

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 907 680**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **06 09435**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 35/74** (2006.01), A 61 K 47/42, A 61 P 35/00,
25/04

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27.10.06.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 02.05.08 Bulletin 08/18.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société par actions simplifiée* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : FAVRE CHRISTINE, AUGUET
MICHEL DIDIER et CHABRIER DE LASSAUNIERE
PIERRE ETIENNE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : IPSEN - S.C.R.A.S..

⑤4 UTILISATION THERAPEUTIQUE D'AU MOINS UNE NEUROTOXINE BOTULIQUE DNS LE TRAITEMENT DE LA
DOULEUR INDUITE PAR AU MOINS UN AGENT ANTI-CANCEREUX.

⑤7 La présente invention a pour objet l'utilisation d'au
moins une neurotoxine botulique pour l'obtention d'un médi-
cament destiné à traiter ou prévenir la ou les douleurs indui-
tes par un agent anti-cancéreux.

FR 2 907 680 - A1



UTILISATION THÉRAPEUTIQUE D'AU MOINS UNE NEUROTOXINE BOTULIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR INDUITE PAR AU MOINS UN AGENT ANTI-CANCEREUX

La présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins une neurotoxine botulique
5 pour l'obtention d'un médicament destiné à traiter ou prévenir la ou les douleurs post-
chimiothérapiques associées à un traitement anti-cancéreux.

La neuropathie post-chimiothérapique qui est une douleur provoquée par un
traitement chimique pour lutter contre le cancer, reste encore aujourd'hui une
pathologie difficile à soulager ou à guérir. Ce type de douleur est à distinguer de la
10 douleur provoquée par les tumeurs cancéreuses elles-mêmes. En effet la neuropathie
post-chimiothérapique est induite par l'agent anti-cancéreux administré aux patients
aux fins de les soigner.

Les douleurs neuropathiques post-chimiothérapiques ont des caractéristiques
sémiologiques particulières. Généralement ces douleurs se caractérisent entre-autres
15 par une douleur continue, diffuse, sans rythme mécanique ou inflammatoire, du type
brûlure. Sur ce fond douloureux continu peuvent survenir d'autres symptômes : des
accès spontanés du type élancements, picotements plus particulièrement des
picotements au niveau des extrémités des membres, ou encore des décharges
électriques. La topographie de ces symptômes correspond à une distribution
20 compatible avec une systématisation périphérique ou centrale. En d'autres termes la
topographie de ces douleurs neuropathiques post-chimiothérapiques est indépendante
de la topographie des tumeurs cancéreuses.

Parmi les traitements connus de cette douleur, on peut citer par exemple
l'administration d'anticonvulsivants, d'anti-dépresseurs ou de composés opiacés tels
25 que la morphine, qui a été isolée au tout début du XIX^e siècle par un pharmacien
allemand, Friedrich Sertürner, à partir de l'opium dont elle est le constituant principal.

Cependant l'usage des composés actuellement disponibles qui permettent de
réduire la douleur provoquée par un traitement anti-cancéreux n'est pas satisfaisant
car il nécessite l'emploi de doses élevées de composés, ou bien une ré-administration
30 fréquente du composé avec un possible développement d'une résistance au composé
ou accoutumance. De plus ces traitements anti-douleurs peuvent provoquer des effets
secondaires, qui s'ajoutent à ceux déjà provoqués par le cancer.

Il est donc devenu nécessaire de trouver un autre moyen pour traiter ces douleurs
neuropathiques post-chimiothérapiques.

35 Aussi le problème que se propose de résoudre l'invention est de trouver un
nouveau traitement de la douleur provoquée par un traitement par un agent anti-
cancéreux.

De manière inattendue, les inventeurs ont mis en évidence que l'administration de neurotoxine botulique présente un effet analgésique dans le traitement de la douleur provoquée par la chimiothérapie.

5 Dans ce but la présente invention propose l'utilisation d'au moins une neurotoxine botulique pour l'obtention d'un médicament destiné à traiter ou prévenir la ou les douleurs post-chimiothérapeutiques.

L'invention offre des avantages déterminants, en particulier celui d'éviter ou de prévenir la douleur suite à un traitement par un agent anti-cancéreux et ainsi permettre l'augmentation des doses de traitement sans augmenter la douleur.

10 Enfin l'invention a pour avantage de pouvoir être mise en œuvre dans toutes industries, notamment l'industrie pharmaceutique, vétérinaire, cosmétique.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront clairement à la lecture de la description et des exemples donnés à titre purement illustratifs et non limitatifs qui vont suivre.

15 Par « douleur » au sens de la présente invention, il faut entendre « toute expérience désagréable émotionnelle et sensorielle associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite par le patient en de tels termes ».

Par l'expression neurotoxine botulique, on entend une toxine botulique qui est soit une protéine libre (i.e. libre de toute protéine la complexant), soit un complexe protéique, ledit complexe protéique pouvant comprendre par exemple de l'hémagglutinine (protéine HA) associée à de la toxine botulique, ou soit un fragment protéique.

25 Par l'expression toxine botulique, on entend une molécule possédant l'activité biologique de la toxine botulique, qui peut être par exemple soit une protéine, soit un polypeptide, soit un peptide, soit une protéine de fusion, soit une protéine tronquée, soit une protéine chimérique, soit une protéine mutée ou une protéine recombinante.

Par l'expression activité biologique de la toxine botulique, on entend au sens de la présente invention soit une paralysie musculaire soit une inhibition de l'exocytose, en particulier de l'exocytose de l'acétylcholine ou d'un autre neurotransmetteur.

30 Par protéine, polypeptide ou peptide on entend au sens de la présente invention, un polymère d'acides aminés, naturels ou non, lévogyres ou non, dextrogyres ou non.

Par protéine chimérique, on entend au sens de la présente invention une protéine obtenue après association de différents types de molécules, par exemple après association de lipides, de glycolipides, de peptides, de polypeptides, de protéines, de glycoprotéines, de carbohydrates, de polysaccharides, d'acides nucléiques, de polyéthylène glycol, etc.

La toxine botulique, en particulier la toxine botulique de type A1 (Dysport® commercialisé par Ipsen ou Botox® commercialisé par Allergan), est utilisée depuis les

années 80 chez l'homme pour le traitement de maladies / désordres divers et variés. Parmi les maladies / désordres pouvant être traités par la toxine botulique, on peut citer entre autres des désordres musculaires (par exemple le blépharospasme, la spasticité de l'adulte ou de l'enfant ou encore le torticolis), la migraine, la douleur
5 d'origine musculaire, le diabète, l'hyperhydrose (ou transpiration excessive), l'hypersalivation ou même les rides.

La neurotoxine botulique, pure ou quasiment pure, peut être obtenue à partir d'un complexe protéique comprenant de la toxine botulique par exemple selon la méthode décrite dans *Current topics in Microbiology and Immunology* (1995), **195**, p. 151-154.

10 Une neurotoxine botulique, pure ou quasiment pure, peut être obtenue par exemple, par purification d'un milieu de fermentation ou bouillon de culture contenant une souche de *Clostridium Botulinum*, et enrichi par exemple en viande ou en nourriture protéinée.

La présente invention a tout d'abord pour objet l'utilisation d'au moins une
15 neurotoxine botulique pour l'obtention d'un médicament destiné à traiter ou prévenir la ou les douleurs post-chimiothérapeutiques.

De préférence, la présente invention n'a pas pour objet de traiter les cancers, ni les tumeurs, ni les douleurs induites par des tumeurs, en particulier les douleurs associées aux tumeurs osseuses.

20 De préférence, l'utilisation selon l'invention d'au moins une neurotoxine botulique pour l'obtention d'un médicament permet de traiter ou de prévenir les douleurs post-chimiothérapeutiques induites par un agent anti-cancéreux ou ses sels ou ses dérivés.

De préférence, l'agent anti-cancéreux ou ses sels ou ses dérivés sont choisis
25 parmi les composés suivants ou leurs mélanges : les taxanes, les sels de platine, ou d'autres agents anti-cancéreux.

De préférence, l'agent anti-cancéreux ou ses sels ou ses dérivés sont choisis
30 parmi les taxanes comme par exemple le docetaxel, le paclitaxel (taxol) ou leurs mélanges.

De préférence, l'agent anti-cancéreux ou ses sels ou ses dérivés sont choisis
35 parmi les sels de platine comme par exemple le cisplatine, l'oxaliplatine ou le carboplatine ou leurs mélanges.

De préférence, l'agent anti-cancéreux ou ses sels ou ses dérivés sont choisis
40 parmi la vincristine, la vinblastine, l'étoposide, la teniposide, l'Ara-A (adenoside-arabinoside), l'Ara-C (cytarabine), le fluorouracil, la procarbazine, la vinorelbine, la gemcitabine, ou encore des produits ou mélanges de produits comme paclitaxel / carboplatine, paclitaxel / anthracyclines, paclitaxel / carboplatine / gemcitabine, paclitaxel / estramustine, docetaxel / cisplatine, docetaxel / doxorubicine, docetaxel / vinorelbine, docetaxel / trastuzumab, docetaxel / capecitabine ou cisplatine /

cyclophosphamide, cisplatine / irinotecan, carboplatine / topotecan, carboplatine / estramustine, etoposide / estramustine, vinblastine / estramustine.

Par sel, on entend un sel pharmaceutiquement acceptable et notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

De manière préférentielle, la neurotoxine botulique permet d'obtenir un effet systémique.

Par « effet systémique », on entend au sens de la présente invention une administration localisée permettant d'obtenir un effet généralisé.

Selon une utilisation préférée de l'invention la neurotoxine botulique est administrée par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-thécale.

De préférence la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est choisie parmi les neurotoxines botuliques de type A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F ou G.

La neurotoxine botulique de type A1 correspond en fait à la toxine botulique classique qui est communément appelée toxine botulique de type A, sans distinction du sous-type. La neurotoxine botulique de type A1 est commercialisée sous le nom de DYSPORT® ou BOTOX®.

Selon l'invention, la neurotoxine botulique de type A1 peut correspondre soit à un complexe de toxine botulique A1 et d'hémagglutinine, soit à la toxine botulique de type A1 libre de toutes protéines complexantes.

La toxine botulique de type A2 a d'abord été isolée à partir de cas d'enfants atteints de botulisme vers 1990 (Sakaguchi et al., *Int. J. Food Microbiol.* (1990), **11**, 231-242). Cette toxine est immunologiquement et biochimiquement différente de la toxine botulique de type A1.

La toxine botulique de type A2 peut être isolée à partir des souches suivantes : Kyoto-F, Chiba-H, Y-8036, 7103-H, 7105-H, KZ1828, NCTC2012 ou NCTC9837 (Cordoba et al., *System. Appl. Microbiol.* (1995), **18**, 13-22; Franciosa et al., abstract presented at 40th Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, November 2003).

De préférence la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est la toxine botulique de type A1.

Selon une variante de l'invention, la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est la toxine botulique de type A2 isolée à partir de la souche *Clostridium botulinum* référencée et accessible sous le numéro NCTC9837, auprès de la National Collection of Type Cultures – Central Public Health Laboratory – London – UK. La souche
5 NCTC9837 est parfois appelée souche Mauritius 1955.

La toxine botulique de type A2 diffère de la toxine A1 par, entre autre, sa séquence en acides aminés, son poids moléculaire, ses caractéristiques immunologiques et génétiques (Kubota et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996), **224** (3), 843-848).

10 Selon un mode préférentiel, la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est une neurotoxine botulique modifiée ayant au moins un acide aminé supprimé, modifié ou remplacé.

De préférence la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est associée à au moins un polysaccharide ou un mélange de plusieurs polysaccharides.

15 Par polysaccharide, on entend au sens de la présente invention, un polymère comprenant au moins 2 monomères, les monomères étant des saccharides. Cette définition inclut les disaccharides.

Dans le cadre de l'invention, les polysaccharides peuvent être ioniques et/ou non ioniques.

20 De préférence, la composition comprend au moins un polysaccharide comprenant majoritairement des unités de glucose. Le terme majoritairement signifiant que le glucose est majoritaire en nombre d'unités de monomère.

Comme exemple de polysaccharides convenant selon l'utilisation de l'invention, on peut citer l'amidon, les dérivés d'amidon, l'hydroxyethyl amidon en particulier le 2-
25 hydroxy-ethyl amidon.

Les polysaccharides convenant selon la présente invention peuvent être substitués, en particulier peuvent être substitués par des radicaux alkyles, alcoxy, ou encore par des radicaux alkyles eux-mêmes substitués par des fonctions alcools.

30 Selon une variante de l'invention, la quantité de polysaccharide convenant selon la présente invention est d'au moins 1 µg de polysaccharide pour 1 unité de toxine botulique. Selon le choix du polysaccharide, il est possible d'utiliser au moins 0,5 µg de polysaccharide pour 1 unité de toxine botulique.

De préférence la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est associée à au moins un tensio-actif ou un mélange de plusieurs tensio-actifs.

35 Par agent tensio-actif, on entend au sens de l'invention un agent émulsifiant ou un agent solubilisant.

Dans le cadre de l'invention les tensio-actifs mis en œuvre peuvent être choisis parmi les tensio-actifs cationiques, anioniques ou non-ioniques.

De préférence la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est associée à au moins un tensio-actif ou un mélange de plusieurs tensio-actifs, choisi parmi les tensio-actifs cationiques, anioniques ou non-ioniques.

De préférence la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est associée à au moins un tensio-actif choisi parmi les tensio-actifs non-ioniques du groupe des polysorbates.

Parmi le groupe des polysorbates, on peut citer le polysorbate 20, le polysorbate 21, le polysorbate 40, le polysorbate 60, le polysorbate 61, le polysorbate 65, le polysorbate 80, le polysorbate 81, le polysorbate 85, le polysorbate 120, le polysorbate 80 acetate.

Le tensio-actif préféré selon une variante de l'invention est le polysorbate 80.

La neurotoxine botulique utilisée selon l'invention peut être administrée de préférence par injection comme par exemple par injection intramusculaire, intrathécale ou sous-cutanée.

Dans le cas des injections selon l'invention, la neurotoxine botulique pourra être associée à un agent facilitant l'injection encore appelé véhicule d'injection ou vecteur d'injection.

La dose d'utilisation selon la présente invention de la neurotoxine botulique, à prévoir pour le traitement ou la prévention des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

De préférence, la neurotoxine botulique utilisée selon l'invention est administrée à une dose comprise entre 0,01 U et 1500 U, préférentiellement à une dose comprise entre 0,01 U et 1000 U, plus préférentiellement de 0,1 à 500 U, plus particulièrement à une dose comprise entre 0,1 et 100 U, encore plus particulièrement à une dose comprise entre 1 et 20 U, et ceci quelque soit le type de toxine botulique ou quelque soit sa provenance. (L'unité de toxine (U) est définie dans la partie expérimentale).

La présente invention a pour objet l'utilisation de la neurotoxine botulique, décrite ci-dessus, pour l'obtention d'un médicament destiné à traiter ou prévenir la ou les douleurs post-chimiothérapiques, c'est-à-dire les douleurs liées à un traitement contre le cancer.

Par l'expression « cancer », on entend au sens de l'invention tout type de cancer, c'est dire invasif, non invasif, infiltrant, hormonal, non hormonal, localisé ou métastatique.

Selon une utilisation préférée de l'invention la neurotoxine botulique permet de traiter ou prévenir la ou les douleurs post-chimiothérapiques chez des patients atteints

par exemple de cancers du colon, du rectum, du sein, des poumons, du pancréas, des testicules, du rein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moëlle épinière ainsi que les patients atteints de sarcomes, de carcinomes, de fibroadénomes, de neuroblastomes, de leucémies, de lymphomes, ou de mélanomes.

5 La figure 1 présente l'effet de la toxine botulique de type A1 sur la patte droite suite à l'injection par voie sous-plantaire dans la patte droite (ipsilatérale) dans le modèle de neuropathie périphérique induite par le paclitaxel.

La figure 2 présente l'effet de la toxine botulique de type A1 sur la patte gauche (contralatérale) suite à l'injection par voie sous-plantaire dans la patte droite
10 (ipsilatérale) dans le modèle de neuropathie périphérique induite par le paclitaxel.

La figure 3 présente le protocole d'injection.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

EXEMPLES

La mesure de la quantité des neurotoxines botuliques utilisées selon l'invention a
15 été réalisée par la mesure d'une dose létale DL_{50} . Par DL_{50} on entend au sens de la présente invention la dose létale ou encore dose semi létale d'une substance donnée. Il s'agit de la dose (ou quantité) qui conduit à la mort de 50% des animaux testés d'un groupe. Une unité de toxine (U) correspond à la DL_{50} chez la souris par voie intra péritonéale.

20 Modèle de neuropathie induite par administration d'un agent anti-cancéreux:

L'activité du Dysport® (toxine botulique de type A1) a été évaluée in vivo sur un modèle de neuropathie périphérique induite par administration d'un agent anti-
25 cancéreux: le Paclitaxel (Taxol®).

Des rats mâles Sprague Dawley (Charles River) de 160g environ sont laissés en stabulation pendant 6 jours dans les conditions d'animalerie. 4 groupes sont constitués d'au moins 10 animaux.

La neuropathie est induite par injections intra-péritonéale (i.p.) de 2mg/kg de paclitaxel aux jours J0, J2, J4 et J7.
30

Avant la première injection, les rats sont numérotés et pesés et la nociception (seuil de la douleur) est évaluée après un stimulus mécanique dont la pression est

croissante : induction d'une pression initiale (210g/mm^2) sur les deux pattes arrières des rats effectuée à l'aide d'un analgésimètre selon la méthode de Randall et Selitto. Ces mesures permettent de définir les valeurs basales avant le développement de la neuropathie (J0).

5 La diminution du seuil nociceptif correspondant à l'atteinte neuropathique est maximale entre le 14^{ème} et le 24^{ème} jour après la première injection de paclitaxel. Le seuil de nociception des deux pattes arrières des rats est diminué semblablement. Les études de neuropathie seront donc effectuées entre le 14^{ème} et le 24^{ème} jour sur les 2 pattes arrières des rats. Dans le cas décrit, les mesures de nociception sont effectuées
10 à J18 et J21.

Le jour de l'expérience (J15), les rats sont pesés, la nociception est mesurée et les animaux n'ayant pas développé la neuropathie ce jour (diminution de la nociception par rapport aux mesures à J0) sont exclus de l'étude. Le Dysport est injecté en sous-plantaire dans la patte arrière droite (ipsilatérale) des rats et la nociception est
15 mesurée sur les 2 pattes arrières (ipsilatérale et contralatérale) 3 jours et 6 jours après son administration.

Effet du Dysport sur la neuropathie induite par le taxol :

La figure 1 représente l'effet du Dysport (de la toxine botulique de type A1) sur la patte droite suite à son injection par voie sous-plantaire dans la patte droite
20 (ipsilatérale) dans le modèle de neuropathie périphérique induite par le paclitaxel.

Le contrôle indique le seuil de douleur toléré par le rat lorsque l'on applique une pression croissante sur ses pattes ; ce groupe a été traité par le véhicule du paclitaxel (montanox 3% dans NaCl 0,9%) par voie intra-péritonéale et par le véhicule du Dysport (NaCl 0,9%) en sous-plantaire. De J0 à J21, le seuil de nociception se situe
25 vers 500 g/mm^2 .

Le contrôle pathologique indique le seuil de douleur toléré par le rat lorsque l'on applique une pression croissante sur ses pattes ; ce groupe a été traité par le paclitaxel par voie intra-péritonéale et par le véhicule du Dysport (NaCl 0,9%) en sous-plantaire. Au jour zéro ce seuil se situe à 544 g/mm^2 puis diminue pour atteindre 232 g/mm^2 au jour 15, 216 g/mm^2 au jour 18 et 216 g/mm^2 au jour 21. Ces résultats indiquent qu'après injection i.p. de paclitaxel la sensibilité des pattes des rats est augmentée suite à l'application d'une pression sur celles-ci.
30

L'administration du Dysport à la dose de 20U/kg en sous-plantaire dans un groupe traité uniquement par le véhicule du paclitaxel (montanox 3% dans NaCl 0,9%)
35 par voie intra-péritonéale, indique que le seuil de douleur toléré par le rat n'est pas

significativement modifié. Le seuil de douleur suite à un stimulus mécanique appliqué sur les pattes des rats se situe de J0 à J21 vers 590 g/ mm².

L'administration du Dysport à la dose de 20U/kg s.p. dans un groupe traité par le paclitaxel indique que le seuil de douleur toléré par le rat sur sa patte droite
5 augmente. Le seuil de douleur suite à un stimulus mécanique appliqué sur les pattes des rats, est significativement augmenté pour atteindre 500 g/mm² à J18 (soit 3 jours après le traitement avec le Dysport) et 480 g/mm² à J21 (soit 6 jours après le traitement avec le Dysport) contre 232 g/mm² à J15 (avant Dysport).

La figure 2 présente l'effet du Dysport (toxine botulique de type A1) sur la patte
10 gauche (contralatérale) suite à l'injection par voie sous-plantaire dans la patte droite (ipsilatérale) dans le modèle de neuropathie périphérique induite par le paclitaxel.

Le contrôle indique le seuil de douleur toléré par le rat lorsque l'on applique une pression croissante sur ses pattes ; ce groupe a été traité par le véhicule du paclitaxel (montanox 3% dans NaCl 0,9%) par voie intra-péritonéale et par le véhicule du
15 Dysport (NaCl 0,9%) en sous-plantaire. De J0 à J21, le seuil de nociception se situe vers 500 g/mm².

Le contrôle pathologique indique le seuil de douleur toléré par le rat lorsque l'on applique une pression croissante sur ses pattes ; ce groupe a été traité par le paclitaxel par voie intra-péritonéale et par le véhicule du Dysport (NaCl 0,9%) en sous-
20 plantaire. Au jour zéro ce seuil se situe à 536 g/mm² puis diminue pour atteindre 228 g/mm² au jour 15, 216 g/mm² au jour 18 et 204 g/mm² au jour 21. Ces résultats indiquent qu'après injection i.p. de paclitaxel la sensibilité des pattes des rats est augmentée suite à l'application d'une pression sur celles-ci.

L'administration du Dysport à la dose de 20U/kg en sous-plantaire dans un
25 groupe traité uniquement par le véhicule du paclitaxel (montanox 3% dans NaCl 0,9%) par voie intra-péritonéale, indique que le seuil de douleur toléré par le rat n'est pas significativement modifié. Le seuil de douleur suite à un stimulus mécanique appliqué sur les pattes des rats se situe de J0 à J21 vers 610 g/ mm².

L'administration dans la patte droite du Dysport à la dose de 20U/kg s.p. dans
30 un groupe traité par le paclitaxel indique que le seuil de douleur toléré par le rat sur sa patte gauche augmente. Le seuil de douleur suite à un stimulus mécanique appliqué sur les pattes des rats, est significativement augmenté pour atteindre 540 g/mm² à J18 (soit 3 jours après le traitement avec le Dysport) et 512 g/mm² à J21 (soit 6 jours après le traitement avec le Dysport) contre 244 g/mm² à J15 (avant Dysport).

35 Ces résultats indiquent que l'administration de Dysport en sous-plantaire dans la patte droite des rats induit un effet analgésique, mesuré sur les deux pattes arrières

des rats, dans ce test de neuropathie périphérique induite par quatre injections consécutives et systémiques de paclitaxel.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins une neurotoxine botulique pour l'obtention d'un médicament destiné à traiter ou prévenir la ou les douleurs post-chimiothérapiques.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisé en ce que la ou les douleurs post-chimiothérapiques sont induites par un agent anti-cancéreux ou ses sels.
3. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la ou les douleurs post-chimiothérapiques sont provoquées par un agent anti-cancéreux ou ses sels choisis parmi les composés suivants ou leurs mélanges : les taxanes ou les sels de platine.
- 10 4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la ou les douleurs post-chimiothérapiques sont provoquées par un agent anti-cancéreux ou ses sels choisis parmi le docetaxel, le paclitaxel (taxol) ou leurs mélanges.
- 15 5. Utilisation selon la revendication 3 caractérisée en ce que la ou les douleurs post-chimiothérapiques sont provoquées par un agent anti-cancéreux ou ses sels choisis parmi le cisplatine, l'oxaliplatine ou le carboplatine ou leurs mélanges.
- 20 6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la ou les douleurs post-chimiothérapiques sont provoquées par un agent anti-cancéreux ou ses sels choisis parmi la vincristine, la vinblastine, l'étoposide, la teniposide, l'Ara-A (adenoside-arabinoside), l'Ara-C (cytarabine), le fluorouracil, la procarbazine, la vinorelbine, la gemcitabine, ou encore des produits ou mélanges de produits comme paclitaxel/ carboplatine, paclitaxel / anthracyclines, paclitaxel / carboplatine/gemcitabine, paclitaxel / estramustine, docetaxel / cisplatine, docetaxel / doxorubicine, docetaxel / vinorelbine, docetaxel / trastuzumab, 25 docetaxel / capecitabine ou cisplatine / cyclophosphamide, cisplatine / irinotecan, carboplatine / topotecan, carboplatine / estramustine, etoposide / estramustine, vinblastine / estramustine.
7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique permet d'obtenir un effet systémique.

8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est administrée par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-thécale.
- 5 9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est choisie parmi les neurotoxines botuliques de type A, A1, A2, B, C, C1, D, E, F ou G.
- 10 10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est la toxine botulique de type A1.
- 10 11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est associée à au moins un polysaccharide ou un mélange de plusieurs polysaccharides.
12. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que le polysaccharide est le 2-hydroxy-ethyl amidon.
- 15 13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est une neurotoxine botulique modifiée ayant au moins un acide aminé supprimé, modifié ou remplacé.
- 20 14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est associée à au moins un tensio-actif ou un mélange de plusieurs tensio-actifs, choisis parmi les tensio-actifs cationiques, anioniques ou non-ioniques.
- 15 15. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est associée à au moins un tensio-actif choisi parmi les tensio-actifs non-ioniques du groupe des polysorbates.
- 25 16. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la neurotoxine botulique est administrée à une dose comprise entre 0,01 U et 1500 U.
17. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la ou les douleurs post-chimiothérapiques provient de patients atteints de cancers du colon, du rectum, du sein, des poumons, du pancréas, des testicules, du rein, de

l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moëlle épinière ainsi que les patients atteints de sarcomes, de carcinomes, de fibroadénomes, de neuroblastomes, de leucémies, de lymphomes, ou de mélanomes.

Figure 1 :
patte ipsilatérale

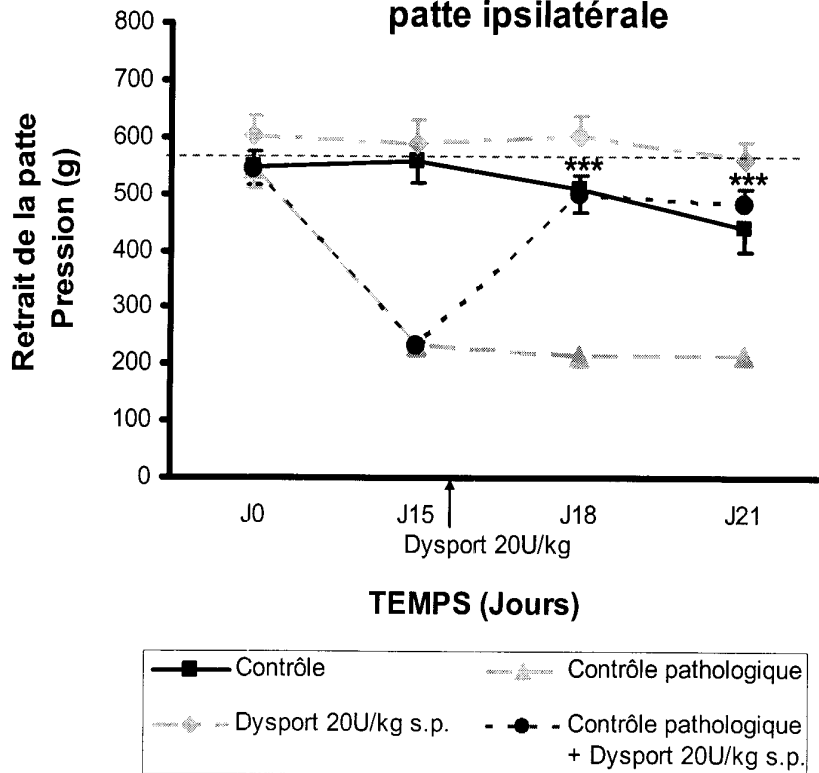


Figure 2 :

patte contralatérale

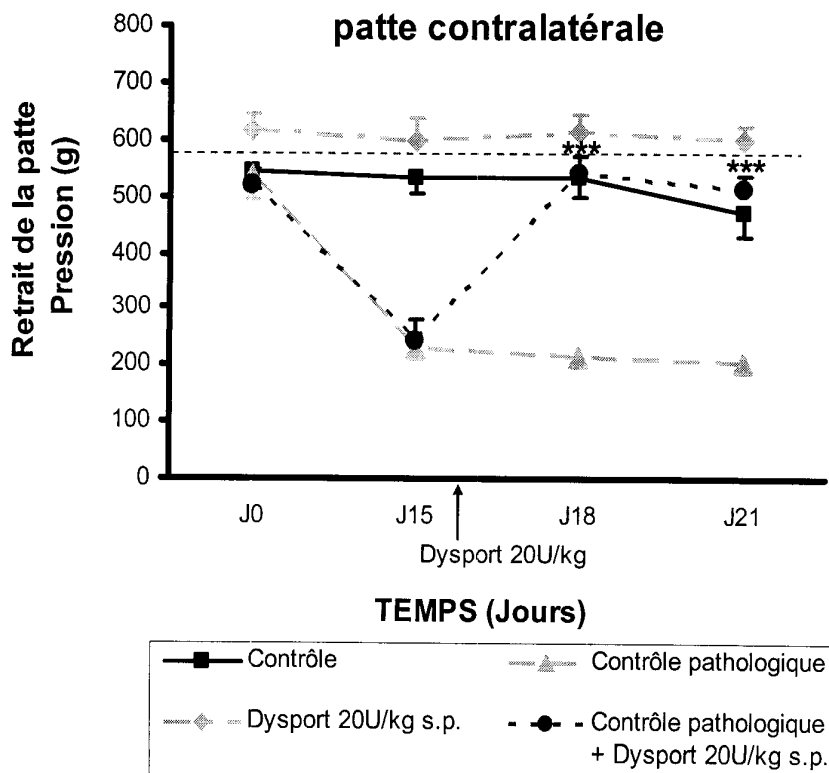
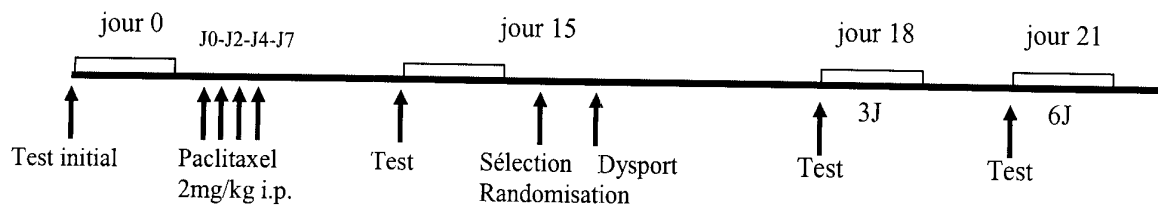


Figure 3 :



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FR 686533
FR 0609435

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 2002/192239 A1 (BORODIC GARY E [US] ET AL) 19 décembre 2002 (2002-12-19) * revendications 1-14 * -----	1-17	A61K35/74 A61K47/42 A61P35/00 A61P25/04
X	DATABASE WPI [Online] DERWENT PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB; DW: 200377 XP002439047 Database accession no. AN:2003-826007 & KR-A-2003018827 (SEO K I) 06-03-2003 * abrégé *	1-17	
X	WO 01/78760 A (ALLERGAN SALES INC [US]; AOKI KEI ROGER [US]; CUI MINGLEI [US]; JENKIN) 25 octobre 2001 (2001-10-25) * revendications 1-27 * * exemples 4,8 *	1-17	
X	WO 01/26736 A (ALLERGAN SALES INC [US]; AOKI KEI ROGER [US]; CUI MINGLEI [US]) 19 avril 2001 (2001-04-19) * revendications 1-45 * * exemple 10 *	1-17	
A	WO 95/17904 A (ALLERGAN INC [US]) 6 juillet 1995 (1995-07-06) * revendications 1-20 * -----	1-17	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		25 juin 2007	Siatou, Evangelia
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0609435 FA 686533**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 25-06-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002192239 A1	19-12-2002	AUCUN	

WO 0178760 A	25-10-2001	AR 030209 A1	13-08-2003
		AU 5154601 A	30-10-2001
		BR 0110030 A	03-06-2003
		CA 2406367 A1	25-10-2001
		CN 1436085 A	13-08-2003
		EP 1272207 A2	08-01-2003
		JP 2003531127 T	21-10-2003
		MX PA02009932 A	19-08-2004
		NZ 521535 A	24-09-2004
		US 2002176872 A1	28-11-2002
		US 6464986 B1	15-10-2002

WO 0126736 A	19-04-2001	AT 284704 T	15-01-2005
		AU 771536 B2	25-03-2004
		AU 4995400 A	23-04-2001
		BR 0014710 A	18-06-2002
		CA 2388681 A1	19-04-2001
		CN 1379679 A	13-11-2002
		CN 1683004 A	19-10-2005
		DE 60016794 D1	20-01-2005
		DE 60016794 T2	24-11-2005
		EP 1237566 A2	11-09-2002
		ES 2231203 T3	16-05-2005
		JP 2003514594 T	22-04-2003
		MX PA02003289 A	02-09-2002
		TW 234462 B	21-06-2005
		US 6113915 A	05-09-2000
		US 6235289 B1	22-05-2001
		US 6333037 B1	25-12-2001

WO 9517904 A	06-07-1995	AU 688452 B2	12-03-1998
		AU 1516295 A	17-07-1995
		CA 2180011 A1	06-07-1995
		DE 69427869 D1	06-09-2001
		DE 69427869 T2	11-04-2002
		DE 69428813 D1	29-11-2001
		DE 69428813 T2	04-04-2002
		DE 69433394 D1	15-01-2004
		DE 69433394 T2	14-10-2004
		DE 69434008 D1	21-10-2004
		DE 69434008 T2	22-09-2005
		DE 69434319 D1	04-05-2005
		DE 69434319 T2	09-03-2006
		DE 69434443 D1	01-09-2005

EPO FORM P0465

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

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0609435 FA 686533**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 25-06-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9517904	A	DE 69434443 T2	24-05-2006
		DE 69434511 T2	13-07-2006
		DE 69434535 D1	08-12-2005
		DE 69434535 T2	20-07-2006
		DE 69434540 D1	15-12-2005
		EP 0737074 A1	16-10-1996
		ES 2246800 T3	01-03-2006
		ES 2223393 T3	01-03-2005
		ES 2242126 T3	01-11-2005
		ES 2251651 T3	01-05-2006
		ES 2247575 T3	01-03-2006
		ES 2248780 T3	16-03-2006
		ES 2159624 T3	16-10-2001
		ES 2163090 T3	16-01-2002
		ES 2237033 T3	16-07-2005
		ES 2207910 T3	01-06-2004
		HK 1033274 A1	07-04-2006
		HK 1070831 A1	03-03-2006
		HK 1071071 A1	28-04-2006
		JP 3238154 B2	10-12-2001
		JP 9507234 T	22-07-1997
		JP 2002104990 A	10-04-2002
		JP 2002104991 A	10-04-2002
		JP 2002114706 A	16-04-2002
		JP 2002087984 A	27-03-2002
		JP 2002097145 A	02-04-2002
		JP 2002087985 A	27-03-2002
		JP 2002087986 A	27-03-2002
		JP 2002068989 A	08-03-2002
		JP 2002087987 A	27-03-2002
		JP 2002087988 A	27-03-2002
JP 2002097156 A	02-04-2002		
JP 2006160753 A	22-06-2006		
JP 2006160754 A	22-06-2006		
JP 2006160755 A	22-06-2006		

EPO FORM P0465

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