que les rats traités à l'oxaliplatine seul ont une sensibilité au froid accrue par rapport aux rats traités par les véhicules. Les résultats du groupe O-D démontrent que l'administration de donépézil
20 permet aux rats d'augmenter leur tolérance au froid, ou autrement dit de diminuer l'allodynie au froid, au bout de 30 minutes et jusqu'à 120 minutes après la fin de l'administration.

En conclusion, ces essais démontrent que l'administration d'un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale permet de réduire
25 considérablement les symptômes de la douleur neuropathique induite par une exposition aux sels de platine. L'inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale permet d'inverser les signes de la douleur neuropathique en seulement 30 minutes. Ces résultats démontrent que l'administration d'un inhibiteur réversible de
30 l'acétylcholinestérase d'action centrale permet de supprimer la douleur neuropathique induite par l'oxaliplatine une fois installée.

6.2.2. Effet préventif d'une administration répétée de donépézil sur la neuropathie induite par l'oxaliplatine

L'expérience du point 6.2.2 a été menée sur le même modèle animal reproduisant la neuropathie induite par l'oxaliplatine, si ce n'est que l'étude a été menée entre J0 et J28.

5 Les rats ont reçu une dose de 5 mg/kg de donépézil deux fois par jour pendant 2 semaines (du jour 14 au jour 28). Le traitement au donépézil a été instauré avant l'apparition des symptômes d'allodynie tactile et thermique afin d'évaluer son effet préventif.

10 La figure 3 présente les résultats sur l'étude de l'allodynie mécanique, évaluée par le test de Von Frey. La figure 4 présente les résultats de l'effet d'une administration chronique de donépézil sur l'allodynie au froid, évaluée par le test d'immersion de la queue.

Comme on peut l'observer sur les figures 3 et 4, on constate que le groupe O présente une sensibilité accrue à la stimulation mécanique (figure 3) et au froid (figure 4) par rapport au groupe Sham. Cette observation est cohérente avec les résultats des essais de l'expérience 6.2.1 et les données cliniques chez l'homme.

En revanche, les figures 3 et 4 démontrent que les animaux traités par le donépézil de manière chronique (groupe O-D) ont des seuils de douleur significativement plus élevés que ceux des animaux traités par l'oxaliplatine seul (groupe O). Fait intéressant : les animaux du groupe O-D présentent des seuils de réponse au froid et à une stimulation mécanique similaires par rapport aux groupes Sham et D. Ceci démontre qu'une administration chronique d'un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale permet de prévenir le développement de la douleur neuropathique induite par les sels de platine, et ce jusqu'à la fin de l'étude.

25

6.2.3. Effet d'une administration de donépézil sur la neuropathie induite par l'oxaliplatine : évaluation de l'anxiété

L'effet du donépézil sur l'anxiété a été étudié sur les 4 groupes par le test d'interaction sociale. Le test a été réalisé à la fin du protocole d'administration de l'oxaliplatine, soit au jour 31. Une dose de 5 mg/kg a été administrée aux animaux des groupes D et O-D 30 minutes avant le test. Les résultats du test d'interaction sociale sont présentés sur la figure 5. Plus le temps d'interaction sociale est faible, plus l'animal est anxieux.

Comme on peut l'observer, les animaux du groupe O sont significativement plus anxieux que les animaux du groupe Sham. Les animaux du groupe D ont un niveau d'anxiété similaire à ceux du groupe Sham, la différence n'étant pas significative. En revanche, les animaux du groupe O-D ont un niveau d'anxiété équivalent à ceux du groupe Sham et significativement moindre à ceux du groupe O. En d'autres termes, l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase d'action centrale permet de réduire l'anxiété associée aux douleurs neuropathiques induites par une exposition aux sels de platine.

7. Conclusion

Comme cela a été démontré, les sels de platine, et l'oxaliplatine en particulier, induisent généralement une douleur neuropathique chez les animaux traités qui se manifeste notamment par une allodynie mécanique, une allodynie au froid ; elle est accompagnée d'un niveau d'anxiété significativement plus élevé que chez les sujets non traités. L'administration d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale après l'administration d'au moins un sel de platine permet de réduire les symptômes de la douleur neuropathique, comme cela a été démontré au point 6.2.1. Une telle administration de manière chronique permet également de prévenir le développement d'une douleur neuropathique, comme cela a été prouvé au point 6.2.2. Enfin, l'administration d'au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale permet de réduire également l'anxiété du patient souffrant de douleur neuropathique.

Par conséquent, la composition selon l'invention permet de réduire et prévenir les manifestations sensibles, et particulièrement la douleur, liées aux neuropathies induites par les sels de platine. Cela est intéressant car les cures de chimiothérapies aux sels de platine sont planifiées. Il est donc possible d'administrer au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase de manière préventive, avant ou pendant la cure de chimiothérapie aux sels de platine, afin d'empêcher le développement de la douleur neuropathique.

Les inventeurs proposent donc une alternative thérapeutique efficace et ciblée aux traitements actuels concentrés sur l'atténuation des symptômes.

REVENDICATIONS

1. Composition pour utilisation dans le traitement et/ou la prévention des neuropathies chimio-induites et leurs symptômes, ladite composition comprenant au moins un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale choisi parmi le groupe comprenant le donépézil, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, un de ses énantiomères pharmaceutiquement acceptable, et ladite neuropathie chimio-induite étant une neuropathie induite par un composé anticancéreux choisi parmi un sel de platine, le bortézomib, la thalidomide, un poison du fuseau mitotique ou leur mélange.
2. Composition pour utilisation selon la revendication 1 dans laquelle ledit inhibiteur est du chlorhydrate de donépézil.
3. Composition pour utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit composé anticancéreux neurotoxique est choisi parmi les sels de platine ; de préférence parmi le groupe comprenant le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine et leur mélange.
4. Composition pour utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit composé anticancéreux neurotoxique est un poison du fuseau mitotique choisi parmi les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar, les composés de la famille des épothilones, les composés de la famille des taxanes ou leur mélange.
5. Composition pour utilisation selon la revendication 4 dans laquelle ledit composé anticancéreux neurotoxique est choisi parmi les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar ; de préférence parmi la vincristine, ou leur mélange.
6. Composition pour utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit composé anticancéreux neurotoxique est choisi parmi le bortezomib, la thalidomide ou leur mélange.

7. Composition pour utilisation selon la revendication 2 comprenant entre 1 et 25 mg, de préférence entre 6 et 12 mg, de manière davantage préférée entre 5 à 10 mg de chlorhydrate de donépézil.

5

8. Composition pour utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la composition est administrée par voie orale.

10

9. Trousse comprenant un composé anticancéreux neurotoxique choisi parmi un sel de platine, le bortézomib, la thalidomide, un poison du fuseau mitotique ou leur mélange ; et un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase d'action centrale choisi parmi le groupe comprenant le donépézil, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, un de ses énantiomères pharmaceutiquement acceptable.

15

1/3

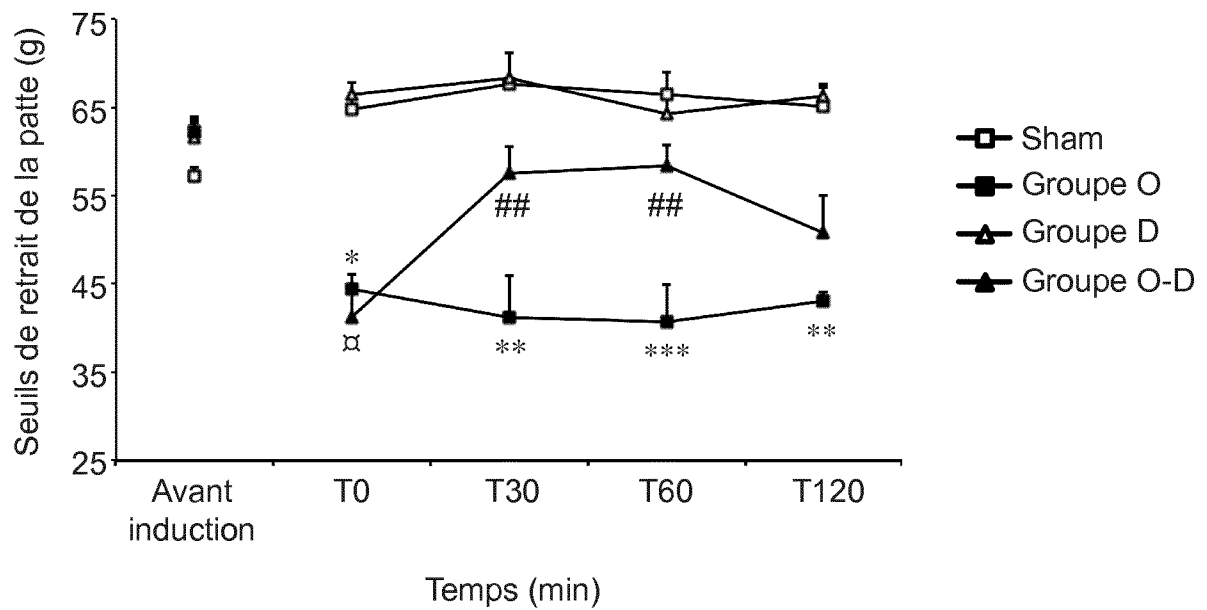


Fig. 1

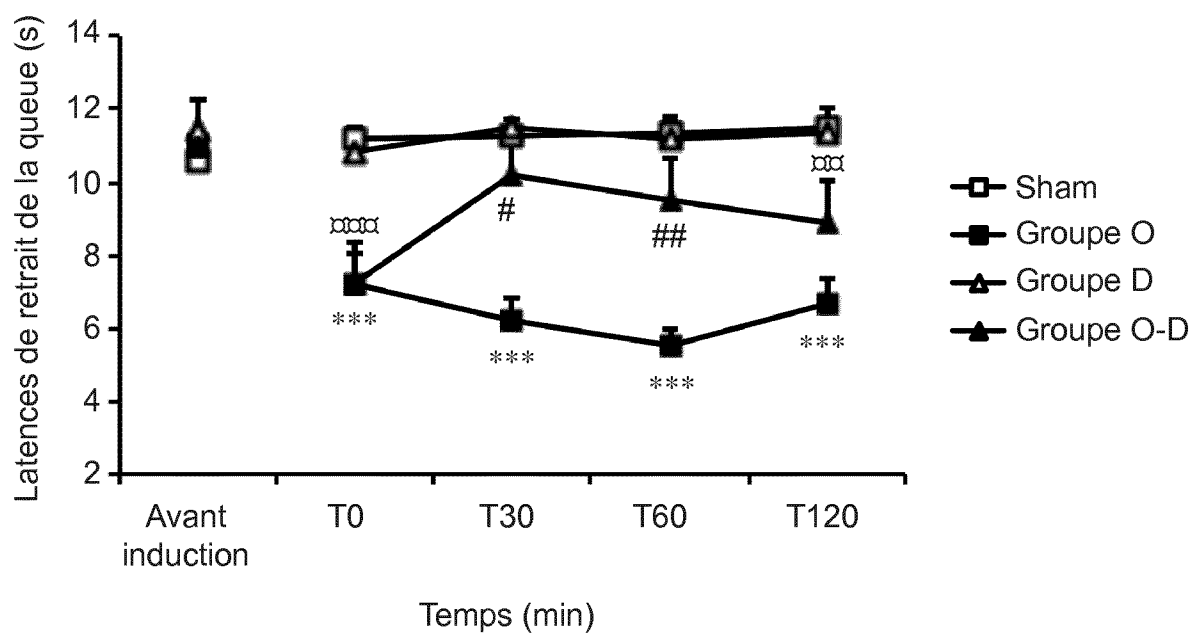


Fig. 2

2/3

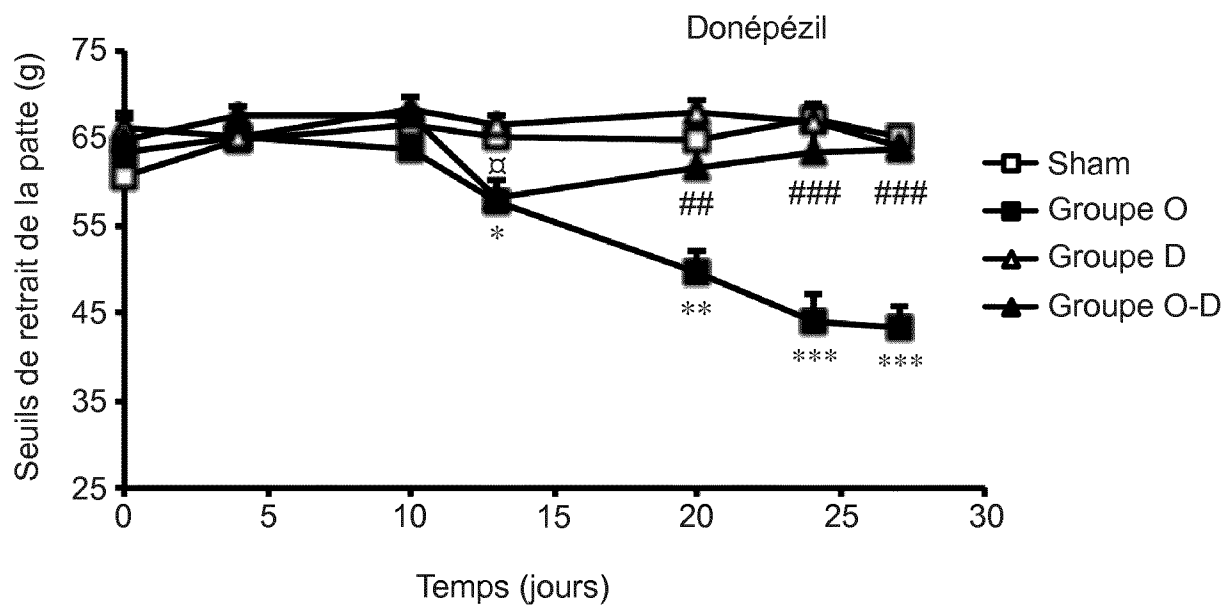


Fig. 3

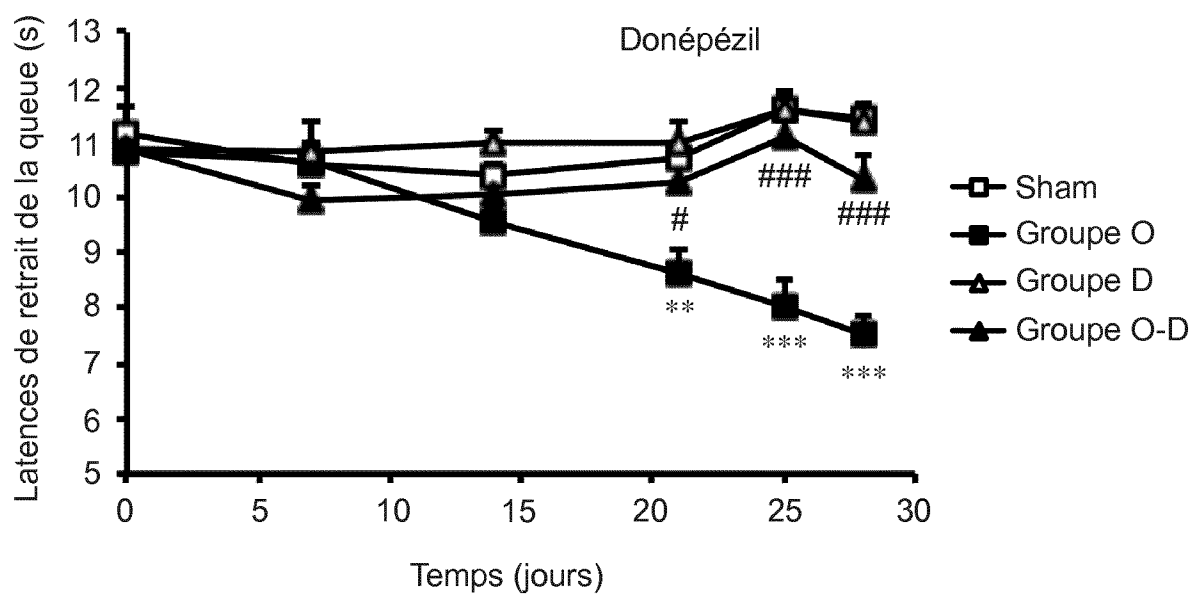
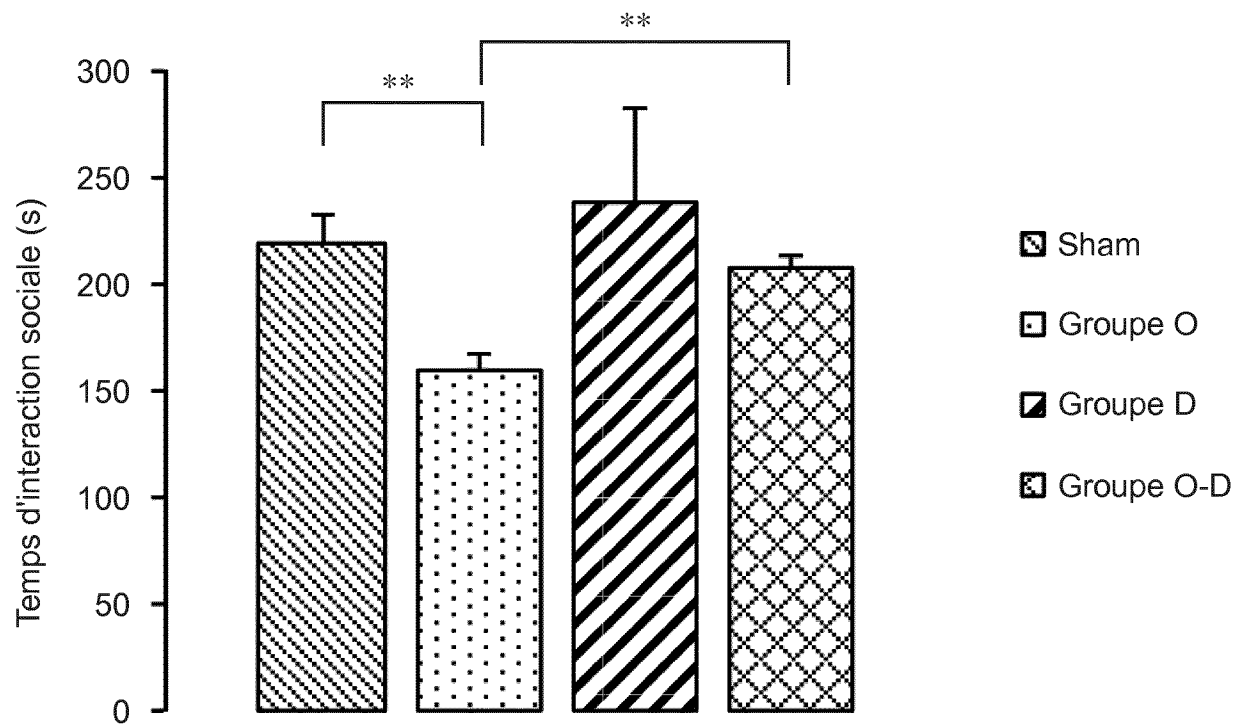


Fig. 4

3/3

Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/055836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61K9/00 A61K31/165 A61K31/445 A61K31/55 A61P25/00 A61P25/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/011412 A2 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; HANADA TAKAHISA [JP]) 22 January 2009 (2009-01-22) page 2, lines 5-16 page 14, lines 12-14, 25-26 page 29, lines 4-19	1-9
X	US 2006/264455 A1 (SCHACHTER STEVEN C [US]) 23 November 2006 (2006-11-23) page 1, paragraphs 2, 4 page 16, paragraph 150-154 ----- -/-	1-9
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 April 2015		Date of mailing of the international search report 08/05/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Houyvet-Landriscina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/055836

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kimura, M. Obata, H.: "Antihypersensitivity effects of donepezil in a rat model of neuropathic pain", 41st Annual Meeting of the Society-for-Neuroscience; Washington, DC, USA; November 12 -16, 2011 13 November 2011 (2011-11-13), XP002729486, Retrieved from the Internet: URL: http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=da447a65-6cf1-4b40-81b5-e8da6a784d42&cKey=c455fdeb-eab0-4479-b7ce-35d0a6c4906c&mKey={8334BE29-8911-4991-8C31-32B32DD5E6C8} [retrieved on 2014-09-09] abstract	1-9
Y	----- WO 2010/019560 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC [US]; LIU JULIE F [US]) 18 February 2010 (2010-02-18) page 2, paragraph 8 - page 3, paragraph 9 page 24, paragraph 97	1-9
Y	----- WO 2007/012154 A1 (HORTA LIMA CARLOS HENRIQUE [BR]) 1 February 2007 (2007-02-01) page 2, line 20 - page 5, line 3 page 7, line 6 - page 8, line 13	1-9
Y	----- SHAW EDWARD G ET AL: "Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 MAR 2006, vol. 24, no. 9, 20 March 2006 (2006-03-20) , pages 1415-1420, XP002729487, ISSN: 1527-7755 the whole document	1-9
A	----- AUTHIER NICOLAS ET AL: "Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats", NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE, vol. 291, no. 2, 15 September 2000 (2000-09-15), pages 73-76, XP002599724, ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01373-2 the whole document ----- -/--	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/055836

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MORIGUCHI SHIGEKI ET AL: "Modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by donepezil in rat cortical neurons", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 315, no. 1, October 2005 (2005-10), pages 125-135, XP002729488, ISSN: 0022-3565 abstract	1-9
X	FR 2 957 077 A1 (UNIV D AUVERGNE CLERMONT I [FR]) 9 September 2011 (2011-09-09) page 1, lines 4-7 page 3, lines 10-20	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/055836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009011412 A2	22-01-2009	CA 2690110 A1 EP 2164489 A2 JP 2010533126 A US 2010168174 A1 WO 2009011412 A2	22-01-2009 24-03-2010 21-10-2010 01-07-2010 22-01-2009
US 2006264455 A1	23-11-2006	CA 2609612 A1 EP 1901733 A1 US 2006264454 A1 US 2006264455 A1 US 2010234416 A1 US 2012107392 A1 WO 2006127748 A1	30-11-2006 26-03-2008 23-11-2006 23-11-2006 16-09-2010 03-05-2012 30-11-2006
WO 2010019560 A1	18-02-2010	NONE	
WO 2007012154 A1	01-02-2007	CA 2616858 A1 WO 2007012154 A1	01-02-2007 01-02-2007
FR 2957077 A1	09-09-2011	CA 2791009 A1 CN 102917701 A EP 2542235 A1 FR 2957077 A1 US 2013064775 A1 WO 2011107710 A1	09-09-2011 06-02-2013 09-01-2013 09-09-2011 14-03-2013 09-09-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/055836

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K45/06 A61K9/00 A61K31/165 A61K31/445 A61K31/55 A61P25/00 A61P25/02 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2009/011412 A2 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; HANADA TAKAHISA [JP]) 22 janvier 2009 (2009-01-22) page 2, ligne 5-16 page 14, ligne 12-14, 25-26 page 29, ligne 4-19 -----	1-9
X	US 2006/264455 A1 (SCHACHTER STEVEN C [US]) 23 novembre 2006 (2006-11-23) page 1, alinéas 2, 4 page 16, alinéa 150-154 ----- -/-	1-9
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 28 avril 2015		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/05/2015
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Houyvet-Landriscina

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	Kimura, M. Obata, H.: "Antihypersensitivity effects of donepezil in a rat model of neuropathic pain", 41st Annual Meeting of the Society-for-Neuroscience; Washington, DC, USA; November 12 -16, 2011 13 novembre 2011 (2011-11-13), XP002729486, Extrait de l'Internet: URL: http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=da447a65-6cf1-4b40-81b5-e8da6a784d42&cKey=c455fdeb-eab0-4479-b7ce-35d0a6c4906c&mKey={8334BE29-8911-4991-8C31-32B32DD5E6C8} [extrait le 2014-09-09] abrégé	1-9
Y	WO 2010/019560 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC [US]; LIU JULIE F [US]) 18 février 2010 (2010-02-18) page 2, alinéa 8 - page 3, alinéa 9 page 24, alinéa 97	1-9
Y	WO 2007/012154 A1 (HORTA LIMA CARLOS HENRIQUE [BR]) 1 février 2007 (2007-02-01) page 2, ligne 20 - page 5, ligne 3 page 7, ligne 6 - page 8, ligne 13	1-9
Y	SHAW EDWARD G ET AL: "Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 MAR 2006, vol. 24, no. 9, 20 mars 2006 (2006-03-20), pages 1415-1420, XP002729487, ISSN: 1527-7755 le document en entier	1-9
A	AUTHIER NICOLAS ET AL: "Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats", NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE, vol. 291, no. 2, 15 septembre 2000 (2000-09-15), pages 73-76, XP002599724, ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01373-2 le document en entier	1-9
	-/--	

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	MORIGUCHI SHIGEKI ET AL: "Modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by donepezil in rat cortical neurons", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 315, no. 1, octobre 2005 (2005-10), pages 125-135, XP002729488, ISSN: 0022-3565 abrégé	1-9
X	----- FR 2 957 077 A1 (UNIV D AUVERGNE CLERMONT I [FR]) 9 septembre 2011 (2011-09-09) page 1, ligne 4-7 page 3, ligne 10-20 -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/055836

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009011412 A2	22-01-2009	CA 2690110 A1 EP 2164489 A2 JP 2010533126 A US 2010168174 A1 WO 2009011412 A2	22-01-2009 24-03-2010 21-10-2010 01-07-2010 22-01-2009
US 2006264455 A1	23-11-2006	CA 2609612 A1 EP 1901733 A1 US 2006264454 A1 US 2006264455 A1 US 2010234416 A1 US 2012107392 A1 WO 2006127748 A1	30-11-2006 26-03-2008 23-11-2006 23-11-2006 16-09-2010 03-05-2012 30-11-2006
WO 2010019560 A1	18-02-2010	AUCUN	
WO 2007012154 A1	01-02-2007	CA 2616858 A1 WO 2007012154 A1	01-02-2007 01-02-2007
FR 2957077 A1	09-09-2011	CA 2791009 A1 CN 102917701 A EP 2542235 A1 FR 2957077 A1 US 2013064775 A1 WO 2011107710 A1	09-09-2011 06-02-2013 09-01-2013 09-09-2011 14-03-2013 09-09-2011