



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2007/02/19
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/08/23
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/08/14
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: IB 2007/000390
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/093909
(30) Priorité/Priority: 2006/02/17 (FRPCT/FR06/000372)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 31/135* (2006.01),
A61K 31/19 (2006.01), *A61K 31/40* (2006.01),
A61K 31/485 (2006.01), *A61P 25/30* (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
TRIMARAN LIMITED, GB
(72) Inventeur/Inventor:
SANCHEZ, MARIO, FR
(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A OPTIMISER DES TRAITEMENTS DE
SUBSTITUTION ET ELARGIR LA PHARMACOPEE AU TRAITEMENT GLOBAL DES ADDICTIONS
(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR OPTIMIZING SUBSTITUTION TREATMENTS AND
EXTENDING THE PHARMACOPOEIA TO GLOBAL TREATMENT OF ADDICTIONS

(57) **Abrégé/Abstract:**

The invention concerns the field of the necessities of life and more particularly the field of therapeutics. More particularly, it concerns pharmaceutical compositions for a return to abstinence of users of addictive drugs in the form of a combination of two drugs consisting of a partial or total ligand of dopaminergic receptors, in particular D1, D2 and D3 receptors, and having a direct prodopaminergic activity and an indirect prodopaminergic product, in the form of a pharmaceutical composition for oral, parenteral or transdermal administration. The invention also concerns a method for fighting against various forms of addiction to legal or illegal drugs.

(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
23 août 2007 (23.08.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/093909 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/135 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2007/000390

(22) Date de dépôt international :

19 février 2007 (19.02.2007)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

PCT/FR06/000372 17 février 2006 (17.02.2006) FR

(71) **Déposant** (pour tous les États désignés sauf US) : **TRI-MARAN LIMITED** [GB/GB]; 105 St. Peter's Street, St. Albans, Hertfordshire AL1 3EJ (GB).

(72) Inventeur; et

(75) **Inventeur/Déposant** (pour US seulement) : **SANCHEZ, Mario** [AR/FR]; 48, rue Beaubourg, F-75003 Paris (FR).

(74) **Mandataires** : **BENECH, Frédéric** etc.; 146-150, avenue des Champs-Élysées, F-75008 Paris (FR).

(81) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative à l'identité de l'inventeur (règle 4.17.i))
- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii))

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR OPTIMIZING SUBSTITUTION TREATMENTS AND EXTENDING THE PHARMACOPOEIA TO GLOBAL TREATMENT OF ADDICTIONS

(54) **Titre :** NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A OPTIMISER DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION ET ELARGIR LA PHARMACOPÉE AU TRAITEMENT GLOBLA DES ADDICTIONS

(57) **Abstract:** The invention concerns the field of the necessities of life and more particularly the field of therapeutics. More particularly, it concerns pharmaceutical compositions for a return to abstinence of users of addictive drugs in the form of a combination of two drugs consisting of a partial or total ligand of dopaminergic receptors, in particular D1, D2 and D3 receptors, and having a direct prodopaminergic activity and an indirect prodopaminergic product, in the form of a pharmaceutical composition for oral, parenteral or transdermal administration. The invention also concerns a method for fighting against various forms of addiction to legal or illegal drugs.

(57) **Abrégé :** La présente invention se situe dans le domaine des nécessités de la vie et plus particulièrement dans le domaine de la thérapeutique. Elle se rapporte plus particulièrement à des compositions pharmaceutiques destinées au retour à l'abstinence des habitués des drogues provoquant de l'accoutumance sous la forme d'une combinaison de deux médicaments constituée d'un ligand partiel ou complet des récepteurs dopaminergiques - en particulier des récepteurs (D1, D2 et D3), et possédant une activité pro-dopaminergique directe et d'un produit prodopaminergique indirect, sous forme d'une composition pharmaceutique destinée à l'administration par voie orale, parentérale ou transdermique. L'invention se rapporte également à une méthode de lutte contre les différentes formes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites.

WO 2007/093909 A1

« Nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à optimiser des traitements de substitution et élargir la pharmacopée au traitement global des addictions »

5 L'invention concerne le domaine des nécessités de la vie et, plus particulièrement le domaine de la thérapeutique.

Elle se rapporte plus particulièrement à des compositions pharmaceutiques destinées à aider au retour à l'abstinence, d'une
10 manière puissante, les habitués des drogues provoquant de l'accoutumance et, ainsi, de les amener à retrouver une activité sociale et/ou professionnelle normale.

L'addiction (ou dépendance) peut être définie comme un
15 trouble comportemental, caractérisé par une recherche compulsive du produit qui cause cette dépendance et ce, en dépit des conséquences néfastes pour la santé, la vie familiale, professionnelle, etc... dont est parfaitement consciente la personne dépendante.

20 Cette perte de contrôle comportemental apparaît à la suite de consommations répétitives, mais dans le cas de l'héroïne et des opiacées, le passage de l'abus de ces substances à l'addiction peut être très bref. Ceci est fonction d'un certain nombre de paramètres génétiques et environnementaux propres à chaque individu.

25 Cette dépendance est due à la stimulation excessive et répétée des récepteurs opioïdes, en particulier de type mu (Matthes et al. Nature, 1996,383,819-823), plus particulièrement dans les structures cérébrales formant le système limbique (aire tegmentale ventrale, noyau
30 accumbens, amygdale, cortex préfrontal, etc...). Il s'ensuit progressivement des changements du fonctionnement des neurones qui entretiennent cet état de dépendance et, surtout, provoquent une rémanence très puissante et temporellement très longue, des effets de la substance.

35 Ceux-ci se caractérisent par des effets de sédation, d'euphorie, de réduction des tensions intérieures du consommateur. De plus, il existe un effet de plaisir « orgasmique », dénommé « rush », qui suit

par exemple l'injection d'héroïne. L'effet de cette substance et des opioïdes, ou autres drogues très addictives, telle que la cocaïne, entraîne, en retour, une exaltation des systèmes de contrôles neuronaux produisant un effet inverse c'est à dire : l'anxiété, la dysphorie, etc.. Cet effet inverse apparaît, en particulier lors de l'arrêt de la consommation de la drogue : c'est le « syndrome de sevrage », très douloureux et, dans la plupart des cas, de courte durée, donnant lieu à des rechutes répétitives.

L'une des manières de diminuer ces états très douloureux qui « attachent » la personne dépendante à sa drogue, est de rechercher à stabiliser le patient en évitant les états extatiques de « rush », et en traitant l'origine des troubles majeurs du comportement qui ont conduit à l'addiction.

Les succès les plus spectaculaires ont été obtenus en substituant l'héroïne, ou d'autres opioïdes addictifs, par des substances également capables de stimuler les récepteurs opioïdes, mais de manière moins puissante, et ce pour différentes raisons. Pour certains d'entre eux, il s'agit d'un problème de pharmacocinétique qui conduit à une imprégnation lente et longue du cerveau par cette substance opioïde. De ce fait, les récepteurs ne sont jamais stimulés puissamment, comme ils le sont par l'héroïne, mais ils le sont suffisamment pour que le patient ne souffre pas d'un état de manque et d'un besoin incontrôlable de se fournir la « substance » (craving). C'est le cas de la méthadone, agoniste complet (full), utilisé en traitement de substitution à l'héroïne dès 1964 aux USA, et approuvé par la FDA en 1973. Une autre substance de plus en plus utilisée est la buprénorphine, qui est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu avec une longue durée d'action. De ce fait, la buprénorphine est incapable, même à hautes doses, de conduire au « rush » exposé précédemment.

Ces traitements de substitution donnent des résultats remarquables, mais souffrent d'un défaut majeur. Ils ne conduisent qu'à une réduction souvent relative du comportement addictif. Les thérapeutiques de substitution ont permis la prise en compte et la considération par le monde médical du traitement pharmacologique de la dépendance à l'héroïne. Leur apport est incontestable en France comme dans le monde.

L'art antérieur (US 2005/014786, US 2005/171110, US 2005/080087, WO 2005/016286) décrit déjà une action spécifique sur les récepteurs CB₁-CB₂ cannabinoïdes sous une forme antagoniste alors que la présente demande de brevet décrit une modulation agoniste simultanée, de manière
5 directe et indirecte des récepteurs dopaminergiques D₁, D₂ et/ou D₃.

Ce concept est suffisamment différent des précédents documents car selon l'invention, les substances opioïdes, agonistes dopaminergiques, comme peuvent l'être la méthadone ou la buprenorphine, agissent sur les mêmes
10 récepteurs et dans le même sens que ceux sur lesquels les drogues stupéfiantes agissent. A la différence des traitements de substitution et contrairement à l'opinion avancée dans les documents précédemment cités, selon laquelle les produits agissent d'une manière opposée à l'effet stupéfiant des cannabinoïdes, les compositions selon l'invention agissent
15 plutôt à la manière de la Naloxone. La présente invention devrait trouver une application thérapeutique en partant de la modulation des récepteurs concernés et d'une stimulation cinétique et potentielle particulière, et non pas d'une action antagoniste.

20 En effet, l'invention décrite dans la référence US 2005/01476A1 n'est pas précisément un traitement de l'addiction mais doit être considéré comme un traitement psychiatrique plus large allant de la schizophrénie à l'anxiété, au milieu duquel pourrait trouver une place le traitement de l'addiction, puisque l'usage du cannabis est un problème majeur dans ce
25 domaine. Toutefois, le défaut de spécificité autorise la description de toute substance psychotrope comme un traitement potentiel de l'addiction mais la spécificité est largement non prouvée après l'action agoniste (agent bloqueur) de la molécule et de la drogue responsable de l'abus. En d'autres termes les références de l'art antérieur traitent principalement les
30 signes symptomatiques de la maladie et c'est ce que les auteurs des références antérieures (US 2005/171110) confirment : les modulateurs des récepteurs aux cannabinoïdes peuvent réduire ou améliorer l'abus

d'une substance ou les troubles par addiction. C'est pourquoi une combinaison des modulateurs du récepteur aux cannabinoïdes avec des médicaments employés pour traiter des troubles addictifs peuvent entraîner une réduction de dose ou améliorer l'efficacité des
5 thérapeutiques des troubles courants liés à l'addiction.

La présente invention est donc une combinaison déterminée de traitements qui vont éventuellement être utilisés pour des applications psychiatriques diverses mais qui sont surtout destinés au traitement de
10 l'addiction. Ceci ne signifie pas que les différents composés de l'invention pourraient être ajoutées à d'autres médicaments déjà utilisés, mais que la combinaison spécifique de ces deux molécules va opérer mieux que l'une ou l'autre, prise isolément sur une population de malades qui ne peut pas être définie au préalable comme psychotique ou par un autre diagnostic
15 connu.

Cette invention a pour résultat de modifier les schémas thérapeutiques actuels d'entretien contrairement aux autres pour lesquels les doses augmentent aussi longtemps jusqu'à ce que la sédation apparaisse. Le
20 principe du présent traitement consiste à mettre en place une seconde molécule qui procure essentiellement aux traitements d'entretien un dosage le plus bas possible mais nécessaire.

Les références de l'art antérieur décrivent un traitement qui pourrait être
25 ajouté aux traitements existants réguliers. Ils ne décrivent pas celui-ci comme un traitement qui pourrait garantir d'obtenir par l'association de deux éléments particuliers, un effet thérapeutique meilleur que celui obtenu avec l'un ou l'autre des éléments administrés isolément.

30 C'est pourquoi à la différence des références antérieures selon lesquelles les médicaments anti-dopaminergiques tels que l'halopéridol ou l'olanzapine peuvent être associés à un médicament anti-psychotique

conventionnel, la présente invention explicite le fait qu'une action double sur un système dopaminergique donné, peut traiter des drogués qui répondent à un diagnostic de psychose.

La présente invention tire son efficacité d'actions simultanées, directes et indirectes, ce qui a pour effet précisément une action sur les neurones dopaminergiques.

La référence WO2004/100992 (Pfizer) décrit un élément nouveau visant à améliorer les traitements antipsychotiques du type « nouvelle génération » comme par exemple un traitement par un antipsychotique conventionnel auquel les auteurs de cette référence ajoutent soit des benzodiazépines, soit des modulateurs GABAergiques.

Cette référence ne décrit ni le traitement des addicts ni le traitement de l'addiction, mais une amélioration du traitement de la psychose.

Le principe thérapeutique selon lequel on additionne un agoniste et un antagoniste dopaminergique et non pas un agoniste + un autre agoniste, se trouve ici décrit mais ni la buprenorphine ni la méthadone ne figurent dans la liste supposée exhaustive de molécules décrites par les auteurs précédents.

La référence WO2005/181071 décrit une innovation visant à obtenir une amélioration dans le traitement de la dépression dans laquelle les dépressions résistantes aux traitements classiques résulteraient d'une nouvelle hypothèse concernant la transmission des mono amines. Cette référence ne décrit ni le traitement des addicts ni le traitement de l'addiction mais décrit une amélioration du traitement de la psychose. L'inventeur compte soit sur l'association antagoniste dopaminergique + SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), soit sur des régulateurs de l'humeur + SSRI. Le principe thérapeutique associe ainsi un agoniste et

un antagoniste quoiqu'il n'y ait absolument aucune description d'un tel principe.

Plus précisément, aucun des deux principes actifs n'est un agoniste direct
5 du système dopaminergique. En fait, les auteurs utilisent un agoniste indirect parmi l'un des deux (SSRI) qui est un agoniste dopaminergique très lent ou même retardé. Ceci contribue à dénaturer et à différencier d'une manière définitive ce système, de celui, objet de la présente demande de brevet. En particulier, ni la buprénorphine ni la méthadone ne sont
10 énumérées comme agonistes dopaminergiques dans la liste supposée exhaustive de molécules agonistes dopaminergiques, fournie dans la référence US2005/181071.

En définitive la présente invention ne se rapporte pas à un effet sur les
15 récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2). En outre la présente invention ne concerne pas deux actions opposées (agonistes ou antagonistes) mais essentiellement surtout deux actions agonistes simultanées. Il doit en résulter une action dopaminergique stable amenée par ces actions simultanées. Pour obtenir un tel résultat, on utilise une association
20 d'activateurs direct et indirect. Une « action directe » veut dire une action selon laquelle une molécule administrée va activer directement une réaction sur les neurones dopaminergiques qui peut être d'inhibition ou de stimulation. Une « action indirecte » veut dire qu'on active des neuro-modulateurs qui vont secondairement (ou par voie de conséquence)
25 stimuler les neurones dopaminergiques.

La présente invention a donc pour objet une combinaison bien déterminée de traitements qui peuvent éventuellement être déclinée pour des applications psychiatriques mais qui se rapporte tout particulièrement
30 aux phénomènes d'addiction. Ceci ne signifie pas que les molécules en cause pourraient être ajoutées à d'autres qui sont déjà utilisées mais que la combinaison spécifique revendiquée de deux molécules va opérer d'une

manière plus efficace que l'une ou l'autre prise isolément sur une population de patients qui ne peuvent pas être définie au préalable comme des psychotiques ou pour d'autres diagnostics connus.

- 5 La présente invention a pour objet de modifier les thérapeutiques actuelles des traitements de substitution (maintenance OST), ce que ne font pas les autres : un principe habituel consiste à augmenter les doses jusqu'à ce que la sédation apparaisse. Selon la présente technique, il est préférable de mettre en place une seconde molécule de façon à mettre les traitements
10 de substitution à leur niveau de posologie le plus faible possible mais cependant nécessaire.

Ces moyens thérapeutiques et le développement des neurosciences ont amplifiés les connaissances dans le champ plus large des addictions.

- 15 Pour autant, les troubles persistants qui surviennent au long d'un traitement de substitution chez des centaines de milliers de patients, signalent la limite de leur efficacité. S'il est relativement facile de devenir abstinent d'une drogue, le rester est plus difficile.

Le développement de la recherche dans ces domaines n'a pas fourni, à ce
20 jour, d'indication précise sur des traitements transposables aux autres produits capables de produire une addiction. On sait néanmoins que tous ces produits agissent sur 3 systèmes fondamentaux (opioïde, GABAergique et dopaminergique) et qu'ils produisent tous, in fine, une augmentation de la transmission dopaminergique.

25

Dans la présente demande de brevet on a basé l'invention sur le principe selon lequel il est important de mettre en œuvre simultanément deux molécules prodopaminergiques directes et indirectes chez des patients dépendants. Cette régulation spécifique permettra un
30 retour progressif à une situation neuronale plus proche de la stabilité, aidant au rétablissement des systèmes qui avaient été dérégulés par la prise répétée de composés pendant la période d'addiction. Cela vaudra

pour les traitements substitutifs aux opiacés, mais également pour les compléments.

L'invention, objet de la présente demande de brevet, réside dans le fait que, contre toute attente, le traitement des personnes dépendantes à l'héroïne et aux opioïdes et également, à un moindre degré, aux psycho-stimulants (cocaïne par exemple), par la combinaison d'un ligand des récepteurs dopaminergiques avec une action prodopaminergique (appelé par la suite prodopaminergique direct), en particulier du type D2 et/ou D3, et d'un deuxième composé que l'on peut qualifier de pro-dopaminergique, n'agissant pas directement sur les récepteurs dopaminergiques mais modulant la libération de dopamine de façon indirecte (opioïde – dont méthadone, buprénorphine, LAM (Levo-alpha acétylméthadol) ou toutes les autres substances revendiquées pour posséder cette propriété agissant sur les récepteurs opioïdes ...) (appelé par la suite pro-dopaminergique indirect), amène à une amélioration rapide de l'état de tension psychique intérieure qui conduit à la recherche compulsive de la substance addictive.

Ainsi, l'association, lors de l'administration des deux substances (un pro-dopaminergique direct et un pro-dopaminergique indirect) est capable de produire un effet anti-addiction, au moins durant les premières semaines du traitement.

Sans que cette constatation ne soit entièrement expliquée, elle est le fruit d'études cliniques expérimentales.

L'amélioration de l'état physique des personnes dépendantes est telle qu'elle permet d'établir très rapidement une recherche des causes profondes du comportement compulsif, caractéristique de l'addiction.

L'invention a donc spécifiquement pour objet une composition pharmaceutique contenant une combinaison de deux médicaments, de préférence sous forme de kit, destinée à être administrée, simultanément ou successivement, pour faciliter le sevrage, qui consiste en une association de deux agonistes : l'un pro-dopaminergique direct en particulier des récepteurs D1, D2 et D3, et

l'autre un pro-dopaminergique indirect (capable de moduler la libération de dopamine), dont les produits de substitution aux opioïdes, sous la forme d'une composition pharmaceutique destinée à l'administration par voie orale parentérale ou transdermique.

5

L'agoniste dopaminergique est, de préférence, un agoniste du type D1, D2, ou D2/D3.

10 Parmi les agonistes dopaminergiques, les molécules les plus utilisées sont :

- L'Amisulpride (à un dosage pro-dopaminergique),
- la Risperidone,
- l'olanzapine.

15

D'autres substances modulatrices de la libération de dopamine, telles que le sulpiride, la métoclopramide ou bien encore l'halopéridol peuvent également être utilisées.

20

L'agoniste pro-dopaminergique indirect peut être défini comme une substance susceptible de se fixer, ou non, sur ou dans des récepteurs aux opioïdes, qui ne manifeste que faiblement une activité euphorisante et/ou qui ne manifeste qu'un effet limité d'accoutumance. On pourra citer, à cet égard, la méthadone, la buprénorphine, le produit 25 dénommé LAM, la nalorphine, le naltrexate, le Levallorphan, et, d'une manière générale, toute substance décrite comme possédant une telle propriété. Il peut également s'agir du cocaéthylène.

30

L'invention réside donc dans le fait d'administrer une telle association soit simultanément sous la forme d'une composition pharmaceutique unique définie, soit sous la forme d'un kit contenant chacun desdits principes actifs sous une forme séparée qui pourra ainsi être administré à des posologies variables, ou à des rythmes différents ou selon un ordre différent, ou sous des formes différentes.

35

On pourra donc ainsi administrer l'association des deux principes actifs sous deux formes pharmaceutiques identiques comme des comprimés, des gélules, des dragées, des gouttes, ou sous des formes

différentes comme des gélules de couleurs différentes ou des gouttes de solutés de composition différente.

Les concentrations en principes actifs pourront également varier, passant d'un dosage fort à un dosage plus faible, en fonction des besoins thérapeutiques, de la poursuite du traitement et de la survenue d'effets secondaires.

On connaît déjà l'utilisation de l'Amisulpride ou de ses sels et, notamment, du S(-)Amisulpride pour le traitement des symptômes affectifs ou cognitifs de la schizophrénie, pour le traitement de l'autisme, ou le traitement des dyskinésies tardives provoquées par les neuroleptiques (PCT/EP99/05325). Le brevet PCT/EP99/05325 mentionne également que le S(-)Amisulpride peut être utilisé contre « Drug Addiction », sans autre précision.

L'Amisulpride est un des nombreux représentants de la série des benzamides décrits dans le brevet US 4,401,822 comme substance anti-apomorphine. La synthèse de l'Amisulpride sous forme racémique ou énantiomériquement pure [S(-)] est décrite dans la demande PCT/EP99/05325, ainsi que celle de ses sels.

L'Amisulpride est décrit en pharmacologie comme déplaçant le [³H] raclopride des récepteurs D2 limbiques. L'Amisulpride, du fait de son action centrale, peut être considéré comme un médicament antipsychotique chez des sujets atteints de schizophrénie, surtout en manifestant moins d'effets secondaires que les produits neuroleptiques anti-psychotiques connus, tels que le syndrome extrapyramidal, etc...

L'Amisulpride est donc un médicament connu mais jusqu'ici utilisé dans d'autres indications neuro-psychiatriques.

L'effet des médicaments, objet de la présente association, se manifeste rapidement et déjà dans des études précliniques, un effet positif est noté compte-tenu de l'effet d'imprégnation.

Les doses administrées dans le cadre des compositions pharmaceutiques selon l'invention seront variables en fonction de l'effet

L'effet des médicaments, objet de la présente association, se manifeste rapidement et déjà dans des études précliniques, un effet positif est noté compte-tenu de l'effet d'imprégnation.

5 Les doses administrées dans le cadre des compositions pharmaceutiques selon l'invention seront variables en fonction de l'effet désiré, de l'ancienneté de la dépendance aux drogues addictives et de l'intensité de l'action contre l'accoutumance désirée.

10 Les doses de substances pro-dopaminergiques directes pourront varier de 1 mg à 600 mg par prise unitaire. Les doses du composé pro-dopaminergique indirect varieront de 0,2 mg à 2 000 mg par prise unitaire, préférentiellement de 0,2 mg à 300 mg par prise unitaire.

15 Dans une forme d'exécution préférée de l'invention, la combinaison sera formée de comprimés de composé prodopaminergique direct, contenant de 25 mg à 500 mg de principe actif, et de comprimés de substance prodopaminergique indirecte, à la dose de 0, 2 mg à 500 mg par prise unitaire. Le composé prodopaminergique direct est
20 préférentiellement l'Amisulpride. La substance prodopaminergique indirecte est préférentiellement choisie parmi la méthadone, la buprénorphine, le produit dénommé LAM, la nalorphine, le naltrexate, le Levallorphan et le cocaéthylène.

25 Une autre forme d'exécution particulièrement utile sera la présentation sous forme d'un kit contenant par exemple deux flacons d'une préparation solide ou liquide, l'un des flacons contenant une solution de substance prodopaminergique directe, l'autre flacon contenant une solution ou une suspension de substance prodopaminergique
30 indirecte, comme par exemple un sirop ou une suspension aqueuse de méthadone.

Dans un autre mode de réalisation de la combinaison selon l'invention, on pourra réaliser des formes combinées, notamment des
35 formes sèches contenant les deux principes actifs et réalisant ainsi une administration simultanée. On peut ainsi envisager des comprimés bi-couche ou des dragées à double noyau contenant, dans une des parties de la forme pharmaceutique, la substance prodopaminergique directe et,

dans l'autre partie, la substance prodopaminergique indirecte. Des comprimés à barre de cassure sont également une forme d'administration aisée.

5 Des formes injectables peuvent être également réalisées. Elles permettent l'administration simultanée des deux principes actifs de la combinaison. Elles se justifient en particulier pour la réalisation de formes dépôt à action prolongée. Des formes transdermiques peuvent également être envisagées avec un effet prolongé.

10

Il est également possible de réaliser des associations fixes contenant des doses déterminées de chacun des principes actifs soit sous forme libre, soit sous forme combinée physiquement, soit sous forme combinée chimiquement, comme par exemple un sel double avec un acide polycarboxylique, ou avec une résine acide. Ces associations devront être
15 fixées au cours des essais cliniques, elles sont cependant d'une utilisation moins facile si on doit viser une large distribution des produits et l'obtention de résultats favorables.

20

Le schéma posologique habituel consiste, en général, à utiliser des doses faibles de médicament prodopaminergique, puis à augmenter progressivement les doses pour obtenir un effet « en plateau ».

25

Dans le cas de l'Amisulpride, la posologie journalière variera de 50 à 500 mg, et par prise de 50 à 400 mg.

Dans le cas de la Risperidone, la posologie variera de 1 à 4 mg par jour.

30

L'administration de produits prodopaminergiques indirects, et notamment de méthadone, variera de 5 à 120 mg par prise. Les doses de buprénorphine, de sulfate de morphine ou de nalorphine seront d'un ordre proportionnellement équivalent.

35

L'ordre d'administration des deux composants de l'association selon l'invention n'est pas déterminant et peut être modulé selon les besoins de la thérapeutique. Il paraîtrait préférable d'assurer l'administration en premier lieu de la substance prodopaminergique

indirecte, puis du produit prodopaminergique directe. Il est possible, au contraire, d'administrer en premier lieu le produit prodopaminergique direct suivi ensuite de l'administration du produit prodopaminergique indirect. De toutes façons, il est plus commode que l'administration des
5 deux principes actifs soit simultanée.

L'invention a encore pour objet une composition pharmaceutique constituée d'une association d'un produit prodopaminergique direct ou d'un de ses sels, et d'un produit
10 prodopaminergique indirect ou d'un de ses sels, contenant par exemple de 50 à 500 mg d'Amisulpride et de 0,2 à 30 mg de produit prodopaminergique indirect dans un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable. La posologie est modulée en croissant en premier lieu, puis lorsque l'effet seuil est atteint, la posologie
15 de l'un et/ou l'autre des produits prodopaminergiques est diminuée. Le produit prodopaminergique indirect est choisi parmi la naltrexone, la nalorphine et la buprénorphine, préférentiellement la buprénorphine.

Un autre objet de l'invention réside dans la production d'un
20 kit renfermant un premier dosage pharmaceutiquement approprié de substance dopaminergique direct comme l'Amisulpride sous forme de base ou sous forme de sel, sous forme racémique ou sous forme d'énantiomère, à la dose de 100 à 400 mg et un second dosage pharmaceutiquement approprié de méthadone renfermant de 5 à 200 mg de méthadone par
25 prise unitaire.

Un autre objet de l'invention réside dans la production de compositions pharmaceutiques constituées d'une association de Risperidone et d'un pro-dopaminergique indirect choisi
30 parmi la nalorphine, la méthadone, la buprénorphine et le nallorphan, telle que la dose de Risperidone est de 1 à 4 mg par prise unitaire.

L'invention concerne également un médicament anti-
35 addiction constitué par l'association du sulpiride sous forme racémique ou optiquement active, libre ou salifié par un acide minéral ou organique, et de buprenorphine.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les compositions pharmaceutiques peuvent contenir en outre un neuroleptique comme une phénothiazine.

5 La combinaison selon l'invention est destinée à être administrée à raison de une à deux fois par jour, exceptionnellement trois fois par jour, pour assurer une imprégnation constante du sujet en médicament.

10 Les essais pharmacologiques et cliniques, dont le détail figure en annexe, montrent l'efficacité de la combinaison selon l'invention.

L'invention concerne encore une méthode pour lutter contre les différentes formes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites qui
15 consiste à administrer aux sujets présentant des phénomènes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites une quantité suffisante et efficace d'une association d'un agoniste dopaminergique direct et d'un agoniste prodopaminergique indirect, simultanément, sous une forme pharmaceutique unique ou séparée, ou bien en discontinu, en
20 administrant d'abord le composé prodopaminergique indirect, sous une forme pharmaceutique déterminée, puis l'agoniste dopaminergique direct sous une autre forme pharmaceutique, par exemple sous forme de Kit.

La méthode décrite ci-dessus convient tout particulièrement
25 pour lutter contre l'accoutumance aux drogues opiacées, comme par exemple l'héroïne. Elle trouve également son emploi dans la lutte contre l'usage ou l'abus de principes actifs qui entraînent de l'accoutumance, comme, par exemple, l'amphétamine et ses dérivés, l'alcool, la cocaïne, le cannabis, et la MDMA.

30

PARTIE EXPERIMENTALE

Objectifs spécifiques de l'étude :

- 5 1. Démontrer que l'utilisation de l'association de l'Amisulpride à faible dose (action pro-dopaminergique directe) et de la buprénorphine (action pro-dopaminergique indirecte) permet de réduire la sensibilisation comportementale à la morphine suite à une administration chronique.
- 10 2. Démontrer l'intérêt de l'utilisation d'un composé pro-dopaminergique indirect sous une formulation permettant une libération lente.

1. Les opiacés et le système opioïde

1.1 Les récepteurs opioïdes

15

L'activation des récepteurs opioïdes permet d'obtenir un grand nombre de réponses physiologiques et pharmacologiques. En effet, le système opioïde intervient notamment dans la modulation du stress, de la douleur, de l'humeur, de la fonction cardiovasculaire, et de la prise alimentaire (Vaccarino et al., 2000).

20

L'utilisation de ligands radiomarqués à forte activité spécifique a permis la découverte dans le système nerveux central des mammifères, de récepteurs stéréospécifiques, saturables et de haute affinité. Ces sites de liaison membranaires spécifiques pour les opiacés exogènes ont été mis en évidence par trois équipes (Simon et al., 1973 ; Terenius, 25 1973 ; Pert et Snyder, 1973). Plus récemment, les récepteurs ont été clonés et sont définis comme étant de trois types : δ , μ , et κ (Kieffer et al., 1992 ; Chen et al., 1993 ; Yasuda et al., 1993). D'après leur séquence, il apparaît clairement que les récepteurs opioïdes appartiennent à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires liant les protéines G hétérotrimériques (Dohlman et al., 1987). Ces récepteurs ont une 30 homologie de séquence de 60% chez l'homme, les séquences les plus conservées étant les

domaines transmembranaires et les boucles intracellulaires. De plus, ils sont distribués de manière différente au niveau du système nerveux central. Les récepteurs opioïdes μ sont

largement présents dans l'ensemble du système nerveux central, avec des concentrations
5 très fortes dans certaines régions comme les ganglions de la base, les structures limbiques, les noyaux thalamiques et des régions importantes pour la nociception. Les récepteurs delta et kappa ont une distribution plus réduite, ils sont surtout présents au niveau du striatum ventral et dorsal pour les premiers, et du striatum dorsal et de l'aire préoptique pour les seconds (Mansour et al., 1988).

10

Les cascades de transduction du signal associées aux récepteurs opioïdes ont été largement étudiées dans différents tissus, types cellulaires ou préparations de neurones. Il a été montré que ces trois récepteurs sont couplés aux protéines Gi/Go qui modulent de nombreux effecteurs. En effet, les récepteurs opioïdes inhibent l'activité adénylate cyclase
15 (Sharma et al., 1977), entraînant ainsi une diminution du taux d'AMPc intracellulaire, diminuent la conductance calcique (Hescheler et al., 1987 ; Surprenant et al., 1990), stimulent les canaux potassiques (North et al., 1987) et augmentent le taux de calcium intracellulaire (Jin et al., 1992). Plus récemment, il a été montré que ces récepteurs étaient capables de générer des signaux mitogènes en activant la voie des MAP-kinases (Fukada et
20 al., 1996).

1.2 Les peptides opioïdes endogènes

25 Les ligands endogènes des récepteurs opioïdes sont les endomorphines (Hughes et al., 1975). Ce sont des neuropeptides libérés dans l'espace synaptique, à partir de grandes vésicules à coeur dense, en conséquence de la stimulation de neurones où ils coexistent avec d'autres neurotransmetteurs. Les endomorphines dérivent de précurseurs distincts et sont présentes de manière hétérogène dans les différentes populations de neurones du
30 système nerveux central. La proopiomélanocortine (ou POMC) donne naissance à la β -endorphine et aux peptides apparentés, la pro-enképhaline A est à l'origine des enképhalines (Met- et Leu-enképhaline) et de peptides voisins et la prodynorphine donne naissance aux néo-endorphines et à la dynorphine (Akil et al., 1998).

1.3 Les enzymes de dégradation des enképhalines et les inhibiteurs synthétiques de ces enzymes

5 Les enképhalines ont une durée de vie très courte après leur libération (inférieure à la minute). Cette brièveté n'est pas due, comme pour la plupart des neuromédiateurs classiques, à un système de recapture mais à leur dégradation enzymatique. La Met-enképhaline (Try-Gly-Gly-Phe-Met) et la Leu-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) sont rapidement hydrolysées par clivage de la liaison Gly-Phe par une peptidase initialement
10 appelée enképhalinase, qui a été depuis démontrée identique à l'endopeptidase neutre (NEP), et au niveau de la liaison Tyr-Gly par l'aminopeptidase N (APN) (Roques, 1986). Ces deux enzymes appartiennent au même groupe des métallopeptidases à zinc.

De nombreux inhibiteurs de ces enzymes ont été synthétisés afin d'augmenter le durée de
15 vie des enképhalines, et donc de prolonger leurs effets (Roques, 1993). Cependant, afin de protéger complètement les peptides opioïdes endogènes de la dégradation enzymatique, il est nécessaire d'inhiber aussi bien la NEP que l'APN (Bourgoin et al., 1986).

Plusieurs séries d'inhibiteurs mixtes des enképhalines ont été développées (Roques, 1986), dont le RB101, molécule capable de traverser la barrière hématoencéphalique (Fournié-
20 Zaluski et al., 1992), mais douée d'une faible biodisponibilité orale.

Les inhibiteurs du catabolisme des enképhalines augmentent la concentration extracellulaire des enképhalines sans affecter leur libération (Daugé et al., 1996; Bourgoin et al., 1986 ; Waksman et al., 1985). L'avantage de ces molécules est que, même à des doses très fortes, elles n'induisent jamais de réponses pharmacologiques aussi puissantes
25 que la morphine (Ruiz-Gayo et al., 1992 ; Abbadie et al., 1994), et sont donc dénuées des effets secondaires classiques des opiacés (constipation, sécheresse buccale, démangeaisons, règles irrégulières, et à un niveau plus grave, troubles gastro-intestinaux et dépression respiratoire).

1.4 Les opiacés

Le ligand exogène des récepteurs opioïdes le plus anciennement connu et utilisé en médecine est la morphine, un alcaloïde dérivé du pavot indien.

5

D'autres substances ont les mêmes caractéristiques pharmacologiques que la morphine.

L'héroïne (diacétylmorphine, diamorphine) qui est métabolisée en morphine, fut introduite en médecine en 1898 dans le traitement de la tuberculose. De nos jours, cette substance est très prisée par les toxicomanes, du fait de sa pénétration rapide dans le cerveau où elle

10

génère une réponse dite orgasmique, le « high ».

D'autres agonistes opiacés sont, aujourd'hui, utilisés dans des traitements de substitution, c'est le cas de la méthadone et de la buprénorphine. La méthadone est un opiacé de synthèse et, comme la morphine, est un agoniste préférentiel des récepteurs μ .

15

D'autres opioïdes de synthèse tels que le DAMGO, le DPDPE sont classiquement utilisés comme ligands sélectifs, respectivement des récepteurs μ et δ en pharmacologie expérimentale. (Handa et al., 1981 ; Mosberg et al., 1983).

Une autre classe de ligands exogènes des récepteurs opioïdes existe : les antagonistes opioïdes. On peut citer entre autres, la naloxone qui est utilisée en thérapeutique dans le traitement de l'intoxication aiguë aux opiacés. Cette molécule se lie avec la même affinité aux deux récepteurs μ et δ . Un autre antagoniste connu est le naltrindole, il se fixe avec une très forte affinité sur les récepteurs δ (Fang et al., 1994). Il est largement utilisé en pharmacologie expérimentale.

25

2. L'addiction

2.1 Introduction : la dépendance ou addiction

30 D'après la définition de l'OMS, la dépendance/addiction est un syndrome où la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements auparavant d'importance maximale. La dépendance s'installe avec la

répétition des prises de drogues et se caractérise par un besoin impérieux de la drogue qui conduit à sa recherche compulsive. La dépendance a deux facettes : physique et psychique. La composante physique impose au toxicomane de consommer de la drogue sous peine de ressentir des douleurs spécifiques du syndrome de manque (qui, sauf cas exceptionnel, n'est pas mortel malgré la force des douleurs ressenties). Elle peut disparaître après quelques jours.

La composante psychique est l'envie du toxicomane de recommencer, elle est associée à une forte stimulation de l'encéphale par le système de renforcement/récompense et est la cause de nombreuses rechutes dans la toxicomanie. Elle peut durer plusieurs années.

10

2.2 Dépendance et tolérance aux opiacés

La tolérance est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance, qui se traduit par l'affaiblissement progressif des effets de celle-ci, et entraîne la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir les mêmes effets. Chez l'animal, la tolérance entraîne une diminution des effets comportementaux induits par la drogue suite à son administration répétée.

L'activation chronique du système opioïde par des ligands exogènes tels que la morphine conduit à la mise en place d'une dépendance caractérisée par la recherche compulsive de drogue. Chez l'animal, notamment chez le rat, de nombreux modèles expérimentaux ont permis de mettre en évidence les effets comportementaux des opiacés. Des techniques, telles que l'auto-administration ou la préférence de place conditionnée, ont démontré les effets renforçants de l'héroïne et de la morphine (Mc Bride et al., 1999), effets qui semblent être principalement médiés par les récepteurs opioïdes μ (Matthes et al., 1996).

25

2.3 Sevrage

L'interruption brutale de la consommation de drogues se manifeste, chez les toxicomanes, par des symptômes physiques et psychiques. Le sevrage aux opiacés se manifeste entre autres par de l'hypertension et des crampes abdominales, mais aussi par de l'anhédonie et de la dysphorie.

Chez l'animal, le sevrage aux opiacés peut être provoqué par l'administration d'un antagoniste opioïde, la naloxone. Plusieurs modifications comportementales sont alors

30

observées chez des rats morphino-dépendants : augmentation des toilettages, de la mastication, du clignement des yeux, mais aussi diarrhée ou encore perte de poids.

2.4 Théorie de l'addiction (Robinson et Berridge)

5

Plusieurs théories sur les addictions ont été postulées. L'une d'elle émet l'hypothèse d'une dissociation entre le système sous-tendant le plaisir et celui responsable du désir. Ainsi, le premier amène le **plaisir** hédonique suite à une récompense et serait sous-tendu par le **système opioïde**. Le second intervient dans la motivation et la recherche de récompenses (désir), et mettrait en jeu les **neurones dopaminergiques** mésolimbiques. L'augmentation des comportements compulsifs serait due à une sensibilisation de ces derniers (théorie de Robinson et Berridge; voir Robinson et Berridge, 2001).

Le système dopaminergique est sous l'influence de nombreux transmetteurs, inhibiteurs ou activateurs. Il a également été montré que de nombreux systèmes catécholaminergique, sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, cholinergique et peptidergique, subissent des modifications importantes dans la dépendance opiacée (Nieto et al., 2002; Ammon-Treiber et al., 2005).

Par ailleurs le système opioïde endogène joue un rôle important dans les conduites addictives. Ainsi de nombreuses études ont montré que des souris génétiquement modifiées, n'exprimant plus le gène codant pour le récepteur opioïde de type mu, ne développent plus de dépendances non seulement aux opiacés, mais également à l'alcool, cannabinoïdes, et cocaïne (Becker et al., 2002; Matthes et al., 1996). D'autre part, il a été observé chez des souris n'exprimant plus le gène codant pour le récepteur dopaminergique D2, qui sont des souris incapables de développer une appétence pour la morphine (Maldonado et al., 1997), expriment un taux très élevé de pré-proenképhaline, précurseur des enképhalines (peptides opioïdes endogènes) (Baik et al., 1995).

3 Système dopaminergique et Amisulpride

3.1 Le système dopaminergique

La dopamine agit sur deux classes de récepteurs : "D1-like" et "D2-like". Les récepteurs D1-like (D1 et D5) sont couplés via Gs à l'adénylate cyclase et permettent la production d'AMPc qui déclenche de nombreuses réponses métaboliques dépendantes de la protéine kinase A. Les récepteurs D2-like (D2, D3 et D4) sont couplés à Gi/o et inhibent la synthèse d'AMPc ce qui facilite en particulier l'ouverture de canaux K⁺ hyperpolarisants.

Les neurones dopaminergiques sont organisés en groupes cellulaires, ils sont très ramifiés et innervent plusieurs structures du cerveau. Les deux principaux groupes dopaminergiques situés à la jonction du mésencéphale et du diencephale sont le système nigro-striatal (designé par A8 et A9) et le système mésocorticolimbique (groupe A10).

Les neurones A8 et A9 prennent naissance dans la substance noire (partie ventro-latérale du mésencéphale) et projettent sur le striatum. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation des fonctions motrices. La dégénérescence de ces neurones nigro-striataux est responsable de la maladie de Parkinson (German et al., 1989).

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques A10 (DA-A10) sont situés dans l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) (Oades et al., 1987). Ils projettent sur l'ensemble des structures du système limbique: le noyau accumbens, les tubercules olfactifs, l'amygdale, le septum, l'hippocampe et le cortex frontal. Ils échangent directement ou indirectement des informations de tout l'organisme, mais tout particulièrement avec l'amygdale dont on connaît le rôle dans la perception émotionnelle et avec l'hippocampe qui mémorise les sensations issues de l'activation de cette voie dopaminergique. En simplifiant à l'extrême, on pourrait dire qu'ils ont un rôle de chef d'orchestre dans le concert cérébral, en particulier en ce qui concerne l'humeur, la valeur hédonique des stimuli (plaisir), l'éveil, l'attention, l'activité cognitive et la mémoire. Les manifestations productives de la schizophrénie, les épisodes maniaques, les bouffées délirantes, l'hyperkinésie chez l'enfant semblent associés à l'hyperactivité de ces neurones. A l'opposé, les manifestations déficitaires de la schizophrénie (anhédonie, retrait), certains états dépressifs correspondraient à leur hypoactivité. Toute augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques A10, en particulier dans région du noyau accumbens, est associée à des sensations de plaisir.

Il est possible de détruire spécifiquement les neurones dopaminergiques A10 par l'injection intracérébrale d'une neurotoxine la 6-hydroxydopamine. L'injection de ce

produit dans la région des corps cellulaires (dans l'aire tégmentale ventrale), ou dans les régions où ils projettent (noyau accumbens) détruit de façon irréversible ces neurones. Il a été montré qu'une telle lésion des neurones dopamine A10 produit un état d'anhédonie intense. Par ailleurs les effets psychostimulants de la cocaïne, de l'amphétamine et de la nicotine ne sont plus présents et la préférence de place produite par ces drogues est abolie (disparition des effets appétitifs) chez le rongeur. Enfin, les animaux dont les neurones à dopamine de l'aire A10 ont été détruits ne s'auto-administrent plus ces drogues (disparition des effets renforçants). Plus spécifiquement, il a été montré que ce sont les terminaisons dopaminergiques du noyau accumbens où est libérée la dopamine qui sont impliquées dans ces effets appétitifs et renforçants (Fibiger et al., 1987; Zito et al., 1985; Shimura et al., 2002).

Contrairement à ce qu'on vient de voir, la lésion spécifique des neurones à noradrénaline ou à sérotonine n'atténue pas le pouvoir addictif de ces substances (Fletcher et al., 1999).

Les neurones à dopamine sont principalement rassemblés dans deux noyaux mésencéphaliques. L'un est le tegmentum ou aire tégmentale ventrale (ATV, ou aire mésencéphalique A10) dont les projections axonales innervent le cortex (surtout dans sa partie antérieure), le système limbique (surtout le septum et l'amygdale) et des noyaux de la base (putamen et noyau accumbens). L'essentiel de ces fibres passent par le faisceau médian télencéphalique (FMT) et sont impliqués dans le traitement d'informations d'ordre cognitivo-affectif.

En fait, ce câblage neuronal appartient au système de récompense/renforcement qui produit une très forte stimulation cérébrale afin de faire éprouver du plaisir (action hédonique) lors de comportements essentiels à la survie de l'espèce ou de l'individu. C'est ce circuit de motivation qui est détourné par les drogues. Ainsi, celles-ci, en produisant du plaisir, motivent l'individu vers un comportement compulsif où l'usage de drogue remplace les comportements de survie.

L'autre noyau dopaminergique est la substance noire (locus niger ou substantia nigra ou aire mésencéphalique A9) émettant des axones vers le striatum (noyau caudé et putamen) et participant au contrôle de la locomotion. Les drogues qui modifient le niveau de libération de dopamine dans le striatum, bouleversent la motricité.

3.2 Les mécanismes dopamine-dépendants

L'administration de morphine stimule l'activité des neurones dopaminergiques dans la substance noire et dans l'ATV, ce qui entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau caudé-putamen et dans le noyau accumbens (Matthews et German, 1984 ; Spanagel et al., 1990 ; Di Chiara et North, 1992).

- 5 Il est communément admis que cette augmentation est due à une action indirecte des opioïdes. En effet, l'activation des récepteurs μ présents à la surface des interneurons GABAergiques situés dans la substance noire réticulée et l'ATV entraînerait la levée de l'inhibition exercée par ces interneurons, sur les neurones dopaminergiques (Johnson et North, 1992 ; Bontempi et Sharp, 1997).

10

3.3 L'Amisulpride, activité pro- ou anti-dopaminergique en fonction des dosages utilisés

- L'Amisulpride est une molécule chimiquement apparentée aux benzamides. Aux doses
15 faibles, l'Amisulpride a un effet antagoniste sur les récepteurs présynaptiques D2 et D3 (effet net : facilitation en augmentant la libération de dopamine) du cortex frontal. A l'opposé, l'Amisulpride employé à des doses fortes inhibe les récepteurs D2 et D3 post-synaptiques (effet net : blocage) au niveau du système limbique. Il est de plus dépourvu d'effets extra-pyramidaux, puisque n'ayant qu'une faible activité au niveau du striatum
20 (Perrault et al., 1996). Tous ces éléments font de cette molécule un anti-psychotique atypique, aujourd'hui utilisé dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

25

MATERIELS ET METHODES

1 Animaux et traitements

5

Les animaux utilisés dans cette étude sont des souris mâles de souche OF1 pesant environ 20 g au début des expériences (Charles River, France). Elles vivent dans un environnement dont le cycle lumineux journalier (7h30;19h30) est constant tout au long de l'année, et la température est maintenue aux environs de 22°C. Les souris ont un accès libre à l'eau et à la nourriture, et les expériences sont réalisées conformément aux règles internationales d'éthique de l'expérimentation animale.

10

2. Méthodes

15

2.1 Mesure de l'activité locomotrice

Les souris sont placées individuellement dans une cage en plastique (255 cm x 205 cm) isolée du bruit et sont exposées à une intensité lumineuse de 5 lux. Les déplacements des animaux sont captés par des cellules photoélectriques pendant 60 minutes et enregistrés par un ordinateur. L'expérience débute tout de suite après l'injection du produit. Dans cette étude, le terme « activité locomotrice » ne prend en compte que les déplacements horizontaux des animaux.

20

25

2.2 Sensibilisation comportementale :

Plusieurs théories sur les addictions ont été postulées. L'une d'elle émet l'hypothèse d'une dissociation entre le système sous-tendant le plaisir et celui responsable du désir. Ainsi, le premier amène le plaisir suite à une récompense et serait sous-tendu par le système opioïde. Le second intervient dans la motivation et la recherche de récompenses (désir), et mettrait en jeu les neurones dopaminergiques mésolimbiques. L'augmentation des comportements compulsifs serait due à une sensibilisation de ces derniers (théorie de Robinson et Berridge). L'activité locomotrice est influencée par une grande diversité de

30

facteurs. Cependant, un certain nombre de ressemblances existe entre les effets stimulants des drogues sur la locomotion et sur la motivation, suggérant que l'activation locomotrice observée à la suite d'une administration de drogue a une origine motivationnelle.

5

3. Analyse statistique

Une analyse de variance (ANOVA) à un facteur (traitement) est utilisée pour tous les tests comportementaux réalisés, suivie d'un test de Student-Newman-Keuls si $p < 0,05$ dans l'ANOVA. Dans tous les cas, la significativité est acceptée dès lors que $p < 0,05$.

10

RESULTATS

1. Détermination des doses d'Amisulpride utilisées

5

Une molécule douée d'une activité antagoniste dopaminergique diminue l'activité locomotrice. C'est cette propriété qui est mise en jeu afin de déterminer à quelle dose l'Amisulpride possède une activité antagoniste dopaminergique chez la souris (soit un effet sur les récepteurs post-synaptiques D2 et D3, et non sur les auto-récepteurs D2 et D3). Les doses testées sont : 0,5mg/kg, 2mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg et 50mg/kg.

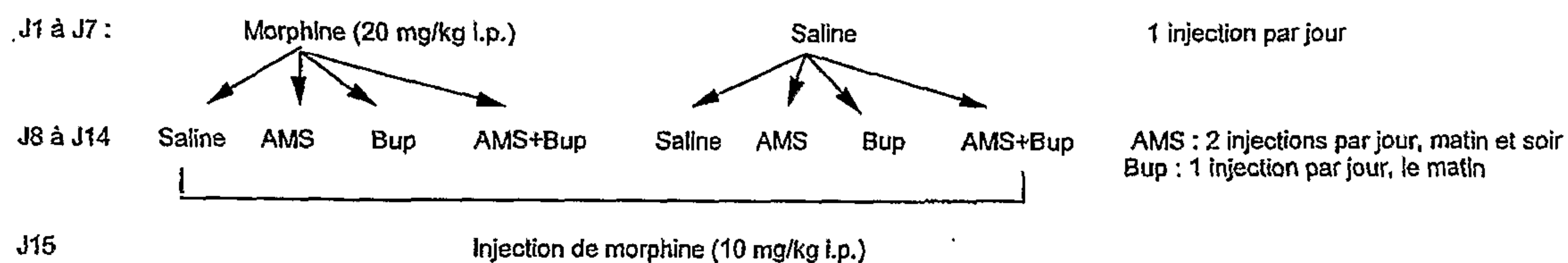
10

La diminution de l'activité locomotrice est significative à partir de 10 mg/kg . Par contre à faible dose (0,5mg/k) on observe une hyperactivité locomotrice. Cette dose entraînant des réponse pro-dopaminergique est donc choisie pour la suite des expériences.

15

2. Association Amisulpride et buprénorphine : peut-on diminuer la sensibilisation comportementale suite à un prétraitement à la morphine

20 Le protocole expérimental utilisé peut se décrire de la façon suivante :



Dose d'Amisulpride (AMS) : 0,5 mg/kg
Dose de buprénorphine (Bup) : 0,1 mg/kg

25

Les résultats obtenus montrent (voir graphique I):

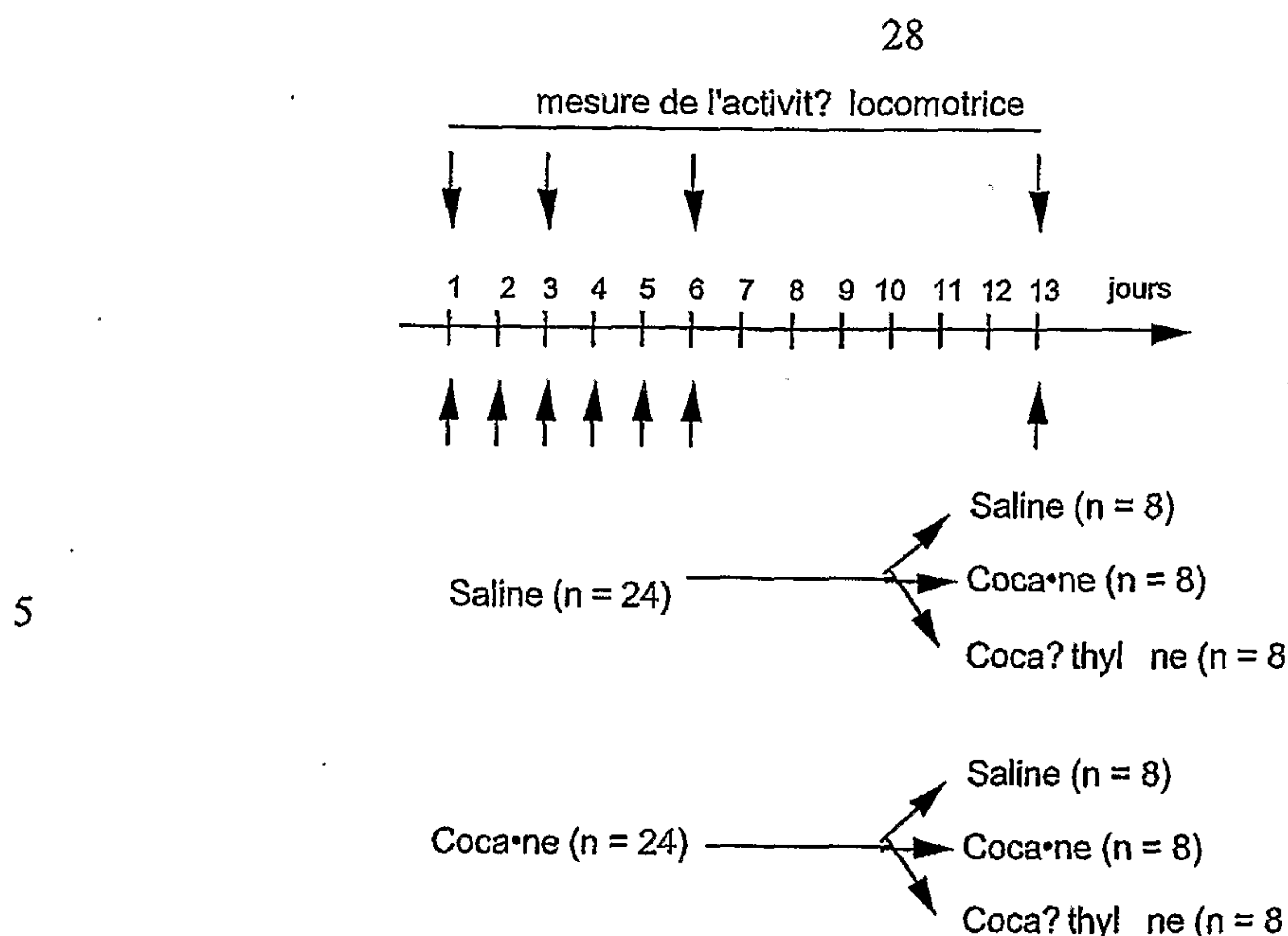
1. Les animaux traités chroniquement à la morphine de J1 à J7 montrent une sensibilisation comportementale à J15 par rapport aux animaux traités chroniquement avec du saline.
2. La mise en place d'un traitement entre J8 et J14 avec Amisulpride ou buprénorphine administrés seuls, ne permet pas de réduire cette sensibilisation comportementale.
3. La mise en place d'un traitement entre J8 et J14 avec Amisulpride + buprénorphine permet de réduire significativement ($p < 0.05$) la sensibilisation comportementale. Il est intéressant de remarquer qu'il n'y a plus de différence significative avec le groupe contrôle.

3. Démonstration de l'intérêt de l'utilisation d'un composé pro-dopaminergique sous une formulation permettant une libération lente :

- 15 L'administration répétée de cocaïne dans le sérum physiologique entraîne une sensibilisation comportementale qui apparaît très rapidement. Après une période de sevrage de plusieurs jours, suivie d'une nouvelle injection de cocaïne, le résultat indique que les animaux expriment toujours cette sensibilisation. C'est la raison qui a motivé l'intérêt pour des formes à biodisponibilité plus étalée de cocaïne, telle que le cocaéthylène.
- 20 Cette propriété peut être exaltée par une mise en forme galénique appropriée.

Ainsi le cocaéthylène a été mis dans une solution huileuse, qui est décrite pour permettre une libération lente du produit.

Le protocole mis en œuvre pour être illustré de la façon suivante :



10 Les animaux sont traités pendant 6 jours avec la cocaïne (20 mg/kg i.p.). L'activité locomotrice des animaux est mesurée pendant 1h immédiatement après l'injection i.p. à J1, J3 et J6. Puis il y a sevrage des animaux pendant 6 jours avant de refaire une injection à J13 de saline, cocaïne (20 mg/kg i.p.) ou cocaéthylène (20 mg/kg i.p.) et de mesurer à nouveau l'activité locomotrice des animaux pendant 1h.

15 Il est intéressant de remarquer qu'aucune sensibilisation comportementale n'est observée après traitement chronique avec le cocaéthylène en émulsion, alors que la littérature la décrit lorsqu'elle est en solution dans du sérum physiologique (Prinssen et al., 1996). Ceci confirme bien qu'avec une cinétique adaptée on peut stimuler de façon efficace le système dopaminergique sans néanmoins le sensibiliser comme c'est le cas avec les
20 modes d'administration permettant un effet de pic très important.

D'autre part, on a pu clairement montrer que des animaux préalablement traités avec de la cocaïne, qui expriment une sensibilisation comportementale lorsque l'on ré-injecte le produit, n'expriment pas du tout ce comportement lorsque l'on injecte le cocaéthylène en émulsion. Ce résultat semble donc indiquer que le cocaéthylène sous cette formulation
25 pharmaceutique n'entraîne pas de comportement assimilable à de l'euphorie chez l'homme, tout en activant néanmoins le système dopaminergique, puisque qu'une augmentation de

l'activité locomotrice (sans sensibilisation) est observée après administration de cocaéthylène (voir graphique II).

Le graphique I montre les variations de l'activité locomotrices des animaux au Jour 5 J15 après injection de morphine à la dose de 10 mg/kg. Les animaux reçoivent de J1 à J7 soit de la morphine, soit du serum physiologique, du Jour J8 à J14 soit du serum physiologique, soit de la buprénorphine, de l'Amisulpride, de la buprénorphine et de l'Amisulpride selon le schéma :

| J1 à J7 | Morphine | | | | Saline |
|----------|----------|---|---|---|-----------------|
| J8 à J14 | + | - | - | - | + Saline |
| | - | - | + | - | - Buprénorphine |
| | - | + | - | - | - Amisulpride |
| | - | - | - | + | - Eup + AMS |
| J15 | Morphine | | | | |

10

Le graphique II montre le niveau d'activité locomotrice globale mesurée pendant une heure. Les animaux ont été traités pendant 6 jours avec la cocaïne (20 mg/kg i.p.) ou du serum physiologique. Puis il y a eu sevrage des animaux pendant 6 jours avant de refaire une injection de cocaïne (20 mg/kg i.p.) de cocaéthylène (20 mg/kg i.p.) ou de 15 serum physiologique. **p<0.01

Bibliographie

- 5 Abbadie C, Honore P, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Besson JM. **Effects of opioids and non-opioids on c-Fos-like immunoreactivity induced in rat lumbar spinal cord neurons by noxious heat stimulation.** Eur J Pharmacol. 1994 Jun 13;258(3):215-27.
- Akil H, Owens C, Gutstein H, Taylor L, Curran E, Watson S. **Endogenous opioids: overview and current issues.** Drug Alcohol Depend. 1998 Jun-Jul;51(1-2):127-40.
- 10 Ammon-Treiber S. and V. Holtt, **Morphine-induced changes of gene expression in the brain,** Addict Biol 2005, 10: 81-9
- Baik J.H., R. Picetti, A. Saiardi, G. Thiriet, A. Dierich, A. Depaulis, M. le Meur and E. Borrelli, **Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors,** Nature 1995, 377: 424-428
- 15 Becker A., G. Grecksch, J. Kraus, H.H. Loh, H. Schroeder and V. Holtt, **Rewarding effects of ethanol and cocaine in mu opioid receptor-deficient mice,** Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2002, 365: 296-302
- Bontempi B, Sharp FR. **Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by mu opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area.** J Neurosci. 1997 Nov 1;17(21):8596-612.
- 20 Bourgoin S, Le Bars D, Artaud F, Clot AM, Bouboutou R, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Hamon M, Cesselin F. **Effects of ketorphan and other peptidase inhibitors on the in vitro and in vivo release of methionine-enkephalin-like material from the rat spinal cord.** J Pharmacol Exp Ther. 1986 Jul;238(1):360-6.
- 25 Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. **Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain.** Mol Pharmacol. 1993 Jul;44(1):8-12.
- Dauge V, Mauborgne A, Cesselin F, Fournie-Zaluski MC, Roques BP. **The dual peptidase inhibitor RB101 induces a long-lasting increase in the extracellular level of Met-enkephalin-like material in the nucleus accumbens of freely moving rats.** J Neurochem. 1996 Sep;67(3):1301-8.
- 30 Di Chiara G, North RA. **Neurobiology of opiate abuse.** Trends Pharmacol Sci. 1992 May;13(5):185-93.
- Dohlman HG, Caron MG, Lefkowitz RJ. **A family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins.** Biochemistry. 1987 May 19;26(10):2657-64.
- Fang L, Knapp RJ, Horvath R, Matsunaga TO, Haaseth RC, Hruby VJ, Porreca F, Yamamura HI. **Characterization of [3H]naltrindole binding to delta opioid receptors in mouse brain and mouse vas deferens: evidence for delta opioid receptor heterogeneity.** J Pharmacol Exp Ther. 1994 Feb;268(2):836-46.
- 35 Fibiger H.C., F.G. LePiane, A. Jakubovic and A.G. Phillips, **The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area,** J Neurosci 1987, 7: 3888-96
- Fletcher P.J., K.M. Korth and J.W. Chambers, **Depletion of brain serotonin following intraraphe injections of 5,7-dihydroxytryptamine does not alter d-amphetamine self-administration across different schedule and access conditions,** Psychopharmacology (Berl) 1999, 146: 185-93
- 40 Fletcher P.J., K.M. Korth and J.W. Chambers, **Depletion of brain serotonin following intraraphe injections of 5,7-dihydroxytryptamine does not alter d-amphetamine self-administration across different schedule and access conditions,** Psychopharmacology (Berl) 1999, 146: 185-93

- Fournie-Zaluski MC, Coric P, Turcaud S, Lucas E, Noble F, Maldonado R, Roques BP. **"Mixed inhibitor-prodrug" as a new approach toward systemically active inhibitors of enkephalin-degrading enzymes.** J Med Chem. 1992 Jun 26;35(13):2473-81.
- 5 Fukuda K, Kato S, Morikawa H, Shoda T, Mori K. **Functional coupling of the delta-, mu-, and kappa-opioid receptors to mitogen-activated protein kinase and arachidonate release in Chinese hamster ovary cells.** J Neurochem. 1996 Sep;67(3):1309-16.
- German D.C., K. Manaye, W.K. Smith, D.J. Woodward and C.B. Saper, **Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization,** Ann Neurol 1989, 26: 507-14
- 10 Handa BK, Land AC, Lord JA, Morgan BA, Rance MJ, Smith CF. **Analogues of beta-LPH61-64 possessing selective agonist activity at mu-opiate receptors.** Eur J Pharmacol. 1981 Apr 9;70(4):531-40.
- Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G. **The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels.** Nature. 1987 Jan 29-Feb 4;325(6103):445-7.
- 15 Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. **Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.** Nature. 1975 Dec 18;258(5536):577-80.
- Jin W, Lee NM, Loh HH, Thayer SA. **Opioids mobilize calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores in NG108-15 cells.** J Neurosci. 1994 Apr;14(4):1920-9.
- 20 Johnson SW, North RA. **Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons.** J Neurosci. 1992 Feb;12(2):483-8.
- Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. **The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Dec 15;89(24):12048-52. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A 1994 Feb 1;91(3):1193.
- 25 Maldonado R., A. Saiardi, O. Valverde, T.A. Samad, B.P. Roques and E. Borrelli, **Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors,** Nature 1997, 388: 586-9
- Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. **Anatomy of CNS opioid receptors.** Trends Neurosci. 1988 Jul;11(7):308-14.
- 30 Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. **Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene.** Nature. 1996 Oct 31;383(6603):819-23.
- Matthews RT, German DC. **Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine.** Neuroscience. 1984 Mar;11(3):617-25.
- 35 McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. **Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies.** Behav Brain Res. 1999 Jun;101(2):129-52.
- 40 Mosberg HI, Hurst R, Hruby VJ, Gee K, Yamamura HI, Galligan JJ, Burks TF. **Bis-penicillamine enkephalins possess highly improved specificity toward delta opioid receptors.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 Oct;80(19):5871-4.
- Nieto M.I., O. Caamano, F. Fernandez, M. Gomez, J. Balzarini and E. De Clercq, **Synthesis, antiviral and cytostatic activities, of carbocyclic nucleosides incorporating a modified**

cyclopentane ring. IV. Adenosine and uridine analogues, Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2002, 21: 243-55

5 North RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ. **Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Aug;84(15):5487-91.

Oades R.D. and G.M. Halliday, **Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity,** Brain Res 1987, 434: 117-65

10 Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. **Psychopharmacological profile of Amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity.** J Pharmacol Exp Ther. 1997 Jan;280(1):73-82.

Pert CB, Snyder SH. **Opiate receptor: demonstration in nervous tissue.** Science. 1973 Mar 9;179(77):1011-4.

15 Prinssen E.P., M.S. Kleven and W. Koek, **Repeated administration of cocaethylene induces context-dependent sensitization to its locomotor effects,** Psychopharmacology (Berl) 1996, 124: 300-5

Robinson T.E. and K.C. Berridge, **Incentive-sensitization and addiction,** Addiction 2001, 96: 103-14

Roques BP, Fournie-Zaluski MC. **Enkephalin degrading enzyme inhibitors: a physiological way to new analgesics and psychoactive agents.** NIDA Res Monogr. 1986;70:128-54.

20 Roques BP. **Zinc metallopeptidases: active site structure and design of selective and mixed inhibitors: new approaches in the search for analgesics and anti-hypertensives.** Biochem Soc Trans. 1993 Aug;21 (Pt 3)(3):678-85.

25 Ruiz-Gayo M, Baamonde A, Turcaud S, Fournie-Zaluski MC, Roques BP. **In vivo occupation of mouse brain opioid receptors by endogenous enkephalins: blockade of enkephalin degrading enzymes by RB 101 inhibits [3H]diprenorphine binding.** Brain Res. 1992 Feb 7;571(2):306-12.

Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. **Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Aug;74(8):3365-9.

30 Shimura T., Y. Kamada and T. Yamamoto, **Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats,** Behav Brain Res 2002, 134: 123-30

Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. **Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Jul;70(7):1947-9.

Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. **The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study.** J Neurochem. 1990 Nov;55(5):1734-40.

35 Surprenant A, Shen KZ, North RA, Tatsumi H. **Inhibition of calcium currents by noradrenaline, somatostatin and opioids in guinea-pig submucosal neurones.** J Physiol. 1990 Dec;431:585-608.

Terenius L. **Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain.** Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973;33(5):377-84.

Vaccarino AL, Kastin AJ. **Endogenous opiates: 2000.** Peptides. 2001 Dec;22(12):2257-328.

Waksman G, Bouboutou R, Devin J, Bourgoin S, Cesselin F, Hamon M, Fournie-Zaluski MC, Roques B. **In vitro and in vivo effects of kelatorphan on enkephalin metabolism in rodent brain.** Eur J Pharmacol. 1985 Nov 5;117(2):233-43.

- 5 Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI. **Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6736-40.

Zito K.A., G. Vickers and D.C. Roberts, **Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens,** Pharmacol Biochem Behav 1985, 23: 1029-36

REVENDICATIONS

- 1- Nouvelles compositions pharmaceutiques dont les principes actifs
5 sont une combinaison de deux médicaments destinés à être utilisés
simultanément ou successivement, constituées d'une association
d'un composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, à
activité pro-dopaminergique, ligand des récepteurs D1, D2 et/ou D3
et d'un produit pro-dopaminergique indirect, partiel ou complet,
10 caractérisées en ce que le composé agoniste des récepteurs
dopaminergique direct est choisi notamment parmi l'Amisulpride, la
Risperidone, le Sulpiride, le Métoclopramide, l'Halopéridol et
l'Olanzapine.
- 15 2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle
le composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, à
activité pro-dopaminergique est une molécule présentant en outre
une composante sérotoninergique secondaire comme l'olanzapine.
- 20 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle
le composé agoniste des récepteurs dopaminergiques direct, à
activité pro-dopaminergique est l'Amisulpride sous forme
dédoublée et notamment le S(-) Amisulpride.
- 25 4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle
le produit prodopaminergique indirect est une substance, capable de
se fixer sur des récepteurs aux opioïdes ou sur des systèmes
capables d'exciter d'une manière indirecte le système
dopaminergique choisie parmi la méthadone, la buprénorphine, le
30 produit dénommé LAM, la nalorphine, le naltrexate, le cocaéthylène
et le levallorphan.

- 5- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, qui contient en outre un agent neuroleptique.
- 5 6-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles l'association de produit prodopaminergique direct et de produit prodopaminergique indirect se présente sous la forme d'une composition pharmaceutique unique définie, de composition déterminée.
- 10 7-Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle l'association d'un prodopaminergique direct et de produit prodopaminergique indirect est présentée sous forme d'un Kit contenant chacun des principes actifs sous une forme séparée.
- 15 8-Compostions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles l'association des deux principes actifs se présente sous deux formes pharmaceutiques identiques.
- 20 9-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles l'association des deux principes actifs se présente sous deux formes pharmaceutiques différentes.
- 25 10-Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles les doses de substance prodopaminergique indirecte varient de 0,2 à 2.000 mg par prise unitaire.
- 30 11-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 dans lesquelles les doses de substance prodopaminergique indirect varient de 0, 2 mg à 300 mg.

- 12-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, dans lesquelles la dose d'Amisulpride racémique ou sous forme d'isomère S(-) par prise unitaire varie de 50 mg à 400 mg.
- 5 13-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 et la revendication 12, caractérisées en ce qu'elles sont formées de comprimés d'Amisulpride à la dose de 25 mg à 500 mg et de comprimés de substance prodopaminergique indirecte choisie parmi la nalorphine, la méthadone, la buprénorphine, le produit dénommé
10 LAM, le naltrexate, le cocaéthylène et le levallorphan, à la dose de 0, 2 à 500 mg par prise unitaire.
- 14-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont présentées sous la forme d'un Kit
15 contenant deux flacons d'une préparation solide ou liquide de substance prodopaminergique directe d'une part et d'une préparation liquide de substance prodopaminergique indirecte d'autre part.
- 20 15-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, constituées d'une association d'Amisulpride ou d'un de ses sels, sous forme de racémique ou énantiomériquement pure et de méthadone caractérisées en ce qu'elles renferment de 100 à 400 mg d'Amisulpride et de 5 mg à 200 mg de méthadone par prise unitaire.
- 25 16-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, présentées sous la forme de Kit renfermant un premier dosage pharmaceutiquement approprié d'Amisulpride sous forme de base ou sous forme de sel, sous forme racémique ou sous forme
30 d'énantiomère, à la dose de 50 mg à 500 mg et un second dosage pharmaceutiquement approprié de buprénorphine renfermant de 0,2 à 30 mg par prise unitaire.

17-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, constituées, d'une association de Risperidone et d'un pro-dopaminergique indirect choisi parmi la nalorphine, la méthadone, la buprénorphine et le Nallorphan caractérisées en ce qu'elles renferment de 1 à 4 mg de Risperidone.

18-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, constituées d'une association d'Amisulpride et de Buprénorphine, de Naltrexone ou de Nalorphine, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 50 à 500mg d'Amisulpride et de 0,2 à 30 mg de buprénorphine ou de naltrexone ou de nalorphine par prise unitaire.

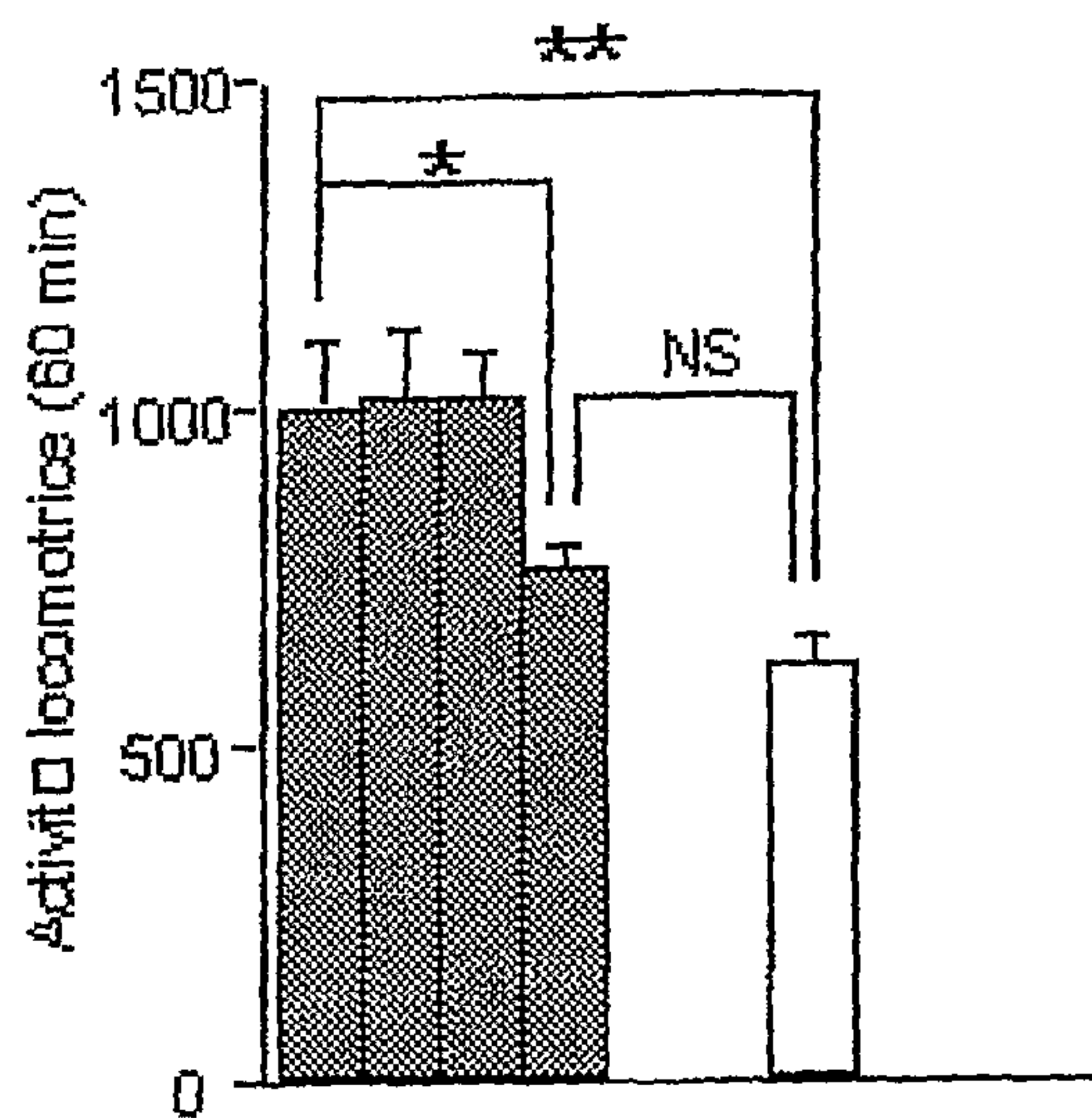
20-Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, destinées à être administrées à raison d'une à trois fois par jour.

15

21-Utilisation d'une composition pharmaceutique renfermant une substance à activité pro-dopaminergique directe comme défini précédemment et une substance prodopaminergique indirecte comme défini précédemment en vue de la réalisation d'un médicament de préférence sous forme de Kit, pour la prévention ou le traitement des différentes formes d'accoutumance aux drogues licites ou illicites.

20

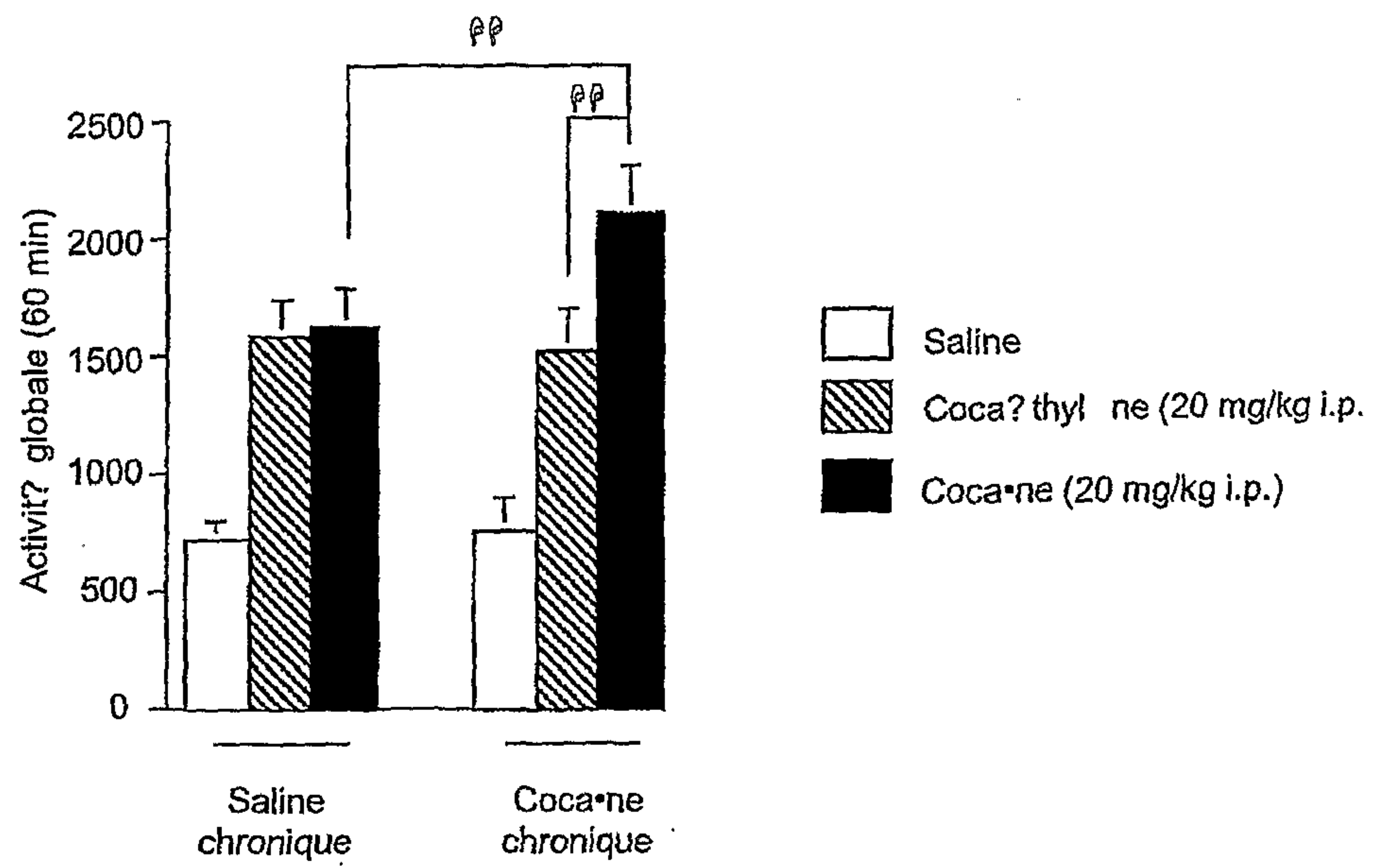
1/2

ANNEXES

Mesure de l'activité locomotrice des animaux à **J15** après injection de morphine (10 mg/kg) à tous les groupes.

GRAPHIQUE I

2/2

**GRAPHIQUE II**