

(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), eurasién (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))

Mélange gazeux inhalable pour traiter les douleurs chroniques chez des patients recevant des médicaments de plusieurs classes thérapeutiques

L'invention concerne un mélange gazeux contenant 50% de protoxyde d'azote (% mol.) et de l'oxygène, de préférence 50% d'oxygène (% mol.), utilisé en tant que médicament inhalable pour traiter thérapeutiquement des patients continuant à avoir des douleurs chroniques, en particulier des douleurs chroniques neuropathiques périphériques, et ce, malgré la prise d'au moins deux autres traitements antidouleurs différents, c'est-à-dire de substances ou composés médicamenteux relevant d'au moins deux classes thérapeutiques différentes, en particulier des patients réfractaires auxdites substances ou auxdits composés médicamenteux relevant d'au moins deux classes thérapeutiques différentes.

Les douleurs chroniques peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie de nombreux patients, en particulier leur activité fonctionnelle, leur sommeil, leurs niveaux d'anxiété et de dépression... De ce fait, les patients souffrant de douleurs chroniques, en particulier de neuropathies périphériques, doivent être pris en charge thérapeutiquement, c'est-à-dire suivre des traitements médicamenteux de fond visant à diminuer ou à éliminer leurs douleurs.

A cette fin, il est recommandé de leur administrer d'abord des traitements médicamenteux de première intention, à savoir des antidépresseurs tricycliques, des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (e.g. duloxétine) ou encore des antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques (e.g. gabapentine, prégabaline...).

Toutefois, il a été constaté que ces médicaments ne sont pas efficaces chez certains patients puisque les douleurs persistent, malgré la prise de ces médicaments. Par ailleurs, d'autres patients ne tolèrent pas ces traitements car ces

médicaments conduisent chez ces patients à des effets secondaires négatifs, tels que nausées, vomissements, somnolence, vertiges, détresses respiratoires... Or, ces effets secondaires sont difficilement supportables, i.e. mauvaise tolérance.

Il est alors nécessaire de recourir à d'autres médicaments, comme par exemple des opioïdes, ou des composés ou substances à visée plus locale, tel le kufenza.

Or, plus les patients sont traités et moins ils sont généralement répondeurs aux nouveaux traitements. De plus, ces patients sont également les plus fragilisés et dès lors supportent souvent mal les associations de différents traitements/médicaments, en particulier les associations de substances médicamenteuses ou composés médicamenteux relevant d'au moins deux classes thérapeutiques différentes, notamment des associations entre opioïdes, antidépresseurs, antiépileptiques et/ou d'autres anesthésiques locaux.

En d'autres termes, il est difficile de soulager certaines catégories particulières de patients souffrant de douleurs chroniques, en particulier de neuropathies périphériques, et qui sont traités par des associations de différents traitements, c'est-à-dire recevant des substances médicamenteuses ou des composés médicamenteux, d'au moins deux classes thérapeutiques différentes car ces patients supportent mal ces associations et/ou sont moins répondeurs à ces associations, en particulier des associations entre opioïdes, antidépresseurs, antiépileptiques et/ou d'autres anesthésiques locaux.

Par ailleurs, on connaît FR-A-2981276 décrivant l'utilisation de xénon ou de N₂O pour traiter des douleurs neuropathiques particulières, à savoir celles induites par des sels de platine (i.e., cisplatine, oxaliplatine, carboplatine) ou une autre substance anticancéreuse chez une population particulière de patients, à savoir des patients atteints d'un cancer. Des teneurs allant jusqu'à 70% en volume de xénon ou de N₂O sont données mais il est précisé que les teneurs préférentielles sont de moins de 30% en volume.

En outre, FR-A-2944969 enseigne l'usage de N₂O pour traiter des douleurs neuropathiques chez un patient, en une teneur comprise entre 5 et 45% en volume, de préférence moins de 35% en volume.

Aucun de ces documents ne concerne la population particulière de patients susmentionnée, à savoir des patients recevant et/ou ayant déjà reçus au moins deux traitements (i.e. substances ou composés médicamenteux) de classes thérapeutiques différentes, c'est-à-dire de patients souffrant de douleurs chroniques, en particulier neuropathiques périphériques, et déjà traités par administration répétée d'au moins deux substances médicamenteuses de classes thérapeutiques différentes, que ces traitements aient été effectués par le passé et/ou soient toujours en cours, en particulier des associations entre opioïdes, antidépresseurs, antiépileptiques et/ou d'autres anesthésiques locaux.

Un problème est donc de pouvoir disposer d'un médicament amélioré permettant de soulager efficacement les patients souffrant de douleurs chroniques, en particulier de douleurs chroniques neuropathiques périphériques, et traités par ailleurs par administration d'au moins deux substances médicamenteuses de classes thérapeutiques différentes, c'est-à-dire une association médicamenteuse de plusieurs composés thérapeutiques, que ces substances médicamenteuses soient encore ou non administrées aux patients, de préférence avec une action du médicament sur plusieurs semaines et ce, hors de toute procédure d'anesthésie.

En d'autres termes, il existe un besoin médical persistant dans la prise en charge des douleurs chroniques, en particulier de douleurs chroniques neuropathiques périphériques, notamment par des traitements plus efficaces et mieux tolérés par les patients que les stratégies actuelles, en particulier dans la population de patients déjà traités par au moins deux substances médicamenteuses (i.e. composé ou produit) de classes thérapeutiques différentes, en particulier les patients réfractaires aux traitements par lesdites au moins deux substances médicamenteuses de classes thérapeutiques différentes, et ce, notamment en vue d'améliorer le rapport bénéfice/risque de tels traitements.

Dit encore autrement, il est souhaitable de pouvoir améliorer l'efficacité et la tolérance de patients souffrants de douleur chroniques, en particulier de douleurs chroniques neuropathiques périphériques, et traités par au moins deux substances (i.e. composé ou produit) médicamenteuses de classes thérapeutiques différentes

utilisées pour le traitement de la douleur chronique, lesquels patients sont réfractaires auxdites au moins deux substances médicamenteuses de classes thérapeutiques différentes.

Une solution selon l'invention concerne un mélange gazeux contenant 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et au moins 20% d'oxygène (O_2) (% molaires) pour une utilisation en tant que médicament inhalable pour traiter des douleurs chroniques chez un patient humain traité par plusieurs substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes, de préférence un patient réfractaire auxdites substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes

En d'autres termes, le mélange gazeux contenant 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et au moins 20% d'oxygène (O_2) (% mol.) est utilisé dans le cadre de l'invention en tant que médicament inhalable pour traiter des douleurs chroniques chez un patient humain ayant déjà été traité par plusieurs type de composés médicamenteux relevant de classes thérapeutiques différentes ayant également une action contre la douleur chronique mais ayant montré une faible ou non-efficacité et/ou ayant conduit à une intolérance chez le patient considéré, c'est-à-dire un patient réfractaire à ces traitements.

De plus, de manière surprenante, lorsqu'un mélange gazeux contenant 50% de N_2O et au moins 20% d'oxygène O_2 , notamment le MEOPA, selon l'invention a été administré chez à des patients traités préalablement par plusieurs types de composés médicamenteux relevant de classes thérapeutiques différentes, les résultats en termes d'efficacité et de tolérance sont meilleurs que ceux obtenus sur des patients traités par seulement un de ces composés médicamenteux.

Dans le cadre de la présente invention :

- un patient réfractaire est une personne chez laquelle un traitement à base des composés médicamenteux relevant de classes thérapeutiques différentes, qui lui a été administré préalablement pendant une durée longue, typiquement plusieurs jours, semaines ou mois, pour tenter de soulager ses douleurs chroniques, n'est pas parvenu à produire un effet suffisant pour diminuer

lesdites douleurs chroniques, donc chez lequel les composés médicamenteux relevant de classes thérapeutiques différentes ne sont pas ou peu efficaces et/ou mal tolérés, notamment du fait d'effets secondaires possibles liés à une posologie incompatible avec le patient considéré.

- les substances médicamenteuses sont administrées en traitement de fond de la douleur, en particulier pendant des durées longues, typiquement pendant plusieurs jours, semaines ou mois, de préférence plusieurs mois, voire années, avec une ou des administrations journalières de ces composés médicamenteux ; toutefois, ce traitement de fond par substances médicamenteuses relevant de classes thérapeutiques différentes ne fait pas partie de la présente invention.
- les proportions de composés (N_2O , O_2 ...) dans le mélange gazeux sont exprimées en pourcentages molaires (% mol.).
- les termes « substance médicamenteuse », « produit médicamenteux » et « composé médicamenteux » sont considérés comme totalement équivalents et sont utilisés indifféremment.

Selon le mode de réalisation considéré, le mélange gazeux utilisé en tant que médicament inhalable selon l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- il contient au moins 30% d'oxygène, de préférence au moins 40% d'oxygène.
- il contient au maximum 50% d'oxygène environ.
- il contient de l'oxygène, du N_2O et de l'azote (N_2).
- il est constitué de 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et 50% d'oxygène (O_2). Ce mélange équimolaire (50%/50%) est aussi appelé « MEOPA » pour Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote.
- bien entendu, même si cela n'est ni souhaitable, ni voulu, le mélange gazeux N_2O/O_2 selon l'invention, tel du MEOPA, peut contenir éventuellement des impuretés inévitables, par exemple des impuretés de type CO, CO_2 , H_2O et NO_x . Toutefois, on veille à ce que le niveau d'impureté soit aussi faible de possible, notamment inférieur à 1% environ, typiquement inférieur à 500 ppm,

par exemple moins de 300 ppm pour les impuretés de type CO et CO₂, moins de 5 ppm pour les impuretés de type H₂O et moins de 2 ppm pour les impuretés de type NO_x.

- le protoxyde d'azote est le principe actif.
- les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes sont choisies parmi les opioïdes, les antiépileptiques (AE), les antidépresseurs (AD), et les anesthésiques locaux.
- le patient est un être humain, à savoir un homme ou une femme, que ce soit un enfant, un adolescent, un adulte, y compris les personnes âgées.
- le patient ne répond pas ou mal aux substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes lui ayant été administrées.
- le patient est réfractaire aux substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes lui ayant été administrées.
- le patient humain est douloureux chronique.
- le patient a développé une intolérance à au moins l'une des substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes lui ayant été administrées.
- le patient reçoit le mélange gazeux de protoxyde d'azote et d'oxygène de manière concomitante, i.e. en même temps, que les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes.
- le patient traité reçoit le mélange gazeux de protoxyde d'azote et d'oxygène subséquent, i.e. après, aux substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes. Toutefois, cela n'impose pas que les substances médicamenteuses soient prises obligatoirement en association durant toute la durée du traitement par le mélange gazeux de protoxyde d'azote et d'oxygène
- les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes sont choisies parmi les opioïdes, les antiépileptiques (AE) et les antidépresseurs (AD).

- les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes comprennent un composé antiépileptique choisi parmi gabapentin et pregabaline.
- les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes comprennent un composé antidépresseur :
 - o de type tricyclique, de préférence nortriptyline, desipramine ou amitriptyline, ou
 - o inhibiteur de la recapture serotonine-norepinephrine, de préférence duloxetine.
- les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes comprennent un composé opioïde choisi parmi tramadol, codéine, oxycodone, tapentadole, fentanyl, remifentanyl et morphine, c'est-à-dire la morphine elle-même ou tout autre dérivé naturel ou chimique de la morphine.
- les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes comprennent un composé anesthésique local choisi parmi lidocaïne et capsaïcine.
- les douleurs chroniques sont des douleurs neuropathiques.
- les douleurs chroniques présentent au moins une composante périphérique, par exemple une douleur mixte.
- les douleurs chroniques sont des douleurs neuropathiques périphériques.
- les douleurs chroniques sont des douleurs neuropathiques périphériques liées à et/ou résultant d'une (ou des) lésion ou irritation d'un ou plusieurs nerfs périphériques.
- la lésion ou irritation du ou des nerfs périphériques est d'origine traumatique, toxique, métabolique, ischémique, immuno-allergique ou infectieuse.
- les douleurs neuropathiques chroniques périphériques résultent ou sont liées à une lésion ou irritation d'un ou plusieurs nerfs périphériques.
- les douleurs neuropathiques chroniques périphériques sont choisies notamment parmi les douleurs post-zostériennes, les douleurs des

neuropathies diabétiques, les polyneuropathies, et les douleurs post-traumatiques ou post-opératoires.

- les douleurs sont spontanées et/ou provoquées.
- les douleurs spontanées sont continues et/ou superficielles (e.g. sensation de brûlures) ou profondes (e.g. sensation d'un serrage par un étau ou de compression), avec ou sans survenue d'accès paroxystiques (i.e. sensation de décharge électrique) et de paresthésies/dysesthésies.
- les douleurs provoquées se caractérisent par une hypersensibilité au chaud, au froid ou au toucher.
- le mélange gazeux n'est pas administré pendant une anesthésie, c'est-à-dire qu'il est destiné à des patients conscients, i.e. non-anesthésiés. Dit autrement, le mélange gazeux selon l'invention n'est pas destiné à être utilisé dans le cadre d'une procédure d'anesthésie chez des patients devant subir une telle procédure d'anesthésie.
- le mélange gazeux est conditionné dans un récipient de gaz, en particulier une bouteille de gaz.

L'invention concerne aussi une utilisation d'un mélange gazeux N_2O/O_2 contenant 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et au moins 20% d'oxygène (O_2) (% mol.) selon l'invention, de préférence un mélange équimolaire 50%/50% N_2O/O_2 , pour fabriquer un médicament inhalable permettant de soulager efficacement les patients souffrant de douleurs chroniques, en particulier de douleurs neuropathiques chroniques périphériques (DNCP), lesdits patients étant ou ayant été traités par plusieurs substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes, en particulier des substances médicamenteuses antiépileptiques, antidépresseurs, opiacées (i.e. opioïdes) et/ou anesthésiques locales, en particulier des patients réfractaires auxdites substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes.

Par ailleurs, l'invention porte aussi une méthode de traitement permettant de soulager un patient souffrant d'une ou de douleurs chroniques, en particulier de douleurs neuropathiques chroniques périphériques (DNCP), et ayant besoin d'un

traitement complémentaire pour soulager au moins partiellement ses douleurs chroniques, dans laquelle :

a) on sélectionne un patient recevant et/ou ayant reçu, pour tenter de traiter ces douleurs chroniques, plusieurs substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes, c'est-à-dire un patient dans un stade plus avancé de la maladie, de préférence des patients réfractaires auxdites substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes, et

b) on administre par inhalation audit patient un mélange gazeux N_2O/O_2 contenant 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et au moins 20% d'oxygène (O_2) (% mol.) selon l'invention, de préférence un mélange équimolaire 50%/50% N_2O/O_2 .

Selon le mode de réalisation considéré, la méthode de traitement de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- le mélange gazeux est administré au moins une fois par jour.
- le mélange gazeux est administré au moins une fois par jour pendant 1 à plusieurs jours, de préférence plusieurs jours consécutifs.
- le mélange gazeux est administré pendant une durée de 1 à 3 jours.
- de préférence, on répète l'administration à des intervalles de temps d'au moins 1 semaine, de préférence d'au moins 2 à 4 semaines, en fonction de la réponse au traitement.
- le mélange gazeux est administré pendant au moins 30 min de préférence au moins 45 min avantageusement au moins 1 heure à chaque administration typiquement entre 55 min et 65 min, c'est à dire pendant une durée suffisant pour obtenir un effet long-terme sur plusieurs semaines
- le mélange gazeux est administré à un débit compris entre 1 et 25 L/min, de préférence entre 2 et 16 L/min.
- le patient est un adulte ou un enfant (i.e. > 2 ans).

Selon un autre aspect, l'invention porte aussi sur un récipient de gaz sous pression contenant un mélange gazeux selon l'invention, en particulier un mélange équimolaire 50%/50% N_2O/O_2 .

Selon encore un autre aspect, l'invention porte aussi sur un système d'administration d'un mélange gazeux N_2O/O_2 selon l'invention comprenant :

- un récipient de gaz contenant le mélange gazeux N_2O/O_2 à administrer,
- une interface respiratoire de fourniture de gaz au patient.

Selon le mode de réalisation considéré, le système d'administration selon l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- le récipient de gaz est équipé d'un bloc robinet de distribution de gaz, de préférence un bloc robinet à détendeur intégré ou RDI.
- le récipient de gaz a un corps cylindrique.
- le récipient de gaz a un corps cylindrique en métal ou en matériaux composites, notamment en alliage d'aluminium ou en acier.
- le récipient de gaz est équipé d'un bloc robinet de distribution de gaz protégé par un capotage de protection, aussi appelé « chapeau », en polymère ou en métal.
- l'interface respiratoire de fourniture de gaz au patient est un masque.....
- l'interface respiratoire est reliée fluidiquement au récipient de gaz par un tuyau flexible ou analogue servant à véhiculer le gaz.
- le récipient de gaz contient un mélange gazeux N_2O/O_2 comprenant 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et au moins 20% d'oxygène (O_2) (% mol.), de préférence au moins 30% d'oxygène (O_2), typiquement un mélange équimolaire 50%/50% N_2O/O_2 .

L'invention va maintenant être mieux comprise grâce à la description détaillée suivante, faite à titre illustratif mais non limitatif, à la Figure 1 annexée et aux exemples comparatifs consignés ci-après, où la Figure 1 schématise un système d'administration d'un mélange gazeux selon l'invention.

La Figure 1 schématise un mode de réalisation d'un système d'administration 1 d'un mélange gazeux N_2O/O_2 selon l'invention à un patient humain souffrant de douleurs chroniques, en particulier neuropathiques, et traité par ailleurs par plusieurs substances médicamenteuses, i.e. au moins deux, d'au moins deux classes thérapeutiques différentes qui lui sont administrées dans le but de soulager ses

douleurs chroniques mais lesquelles ne présentent pas ou peu d'efficacité et/ou sont susceptibles d'être mal tolérées par le patient.

De préférence, le mélange gazeux est constitué de 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et 50% d'oxygène (O_2), et éventuellement des impuretés inévitables résultant par exemple du procédé de fabrication du mélange gazeux. Ce mélange gazeux binaire équimolaire N_2O/O_2 (50%/50%) est appelé MEOPA pour Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote.

Ce système d'administration 1 comprend une bouteille de gaz 2 équipée d'un robinet 3 à détendeur intégré (RDI) contenant le mélange gazeux N_2O/O_2 , tel le MEOPA, qui y est conditionné à une pression pouvant atteindre 300 bar abs, appelée « pression haute ». Le RDI 3 permet de réduire la pression du mélange gazeux N_2O/O_2 jusqu'à une pression plus basse, appelée « pression basse » ou « pression de sortie », par exemple de 5 bar abs ou moins, qui est délivré par un raccord 4 de sortie du RDI 3.

Le mélange N_2O/O_2 est acheminé jusqu'au patient P, via un tuyau flexible 5, qui est en communication fluidique, d'une part, avec le raccord de sortie 4 du RDI 3 et, d'autre part, avec une interface 6 de distribution du gaz, tel un masque respiratoire.

Préférentiellement, un réservoir-tampon 7, tel un ballon-flexible, peut être inséré en amont de l'interface respiratoire 6 pour faciliter l'administration du gaz au patient P.

Bien entendu on pourra utiliser d'autre dispositif d'administration adapté à la fourniture de ce mélange au patient.

Le mélange gazeux N_2O/O_2 est un médicament inhalable servant à traiter les douleurs chroniques, en particulier des douleurs chroniques neuropathiques, préférentiellement d'origine périphérique, chez le patient P qui a par ailleurs déjà reçu plusieurs substances médicamenteuses, i.e. au moins deux, d'au moins deux classes thérapeutiques différentes (i.e. ces traitements préalables peuvent arrêter ou toujours en cours), lesquelles substances médicamenteuses n'ont pas permis ou ne permettent pas de faire disparaître les douleurs du patient, du fait par exemple d'un

manque d'efficacité, en particulier un patient réfractaire auxdites substances médicamenteuses.

Ces substances médicamenteuses peuvent être par exemple un ou des antiépileptiques (AE) de type pregabaline ou gabapentine, un ou des antidépresseurs (AD) de type fluoxétine ou autres, ou un ou des opioïdes, ou un ou des anesthésiques locaux.

D'une façon générale, les douleurs chroniques neuropathiques se distinguent par leur physiopathologie et leur expression clinique. Elles ont été définies par l'*International Association for the Study of Pain*, comme des douleurs secondaires à une lésion ou à une maladie affectant le système somato-sensoriel. Elles peuvent être d'origine périphérique ou d'origine centrale.

Dans le cadre de la présente invention, on considère préférentiellement les douleurs chroniques neuropathiques ayant une composante périphérique, aussi appelées douleurs neuropathiques chroniques périphériques (DNCP). Celles-ci surviennent par exemple à la suite d'une lésion ou irritation d'origine traumatique, toxique, métabolique, ischémique, immuno-allergique ou infectieuse des nerfs périphériques.

Elles sont choisies notamment parmi les douleurs post-zostériennes, les douleurs des neuropathies diabétiques, les polyneuropathies, et les douleurs post-traumatiques ou post-opératoires.

Elles se caractérisent par des douleurs spontanées et/ou provoquées.

Les douleurs spontanées peuvent être continues et/ou superficielles (e.g. sensation de brûlures) ou profondes (e.g. sensation d'un serrage par un étau ou de compression) et peuvent engendrer une survenue d'accès paroxystiques (i.e. sensation de décharge électrique) et de paresthésies/dysesthésies. Les douleurs provoquées se caractérisent quant à elles par des hypersensibilités au chaud au froid, au toucher et sont aussi appelées « hyperalgies » ou « allodynies ».

Afin de montrer l'efficacité du médicament inhalable N₂O/O₂ selon l'invention, les exemples comparatifs suivants ont été réalisés.

Exemples

Des essais comparatifs ont été réalisés dans 2 pays et dans 22 hôpitaux, en utilisant du MEOPA (50/50% N₂O/O₂) selon l'invention et de l'air médical servant de témoin (i.e. gaz placebo).

Ces mélanges gazeux ont été administrés par inhalation à des patients adultes souffrant de douleurs neuropathiques chroniques périphériques (DNCP) et déjà traités (i.e. traitements en cours ou stoppés) par une ou plusieurs substances médicamenteuses, en particulier au moins deux substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes ou, à titre comparatif, des patients non traités, en utilisant un même système d'administration tel que décrit en [Fig. 1].

Les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes sont un ou des opioïdes, antiépileptiques (AE), antidépresseurs (AD) et anesthésiques locaux.

Les patients ont été tirés au sort pour recevoir soit le MEOPA, soit de l'air médical. Toutefois, les patients ne sont pas informés du gaz qu'ils inhalent. Les patients reçoivent les gaz testés alors qu'ils sont éveillés et conscients (i.e. hors toute anesthésie).

Les traitements ont été administrés pendant 1 heure par jour pendant 3 jours consécutifs. Chaque patient de l'étude était suivi pendant 4 semaines et devait compléter tout au long du suivi plusieurs questionnaires (i.e. NRS, SF-12, NPSI, PGIC) permettant d'évaluer l'évolution :

- de l'intensité de la douleur. Le questionnaire NRS permet aux patients d'évaluer l'intensité de leur douleur sur une échelle allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur la plus forte possible).
- de la qualité de vie. Le questionnaire SF-12 représente une échelle de qualité de vie. Elle comporte 8 dimensions permettant d'évaluer sur les 4 semaines précédant l'administration, la composante physique et la composante mentale de la qualité de vie de chaque patient.
- des différents composants de la douleur neuropathique. Le questionnaire NPSI permettant de caractériser les différentes composantes de la douleur. Il

comprend 12 questions donnant un score total et 5 sous-scores représentant les dimensions suivantes: douleurs spontanées superficielles à type de brûlures, douleurs spontanées profondes à type de compression, d'étau, douleurs paroxysmales à type de décharges électriques, de coups de couteau, paresthésies et dysesthésies à type de fourmillements, douleurs provoquées par les frottements, et contact du froid.

- du ressenti douloureux global. Le questionnaire PGIC est une échelle qui permet de mesurer l'évolution sous traitement des limitations d'activité, des symptômes, des émotions et de la qualité de vie globale qui sont liés à la condition douloureuse. Cette évolution est mesurée en 7 points allant de "très détériorée" à "très améliorée".

Les résultats des essais sont obtenus sur des patients ayant reçu trois administrations, soit de MEOPA, soit de placebo (i.e. air) dont au moins une administration complète (i.e. durée d'administration allant de 55 à 65 minutes avec des pauses cumulées n'excédant pas 5 minutes) et ayant fait au moins 4 évaluations de l'intensité de leur douleur durant la première semaine après le traitement.

Les résultats sont consignés dans les Tableaux ci-après où :

[Tableau 1] donne les résultats de l'évolution de l'intensité de la douleur (score NRS) après 1 semaine de suivi sur la population globale des patients DNCP de l'étude, et

[Tableau 2] consigne les résultats de l'évolution de l'intensité de la douleur (score NRS) sur les 4 semaines de suivi chez les patients DNCP de l'étude.

[Tableau 1]

Nb de substances médicamenteuses reçues	Patients recevant du MEOPA (103 patients)	Patients recevant un placebo (air) (118)	Significativité (p)
0	21 patients	28 patients	

	-0.93 (1.4)	-0.98 (1.5)	p=0.79
1	36 patients -0.76 (1.6)	33 patients -0.86 (1.1)	Non significatif
2	33 patients -1.08 (1.2)	42 patients -0.54 (1.1)	p=0.04
3	13 patients -1.74 (1.8)	15 patients -1.13 (1.7)	Significatif

Dans chaque cellule du [Tableau 1], sont donnés : le nombre de patients concernés, différence du score NRS entre la 1^{ère} semaine suivant le traitement et la semaine avant le traitement, et écart-type de cette différence.

On constate, de manière surprenante, au vu des résultats du [Tableau 1], que les patients qui ont été traités par au moins deux substances médicamenteuses servant à soulager leur douleur chronique (i.e. opioïdes, AE, AD et/ou anesthésiques locaux) ont un niveau de réponse au MEOPA supérieur à celui des patients qui ont été traités par uniquement une seule substance médicamenteuse ou à celui de ceux n'ayant reçu aucun traitement préalable de leur douleur chronique.

En d'autres termes, les résultats obtenus montrent une différence statistiquement significative en faveur du MEOPA concernant la réduction de l'intensité de la douleur pour les patients traités par MEOPA et ayant reçus deux ou trois autres substances médicamenteuses servant à soulager leur douleur chronique comparé aux autres patients, c'est-à-dire ceux traités soit par de l'air médical (placebo) quel que soit le nombre de substances médicamenteuses leur ayant été administrées par ailleurs, soit du MEOPA et au maximum une autre substance médicamenteuse (i.e. 1 ou 0).

Ceci est étonnant car, en général, le niveau de réponse des patients naïfs ou peu traités est d'habitude meilleur que celui des patients lourdement traités. Or, ici, c'est l'inverse.

Ceci démontre l'efficacité de l'administration par inhalation d'un mélange gazeux selon l'invention contenant 50% de protoxyde d'azote (N₂O) et au moins 20%

d'oxygène (O₂) (% molaires) aux patients traités par ailleurs par plusieurs substances médicamenteuses, i.e. au moins deux substances médicamenteuses, lesquelles relèvent de classes thérapeutiques différentes, à savoir AE, AD, opioïdes ou anesthésiques locaux, afin de traiter leurs douleurs chroniques, en particulier des douleurs neuropathiques périphériques.

[Tableau 2]

Nombre de semaines après administration de MEOPA	Patients recevant au moins 2 substances médicamenteuses et répondeurs à 30% (*) (46 patients)	Patients recevant 0 ou 1 substance médicamenteuse et répondeurs à 30% (*) (57 patients)
1	13/46 (28.3%)	15/57 (26.3%)
2	15/46 (32.6%)	11/55 (20.0%) (**)
3	16/46 (35.6%)	14/55 (25.5%) (**)
4	13/46 (28.9%)	12/54 (22.2%) (**)

(*) : Nombre de patients répondeurs à 30%, c'est-à-dire pour lesquels on constate une baisse de 30% de leur score NRS.

(**) : les questionnaires de 2 ou 3 patients n'étaient pas évaluables ou pas exploitables.

Le [Tableau 2] permet de comparer l'efficacité du MEOPA chez des patients traités par de 0 à 3 autres substances médicamenteuses de type AE, AD, opioïdes ou anesthésiques locaux, plus particulièrement chez les patients présentant une baisse de 30% de leur score NRS.

Les résultats obtenus montrent clairement une proportion (%) supérieure de patients attestant d'une réduction de l'intensité de leur douleur chronique de la semaine 1 à la semaine 4, dans le groupe de patients selon l'invention, c'est-à-dire qui ont reçu par ailleurs au moins 2 substances médicamenteuses relevant de classes thérapeutiques différentes (i.e. AE, AD, opioïdes, anesthésiques locaux).

Cette différence apparaît dès le départ, devient plus significative à partir de la deuxième semaine et se poursuit pendant 4 semaines.

Ces résultats sont surprenants pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, ils confirment que le médicament selon l'invention contenant 50% de N₂O a une efficacité ciblée dans la lutte contre la douleur sur une (sous-)population de patients particulière, à savoir les patients traités par plusieurs substances médicamenteuses (i.e. AE, AD, opioïdes, anesthésiques locaux), alors que son efficacité est moindre sur ceux traités par une seule substance médicamenteuse ou aucune.

Ensuite, ils démontrent une persistance de l'efficacité du médicament inhalable selon l'invention, ici du MEOPA, pendant une durée de plusieurs semaines, à savoir ici 4 semaines, chez ces mêmes patients après une administration courte. Ce deuxième effet surprenant n'existe avec aucun des autres traitements de fond à administration générale reçus par les patients.

Enfin, il est à souligner qu'aucun de ces patients n'a montré de réaction secondaire au MEOPA, c'est-à-dire que la tolérance du MEOPA est satisfaisante sur dans cette (sous)population de patients, i.e. les patients traités par plusieurs substances médicamenteuses de classes différentes (i.e. AE, AD, opioïdes, anesthésiques locaux).

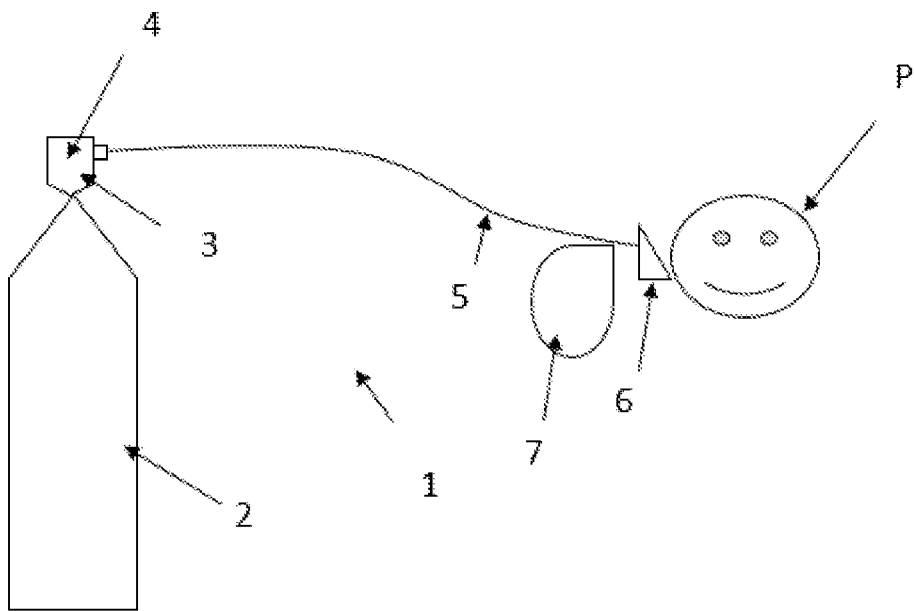
REVENDICATIONS

1. Mélange gazeux contenant 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et au moins 20% d'oxygène (O_2) (% molaires) pour une utilisation en tant que médicament inhalable pour traiter des douleurs chroniques chez un patient humain traité par plusieurs substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes.
2. Mélange gazeux selon la revendication 1, caractérisé en ce que le patient est réfractaire aux substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes.
3. Mélange gazeux selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient au moins 30% d'oxygène, de préférence au moins 40% d'oxygène (% molaires).
4. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 ou 3, caractérisé en ce qu'il contient de l'oxygène, du N_2O et de l'azote (N_2).
5. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 ou 3, caractérisé en ce qu'il est constitué de 50% de protoxyde d'azote (N_2O) et 50% d'oxygène (O_2) (% molaires).
6. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes sont choisies parmi les opioïdes, les antiépileptiques (AE), les antidépresseurs (AD) et les anesthésiques locaux.
7. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 ou 6, caractérisé en ce que les substances médicamenteuses d'au moins deux classes thérapeutiques différentes comprennent :
 - un composé antiépileptique choisi parmi gabapentin et pregabaline,

- un composé antidépresseur :
 - o de type tricyclique, de préférence nortriptyline, desipramine ou amitriptyline, ou
 - o inhibiteur de la recapture serotonine-norepinephrine, de préférence duloxetine,
 - un composé opioïde choisi parmi tramadol, codéine, oxycodone, tapentadole, fentanyl, remifentanyl et morphine, et/ou
 - un composé anesthésique local choisi parmi lidocaïne et capsaïcine.
8. Mélange gazeux selon la revendication 1, caractérisé en ce que les douleurs chroniques sont des douleurs neuropathiques.
9. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 ou 8, caractérisé en ce que les douleurs chroniques sont des douleurs neuropathiques périphériques.
10. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1, 8 ou 9, caractérisé en ce que les douleurs neuropathiques chroniques périphériques résultent ou sont liées à une lésion ou irritation d'un ou plusieurs nerfs périphériques.
11. Mélange gazeux selon la revendication 1, caractérisé en ce que le patient est un adulte, un adolescent ou un enfant.
12. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il est formulé pour une administration d'au moins une fois par mois et/ou d'au moins une fois par jour pendant une durée d'administration d'au moins 30 min.
13. Mélange gazeux selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il est formulé pour une administration à un débit compris entre 1 et 25 L/min.

14. Récipient de gaz sous pression contenant un mélange gazeux selon la revendication 1.
15. Système d'administration d'un mélange gazeux N_2O/O_2 selon l'une des revendications précédentes, comprenant un récipient de gaz selon la revendication 14 contenant le mélange gazeux N_2O/O_2 à administrer, et une interface respiratoire de fourniture de gaz au patient.

[Fig. 1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2019/052400**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 33/00**(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i

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

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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2981276 A1 (AIR LIQUIDE [FR]) 19 April 2013 (2013-04-19) cited in the application claims 1,6,7	1-10
A	WO 2010125271 A1 (AIR LIQUIDE [FR]; BESSIERE BAPTISTE [FR]; SIMONNET GUY [FR]) 04 November 2010 (2010-11-04) page 8, line 7 - line 34	1-10
X	"EntonoxR, Datasheet" 2018, BOC Healthcare, Retrieved from the Internet: https://www.bochealthcare.co.uk/en/images/Entonox%20Datasheet_tcm409-507933.pdf [retrieved on 2020-02-27] XP002797955 the whole document	14,15



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

27 February 2020

Date of mailing of the international search report

10 March 2020

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Trifilieff-Riolo, S

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/FR2019/052400

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
FR	2981276	A1	19 April 2013	CA	2785504	A1	14 April 2013
				CN	103040859	A	17 April 2013
				DK	2581091	T3	15 December 2014
				EP	2581091	A1	17 April 2013
				EP	2626075	A1	14 August 2013
				ES	2525451	T3	23 December 2014
				FR	2981276	A1	19 April 2013
				JP	2013121943	A	20 June 2013
				PL	2581091	T3	31 March 2015
				PT	2581091	E	27 November 2014
				US	2013095194	A1	18 April 2013
WO	2010125271	A1	04 November 2010	CA	2755780	A1	04 November 2010
				EP	2424548	A1	07 March 2012
				EP	2851076	A1	25 March 2015
				EP	2851077	A1	25 March 2015
				FR	2944969	A1	05 November 2010
				JP	2012525360	A	22 October 2012
				US	2012045528	A1	23 February 2012
				WO	2010125271	A1	04 November 2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2019/052400

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K33/00 A61P29/00 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		
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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 981 276 A1 (AIR LIQUIDE [FR]) 19 avril 2013 (2013-04-19) cité dans la demande revendications 1,6,7 -----	1-10
A	WO 2010/125271 A1 (AIR LIQUIDE [FR]; BESSIERE BAPTISTE [FR]; SIMONNET GUY [FR]) 4 novembre 2010 (2010-11-04) page 8, ligne 7 - ligne 34 -----	1-10
X	"EntonoxR, Datasheet", BOC Healthcare 2018, XP002797955, Extrait de l'Internet: URL: https://www.bochealthcare.co.uk/en/ima ges/Entonox%20Datasheet_tcm409-507933.pdf [extrait le 2020-02-27] le document en entier -----	14,15
☐ 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		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
27 février 2020		10/03/2020
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 Trifilieff-Riolo, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2019/052400

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2981276	A1	19-04-2013	CA 2785504 A1	14-04-2013
			CN 103040859 A	17-04-2013
			DK 2581091 T3	15-12-2014
			EP 2581091 A1	17-04-2013
			EP 2626075 A1	14-08-2013
			ES 2525451 T3	23-12-2014
			FR 2981276 A1	19-04-2013
			JP 2013121943 A	20-06-2013
			PL 2581091 T3	31-03-2015
			PT 2581091 E	27-11-2014
			US 2013095194 A1	18-04-2013

WO 2010125271	A1	04-11-2010	CA 2755780 A1	04-11-2010
			EP 2424548 A1	07-03-2012
			EP 2851076 A1	25-03-2015
			EP 2851077 A1	25-03-2015
			FR 2944969 A1	05-11-2010
			JP 2012525360 A	22-10-2012
			US 2012045528 A1	23-02-2012
			WO 2010125271 A1	04-11-2010
