

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 117 012**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②1 N° d'enregistrement national : **20 12804**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/155 (2020.12), A 61 L 15/44, 15/26, A 61 P 17/02, 3/10**

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 **Date de dépôt** : 07.12.20.

③0 **Priorité** :

④3 **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 10.06.22 Bulletin 22/23.

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** :

Demande(s) d'extension :

⑦1 **Demandeur(s)** : **URGO RECHERCHE INNOVATION ET DEVELOPPEMENT** Société par Actions Simplifiée — FR.

⑦2 **Inventeur(s)** : **BOUSCHBACHER Marielle et LAURENSOU Christelle.**

⑦3 **Titulaire(s)** : **URGO RECHERCHE INNOVATION ET DEVELOPPEMENT** Société par Actions Simplifiée.

⑦4 **Mandataire(s)** : **Plasseraud IP.**

⑤4 **UTILISATION TOPIQUE DE LA METFORMINE POUR DIMINUER L'INFLAMMATION DANS LA PEAU.**

⑤7 La présente invention a pour objet la metformine, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation topique pour diminuer l'inflammation de la peau, en particulier pour diminuer la glycation protéique de la peau, plus particulièrement du derme. La présente invention porte sur l'utilisation topique de la metformine, ses sels, ou ses complexes pour diminuer la charge en AGE, pour inhiber l'expression du gène codant pour le récepteur RAGE et l'abondance protéique de RAGE et ainsi diminuer la sécrétion d'IL-8.

Enfin, la présente invention porte également sur l'utilisation topique de la metformine, ses sels, ou ses complexes pour activer et améliorer la reconstruction de la peau, en particulier du derme, accélérant ainsi la cicatrisation des plaies.

FR 3 117 012 - A1



Description

Titre de l'invention : UTILISATION TOPIQUE DE LA METFORMINE POUR DIMINUER L'INFLAMMATION DANS LA PEAU

Domaine technique

- [0001] La présente invention a pour objet la metformine, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation topique pour diminuer l'inflammation de la peau, en particulier du derme. La présente invention porte sur l'utilisation topique de la metformine, ses sels, ou ses complexes pour diminuer la glycation protéique de la peau en diminuant la charge en AGE, l'expression du gène codant pour la protéine RAGE et l'abondance protéique de RAGE et ainsi en diminuant la sécrétion d'IL-8.
- [0002] Enfin, la présente invention porte également sur l'utilisation topique de la metformine, ses sels, ou ses complexes pour activer et améliorer la reconstruction de la peau, en particulier du derme, accélérant ainsi la cicatrisation des plaies.
- [0003] L'inflammation de la peau
- [0004] Une inflammation aiguë se développe rapidement en réponse à un déclencheur, tel qu'un allergène, le soleil ou une infection. Ce type d'inflammation est à court terme et disparaît généralement en quelques semaines si la cause de l'inflammation est traitée. L'inflammation aiguë ne cause pas de lésions tissulaires permanentes.
- [0005] L'inflammation chronique est une inflammation de longue durée qui se développe lorsque le système immunitaire libère des réponses soutenues dans le corps. Au fil du temps, cela peut entraîner des maladies chroniques et des lésions tissulaires. Comme le processus inflammatoire se produit dans le corps, les symptômes ne sont pas toujours visibles. Les affections cutanées chroniques courantes sont le psoriasis, la rosacée et l'eczéma. Certaines pathologies comme le diabète ou l'obésité peuvent également être responsables d'inflammations chroniques au niveau de la peau.
- [0006] Les causes courantes d'inflammation cutanée sont les suivantes :
- Les infections bactériennes, fongiques et virales peuvent provoquer une inflammation de la peau (telle que par exemple les infections à Staphylocoque, les infections virales comme les verrues et l'herpès simplex, les infections fongiques comme la teigne et le pied d'athlète).
 - les dysfonctionnements du système immunitaire : les cellules immunitaires se mettent à attaquer par erreur les propres cellules saines du corps, comme c'est le cas avec le psoriasis.
 - les réactions allergiques : le système immunitaire réagit de manière excessive lorsqu'il détecte une substance étrangère et envoie des cellules pour attaquer le corps

étranger. Les aliments, les médicaments et le pollen peuvent tous déclencher des réactions allergiques et provoquer des rougeurs cutanées, de l'urticaire et une inflammation.

-la photosensibilité : c'est une sensibilité extrême à la lumière du soleil qui peut déclencher une réponse du système immunitaire.

- les plaies : les coupures, les éraflures, les brûlures et les plaies chirurgicales provoquent des rougeurs, des gonflements et de la chaleur au niveau de la plaie. Le système immunitaire envoie une réponse inflammatoire temporaire pour aider à guérir les tissus endommagés.

[0007] La cicatrisation de la peau :

[0008] La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel, les mammifères étant capables de réparer des lésions localisées par des processus de réparation et de régénération qui leur sont propres.

[0009] La rapidité et la qualité de la cicatrisation d'une plaie dépendent de l'état général de l'organisme atteint, de l'étiologie de la plaie, de l'état et de la localisation de la plaie, et de la survenue ou non d'une infection, ainsi que des facteurs génétiques prédisposant ou non à des troubles de la cicatrisation.

[0010] La cicatrisation naturelle d'une plaie se déroule principalement selon trois phases successives, chacune de ces phases étant caractérisée par des activités cellulaires spécifiques qui font progresser le processus de réparation selon des phases chronologiques précises : la phase inflammatoire, la phase de granulation (ou phase proliférative) comprenant notamment l'étape d'épidermisation, et la phase de maturation.

[0011] La seconde phase, la phase proliférative, comprend ainsi deux étapes. La première étape correspond au développement du tissu de granulation tandis que la seconde étape correspond quant à elle à l'étape d'épidermisation à proprement parler. La phase de granulation permet la mise en place d'un tissu transitoire qui va combler la perte de substance résultant de l'agression à l'origine de la plaie. Ce tissu transitoire porte le nom de « tissu de granulation ». Ce dernier est constitué de :

-Néo-vaisseaux : à partir des vaisseaux périphériques du foyer lésionnel il va se dérouler une multiplication puis une migration de cellules endothéliales tout d'abord sous forme de cordons pleins qui se creusent secondairement de lumière vasculaire aboutissant à la reconstitution de nouveaux vaisseaux.

- Fibroblastes - myofibroblastes synthétisant du collagène et les autres éléments de la matrice extra cellulaire. Ils élaborent une nouvelle matrice conjonctive provisoire ; celle-ci est tout d'abord fragile, riche en fibronectine et en acide hyaluronique ; elle représente un échafaudage permettant la migration d'autres fibroblastes et des néo vaisseaux formant alors le tissu conjonctif constitutif du derme.

[0012] Par la suite, cette colonisation de la blessure se poursuit au niveau supérieur par la

prolifération des kératinocytes au-dessus de ce tissu de granulation : prolifération et migration desdites cellules le long de la jonction dermo-épidermique jusqu'au contact des cellules provenant de la berge opposée (inhibition de contact) ; Enfin, les cellules se différencient et se stratifient pour reconstituer un épiderme complet et fonctionnel, c'est ce que l'on appelle l'étape d'épidermisation.

[0013] Néanmoins, certains types de plaies ne cicatrisent pas correctement, certaines étapes clés du processus (parmi lesquelles la phase d'épidermisation) se déroulant de manière anormale et ce, malgré la mise en place des meilleures conditions physico-chimiques et biologiques possibles. En effet la rapidité et la qualité de la cicatrisation d'une plaie dépendent de facteurs intrinsèques et extrinsèques. Ce processus de réparation peut donc être anormalement prolongé selon :

- l'étiologie de la plaie ;
- son état et sa localisation ;
- la survenue d'une infection causée par la présence de certains agent infectieux comme *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* ;
- l'existence d'une pathologie préexistante (comme le diabète, une déficience immunitaire, une insuffisance veineuse, etc...) ;
- l'environnement extérieur ; ou
- des facteurs génétiques prédisposant ou non à des troubles de la cicatrisation.

[0014] Parmi ces plaies, on retrouve les plaies chroniques telles que les ulcères veineux, les escarres ou les plaies caractéristiques des sujets diabétiques. Les plaies chroniques se définissent par une absence de cicatrisation après un délai de 6 semaines à compter de l'apparition de la plaie et ce quel que soit le traitement appliqué. Pour traiter ce type de plaies, il peut être crucial d'accélérer le processus de cicatrisation à n'importe laquelle de ces étapes.

[0015] La glycation protéique de la peau :

[0016] Au cours du processus normal de vieillissement, de nombreuses altérations métaboliques apparaissent, dont un déséquilibre du métabolisme intracellulaire du glucose. Cela génère une production accrue de produits oxydants tels que les dicarboyles hautement réactifs glyoxal et méthylglyoxal. Ce processus, appelé glycation non enzymatique, induit dans la peau la liaison covalente des groupes hydroxyle des sucres réducteurs aux acides aminés libres (lysine et arginine) de protéines telles que les collagènes et l'élastine, les lipides et les acides nucléiques. La glycation conduit à la formation irréversible de composés complexes appelés produits finaux de glycation avancée (AGE), qui endommagent la structure et la fonction des protéines, altèrent l'activité enzymatique et réduisent l'élimination des protéines endommagées, conduisant à la perturbation du métabolisme cellulaire et de l'homéostasie. La glycation des protéines peut provoquer la mort cellulaire, la différenciation cellulaire

ou une adhésion et une migration cellulaire réduites.

- [0017] Les AGE présentent diverses structures telles que la N-ε-carboxyméthyllysine (CML) qui est l'un des AGE les mieux caractérisés chez l'homme et l'AGE majoritairement produit par le glyoxal, la pyrroline, la pentosidine ou d'autres lignées croisées selon la molécule précurseur, qui sont connues pour être associées aux processus dégénératifs et de vieillissement, diabète, athérosclérose et insuffisance rénale (Goh et Cooper, 2008; Kyung et al., 2013; Lee et al., 2016; Nowotny et al., 2015a).
- [0018] L'accumulation d'AGE, qui peut être accélérée dans des conditions hyperglycémiques et/ou diabétiques, modifie les propriétés physiques et mécaniques des tissus humains, dont le derme. Les AGE exercent leurs actions délétères par leurs propriétés biologiques intrinsèques et par leur interaction avec des récepteurs spécifiques. Après la liaison des AGE à leurs récepteurs membranaires RAGE, un stress oxydatif intracellulaire et un statut pro-inflammatoire sont induits, qui sont impliqués dans la pathogenèse de divers troubles liés au vieillissement tels que les complications du diabète, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer et le cancer (Danby, 2010; Gkogkolou et Böhm, 2012; Goldin et al., 2006; Kyung et al., 2013; Lee et al., 2015b; Leibold et al., 2013; Lohwasser et al., 2006; Sadowska-Bartosz et Bartosz, 2016; Sejersen et Rattan, 2009). Fait intéressant, plusieurs études de recherche ont rapporté le rôle critique joué par la formation et l'accumulation d'AGE dans la peau, qui sont augmentées chez les patients diabétiques en raison de l'augmentation de la concentration en glucose circulant. Leur réticulation aux macromolécules du derme et l'activation de différentes voies de signalisation via leur fixation à leur récepteur de surface cellulaire RAGE affectent le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) et la réponse immunitaire, entraînant des affections cutanées associées au diabète (cicatrisation retardée, prédisposition aux infections...) et un vieillissement cutané accéléré (Goh et Cooper, 2008; Lohwasser et al., 2006; Monnier et al., 2005; Pigeon et al., 2015; Serban et al., 2016a; Sorci et al., 2013).
- [0019] Les facteurs liés au mode de vie, comme les régimes riches en graisses, en sucre et en sel, jouent un rôle clé dans le développement et la progression des maladies chroniques, telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les maladies rénales chroniques. Le régime occidental moderne est composé d'aliments hautement transformés qui sont riches non seulement en graisse, en sucre et en sel, mais contiennent également des AGE (Clarke et al., 2016). Les AGE se forment lorsque les aliments sont transformés à des températures élevées (friture, grillage, rôtissage). Ils se retrouvent également dans la fumée de cigarette.

Résumé

- [0020] De façon tout à fait surprenante, la Demanderesse a mis en évidence que la metformine, ses sels ou ses complexes, permettait de diminuer l'inflammation de la

peau dans un contexte d'inflammation anormale, et en particulier dans un contexte d'inflammation lié à une glycation trop élevée chez le patient (par exemple un contexte de diabète) et ce, en diminuant la glycation protéique de la peau, en particulier du derme. La metformine, ses sels, ou ses complexes permettent en effet de diminuer la charge en AGE, de diminuer l'expression du gène codant pour la protéine RAGE et ainsi de diminuer la sécrétion d'IL-8. L'ensemble de ces propriétés participe donc à activer et améliorer la reconstruction de la peau, en particulier du derme, améliorant ainsi la cicatrisation des plaies. En diminuant la charge en AGE, la metformine permet une diminution de l'inflammation de la peau, en particulier du derme, plus particulièrement lorsque ladite inflammation est liée à une glycation trop importante (par opposition à une inflammation liée à un germe ou une irritation).

[0021] L'invention a donc pour objet la metformine, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation topique pour diminuer l'inflammation de la peau en diminuant la glycation protéique de la peau, en particulier du derme. En particulier, l'invention a pour objet la metformine, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation topique pour diminuer l'inflammation liée à une glycation anormalement élevée. Le contexte de glycation anormal entraînant le type d'inflammation visé dans le cadre de la présente demande s'observe en particulier chez des populations bien spécifiques, telles que notamment patients atteints de diabète, d'athérosclérose ou insuffisance rénale, des patients ayant un régime alimentaire riche en graisses, en sucre et en sel, ou les populations vieillissantes (plus de 60 ans). Cette diminution de la glycation se faisant via la diminution de la production d'AGEs et de l'expression du gène codant pour la protéine RAGE permettant la diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

[0022] L'invention a enfin pour objet la metformine, ses sels, ou ses complexes pour son utilisation topique pour activer et améliorer la reconstruction de la peau, en particulier du derme, accélérant ainsi la cicatrisation des plaies.

[0023] L'invention a enfin pour objet la metformine, ses sels et ses complexes telle que décrite précédemment, pour son utilisation pour accélérer la cicatrisation d'une plaie chronique, en particulier l'ulcère du pied du diabétique

Brève description des dessins

[0024] D'autres caractéristiques, détails et avantages apparaîtront à la lecture de la description détaillée ci-après, et à l'analyse des dessins annexés, sur lesquels :

Fig. 1

[0025] [fig.1] représente la quantification de la teneur en AGEs dans des extraits protéiques recueillis à partir de fibroblastes NHDF traité avec la metformine (0,1 ; 0,3 et 1 mg/l) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de glyoxal. L'aminoguanidine (10mM) a été utilisée comme composé de référence anti-glycation.

Fig. 2

[0026] [fig.2] représente la quantification des niveaux d'ARNm codant pour le récepteur fl-RAGE dans des fibroblastes NHDF traités avec la metformine (0,1 ; 0,3 et 1 mg/l) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de glyoxal à 0,6 mM. L'aminoguanidine (10 mM) a été utilisée comme composé de référence anti-glycation.

Fig. 3

[0027] [fig.3] représente la quantification de l'abondance protéique du récepteur RAGE dans les fibroblastes NHDF traités avec la metformine (0,1 ; 0,3 et 1 mg/l) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de glyoxal à 0,5 mM. L'aminoguanidine (10 mM) a été utilisée comme composé de référence anti-glycation.

Fig. 4

[0028] [fig.4] représente la quantification de la sécrétion d'IL-8 réalisée par dosage ELISA dans les surnageants de culture après traitement des fibroblastes NHDF avec la metformine (0,1, 0,3 et 1 mg / ml) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de 0,6 mM de glyoxal.

Description des modes de réalisation

[0029] Par l'expression « activer et améliorer la reconstruction de la peau et du derme », on entend toute stimulation positive de la migration ou de la prolifération des fibroblastes au niveau du derme, de sorte à améliorer l'aspect général de la peau, à augmenter la vitesse de cicatrisation dans le cas d'une peau lésée, aboutissant à une fermeture de plaie accélérée et un aspect amélioré de la cicatrice.

[0030] RAGE est un récepteur transmembranaire d'environ 50 kDa appartenant à la superfamille des immunoglobulines. RAGE est exprimé dans plusieurs types de cellules, y compris les cellules de la peau ; fibroblastes, cellules dendritiques et kératinocytes (Lee et al., 2016; Lohwasser et al., 2006; Metz et al., 2012; Ott et al., 2014).

[0031] RAGE possède un vaste répertoire de ligands comprenant notamment les AGE qui lui donnent son nom. La reconnaissance des ligands par RAGE (domaine de type V) conduit à l'activation du récepteur et déclenche diverses cascades de signalisation en aval principalement via la voie des protéines kinases activées par des mitogènes (MAPK) et l'activation ultérieure d'un facteur de transcription, le facteur nucléaire kappa-B (NFκB), conduisant à diverses réponses cellulaires, incluant l'altération de l'expression de certains gènes, largement rapportées comme associées à l'inflammation (Kierdorf et Fritz, 2013; Sorci et al., 2013). Il a été démontré que les AGE jouent un rôle important en tant que stimuli qui active les voies de signalisation intracellulaires via leur liaison au récepteur de surface cellulaire RAGE, favorisant la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance, qui à leur tour accélèrent l'inflammation chronique et renforcent le stress oxydatif (Brings et al., 2017; Nowotny et al., 2015;

Ott et al., 2014).

- [0032] De plus, l'activation de RAGE par ses ligands régule positivement son expression via un mécanisme dépendant de NFκB. En effet, après activation de RAGE, NFκB est transloqué vers le noyau et se lie à la région promotrice du gène codant pour RAGE, améliorant la traduction de l'ARNm de RAGE (Gkogkolou et Böhm, 2012; Goldin et al., 2006; Kierdorf et Fritz, 2013; Serban et al., 2016; Xie et al., 2013). Ainsi, NFκB induit l'augmentation de l'expression de RAGE, qui lui-même stimule davantage la sécrétion de NFκB, formant un cercle vicieux d'auto-renouvellement et de perpétuation de la signalisation de RAGE (Gkogkolou et Böhm, 2012).
- [0033] Ce mécanisme de rétroaction positive peut être interrompu en diminuant la quantité d'AGEs et donc l'activation du récepteur. (Gkogkolou et Böhm, 2012; Kierdorf et Fritz, 2013; Sorci et al., 2013).
- [0034] Comme indiqué ci-dessus, l'interaction ligand-RAGE joue un rôle majeur dans de nombreuses voies de signalisation (Ott et al., 2014) et active plusieurs cascades de transduction intracellulaire conduisant à l'activation du facteur de transcription NFκB, à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de médiateurs pro-inflammatoires ainsi qu'à la modification de la composition de la matrice extracellulaire.
- [0035] L'activation de NFκB augmente l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) -6 (IL-6) et IL-8, et les chimiokines telles que MCP-1 ainsi que le récepteur RAGE lui-même intensifiant ainsi la réponse inflammatoire (Nowotny et al., 2015 ; Rasheed et al., 2011; Serban et al., 2015, 2016; Sparvero et al., 2009; Xie et al., 2013). L'exposition aux AGE est donc connue pour induire une réponse immunitaire inadaptée, susceptible de contribuer à la pléthore de complications du diabète, y compris des difficultés de cicatrisation cutanée et une prédisposition aux infections (Serban et al., 2016).
- [0036] Outre son effet pro-inflammatoire, l'axe AGEs-RAGE est associé à des altérations de la matrice extracellulaire (ECM) conduisant à une augmentation de la perméabilité vasculaire, de la contractilité, de la synthèse d'ECM, de la croissance cellulaire, des interactions cellule-matrice perturbées, de l'adhérence cellulaire altérée et de l'apoptose (Serban et al., 2016). La matrice extracellulaire dermique (ECM) et ses protéines associées, modifiées par la glycation, altèrent les interactions matrice-matrice ainsi que les interactions matrice-cellule, affectent la croissance, la différenciation et la motilité des fibroblastes, et l'activité des métalloprotéinases (Crisan et al., 2013 ; Nowotny et al., 2015).
- [0037] La Metformine
- [0038] La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides normoglycémiant utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Son rôle est de diminuer

l'insulino-résistance de l'organisme intolérant aux glucides et de diminuer la néoglucogénèse hépatique. Le mode d'administration de la metformine est per os. La metformine est absorbée au niveau de l'intestin grêle, circule dans le sang de manière non fixée et est excrétée, inchangée, par les reins. Son mécanisme d'action est complexe et n'est pas à ce jour totalement élucidé. La metformine est un normoglycémiant : elle n'agit pas sur la sécrétion d'insuline, ni sur la sensibilité à l'insuline des tissus utilisateurs de glucose (muscles, tissus adipeux). La metformine a également un rôle dans l'inhibition de la néoglucogénèse, en inhibant la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale, et dans le transport membranaire du glucose (diminution de sa résorption intestinale). Elle augmente également le relargage de Glucagon-like peptide-1, inhibe la voie du glucagon, augmente la production de lactates par les entérocytes.

[0039] Selon un mode préféré de réalisation, la metformine mise en œuvre se présente sous forme d'un sel de metformine, de préférence sous la forme de chlorhydrate de metformine.

[0040] Composition

[0041] L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant la metformine précédemment décrite, à une concentration de 0,01 à 10 mg/mL de composition, de préférence 0,05 à 5 mg/mL, et plus préférentiellement 0,08 à 2 mg/mL, pour son utilisation topique pour diminuer l'inflammation cutanée, notamment par une diminution de la glycation protéique de la peau, en particulier une diminution de la glycation protéique du derme.

[0042] Substance active additionnelle

[0043] D'une façon générale, la metformine selon l'invention pourra être utilisée seule ou en combinaison avec un (ou plusieurs) autre(s) actif(s).

[0044] De manière générale, les actifs sont choisis parmi les anti-bactériens, les antiseptiques, les anti-douleurs, les anti-inflammatoires, les actifs favorisant la cicatrisation, les agents dépigmentants, les antiprurigineux, les filtres UV, les agents apaisants, les agents hydratants, les agents anti-oxydants, et leurs mélanges.

[0045] De manière générale, les actifs sont choisis parmi :

- les anti-bactériens tels que le Polymyxine B, les pénicillines (Amoxicilline), l'acide clavulanique, les tétracyclines, la Minocycline, la chlorotétracycline, les aminoglycosides, l'Amikacine, la Gentamicine, la Néomycine, l'argent et ses sels (Sulfadiazine argentine), les probiotiques, des sels d'argent ;
- les antiseptiques tels que le mercurothiolate de sodium, l'éosine, la chlorhexidine, le borate de phénylmercure, l'eau oxygénée, la liqueur de Dakin, le triclosan, le biguanide, l'hexamidine, le thymol, le Lugol, la Povidone iodée, le Merbromine, le Chlorure de Benzalkonium et de Benzethonium, l'éthanol, l'isopropanol ;

- les anti-douleurs tels que le Paracétamol, la Codéine, le Dextropropoxyphène, le Tramadol, la Morphine et ses dérivés, les Corticoïdes et dérivés ;
- les anti-inflammatoires tels que les Glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'Aspirine, l'Ibuprofène, le Kétoprofène, le Flurbiprofène, le Diclofénac, l'Acéclofénac, le Kétorolac, le Méloxicam, le Piroxicam, le Ténoxicam, le Naproxène, l'Indométacine, le Naproxcinod, le Nimésulide, le Célécoxib, l'Etoricoxib, le Parécoxib, le Rofécoxib, le Valdécoxib, la Phénylbutazone, l'acide niflumique, l'acide méfénamique ;
- les actifs favorisant la cicatrisation tels que le Rétinol, la Vitamine A, la Vitamine E, la N-acétyl-hydroxyproline, les extraits de Centella Asiatica, la papaine, les silicones, les huiles essentielles de thym, de niaouli, de romarin et de sauge, l'acide hyaluronique, l'Allantoïne, -Hema'tite (gattefossé), Vitamine C, TEGO Pep 4-17(evonik), Toniskin (silab), Collageneer (Expanscience), Timecode (Seppic), Gatuline skin repair (gattefossé), Panthenol, PhytoCellTec Alp Rose (Mibelle Biochemistry), Erasyal(libragen), Serilesine (Lipotec), Heterosides de Talapetraka (beyer), Stoechiol(codif), macarose (Sensient), Dermaveil (Ichimaru Pharcos), Phycosaccaride AI (Codif), les oligosaccharides polysulfatés;
- les agents dépigmentants tels que l'acide kojique (Kojic Acid SL® - Quimasso (Sino Lion)), l'Arbutine (Olevatin® - Quimasso (Sino Lion)), le mélange de palmitoylpropyl de sodium et d'extrait de nénuphar blanc (Sepicalm® - Seppic), l'undécylénoyl phénylalanine (Sepiwhite® - Seppic),
- les antiprurigineux : hydrocotisone, enoxolone, diphenylhydramine, antihistaminique à application locale anti H1
- les actifs hydratants tels que xpermoist (lipotec), Acide hyaluronique, Urée, acides gras, Glycérine, Cires, Exossine (unipex)
- les filtres UV tels que Parsol MCX, Parsol 1789
- les agents apaisants tels que de la camomille, du bisabolol, du xanthalène, de l'acide glycyrrhébénique, tanactine (CPN), Calmiskin (Silab),
- les agents anti-oxydants, tels que la vitamine E.

[0046] Selon un mode préféré de réalisation, la metformine selon l'invention peut être utilisée en combinaison avec le sucrose octasulfate de potassium.

[0047] Galénique

[0048] La metformine utilisée dans le cadre de la présente invention peut être administrée par voie topique, et notamment mis en œuvre au sein d'une formulation galénique, comme par exemple un gel, une solution, une émulsion, une crème, des granules ou des capsules de taille variable allant du nano ou micromètre au millimètre, qui permettra leur application directement au niveau de la plaie. Alternativement, la metformine utilisée dans le cadre de la présente invention peut être mise en œuvre au

sein d'une solution pour injection sous-cutanée.

- [0049] Si elle est employée en combinaison avec une ou plusieurs autres substances actives, ces composés pourront être incorporés dans la même formulation galénique ou dans des formulations galéniques distinctes.
- [0050] Bien entendu, la quantité de metformine selon l'invention utilisée dans la formulation galénique est adaptée en fonction de la cinétique recherchée ainsi que des contraintes spécifiques liées à sa nature, solubilité, résistance à la chaleur, etc.
- [0051] Pansement
- [0052] De manière préférentielle, la metformine utilisée dans le cadre de la présente invention, ou une composition la contenant, sera administrée au moyen d'un dispositif médical tel qu'un pansement, permettant notamment une application directe sur la plaie.
- [0053] La metformine, et notamment le chlorhydrate de metformine ou une composition la contenant pourra être incorporée dans un élément quelconque de la structure d'un pansement sous réserve que la metformine puisse entrer directement ou indirectement en contact avec la surface de la plaie.
- [0054] De préférence et afin de favoriser une action rapide, la metformine (ou une composition la contenant) sera incorporée dans la couche du pansement qui vient en contact avec la plaie ou déposé sur la surface du pansement qui vient en contact avec la plaie.
- [0055] Avantageusement, la metformine (ou une composition la contenant) pourra ainsi être déposée, de façon continue ou discontinue, sur la surface destinée à venir au contact de la plaie :
- soit sous forme liquide, par exemple par vaporisation d'une solution ou suspension la contenant ;
 - soit sous forme solide, par exemple par tamisage d'une poudre la contenant.
- [0056] La couche ou surface venant en contact avec la plaie pourra être constituée par exemple d'un matériau absorbant telle qu'une mousse absorbante hydrophile en polyuréthane ; un matériau textile telle qu'une compresse, comme par exemple un non tissé, un film, un voile de fibres ; un matériau adhésif absorbant ou non ; une structure interface adhérente ou non.
- [0057] De façon générale, on pourra jouer sur la galénique ou la structure du pansement pour obtenir un profil de relargage de la metformine spécifique, rapide ou retardé, selon les besoins.
- [0058] Bien entendu, la quantité de metformine utilisée dans la formulation galénique ou dans le pansement sera adaptée en fonction de la cinétique recherchée ainsi que des contraintes spécifiques liées à sa nature, solubilité, résistance à la chaleur, etc.
- [0059] Par pansement, on entend désigner, au sens de la présente demande, tous types de

pansements utilisés pour le traitement des plaies.

- [0060] Typiquement, un pansement comprend au moins une couche ou matrice, adhésive ou non.
- [0061] La metformine selon l'invention, ou une composition la contenant, peut être incorporée dans un élément quelconque de la structure d'un pansement, par exemple dans la matrice.
- [0062] De préférence, et afin de favoriser une action rapide, la metformine (ou une composition la contenant) peut être incorporée dans la couche du pansement qui vient en contact avec la plaie ou déposé sur la surface de la couche du pansement qui vient en contact avec la plaie.
- [0063] De telles techniques de dépôt sont bien connues de l'homme de l'art et certaines sont par exemple décrites dans la demande de brevet WO 2006/007814.
- [0064] Très souvent, lors de la pose de ces pansements, le personnel soignant maintient ces derniers en place à l'aide d'une bande ou recouvre ces derniers d'un élément secondaire tel qu'un second pansement absorbant ou une bande de contention. Il est donc utile que le pansement reste fixé sur la plaie afin que le personnel soignant conserve les mains libres pour positionner ces éléments secondaires. D'une façon générale, tout type d'adhésif couramment employé dans les pansements pourra être utilisé à cet effet.
- [0065] Afin de ne pas altérer les tissus sains ou les berges de la plaie, notamment lors du retrait du pansement, on préférera un adhésif ayant la propriété d'adhérer à la peau sans adhérer à la plaie.
- [0066] A titre d'exemple d'un tel adhésif, on peut ainsi citer les adhésifs à base d'élastomères de silicone ou de polyuréthane, tels que les gels de silicone ou de polyuréthane, et les adhésifs hydrocolloïdes.
- [0067] De tels adhésifs hydrocolloïdes sont notamment constitués d'une matrice élastomérique à base d'un ou plusieurs élastomères choisis parmi les polymères séquencés poly(styrène-oléfine-styrène) en association avec un ou plusieurs composés choisis parmi les plastifiants, tels que les huiles minérales, des résines tackifiantes et, si nécessaire, des antioxydants, dans laquelle est incorporée une quantité, de préférence faible, d'hydrocolloïdes (de 3 à 20% en poids) comme par exemple la carboxyméthylcellulose de sodium ou des polymères superabsorbants comme les produits commercialisés sous la dénomination LUQUASORB® par la société BASF.
- [0068] Selon un mode préféré de réalisation, la metformine utilisée dans le cadre de la présente invention, ou une composition la contenant, sera intégrée à un pansement comprenant un adhésif hydrocolloïde, ladite metformine étant incorporée dans ledit adhésif de préférence en une quantité comprise entre 0,5 et 20 % en poids, de préférence encore entre 2 et 10% en poids, par rapport au poids de l'adhésif.
- [0069] La formulation de tels adhésifs hydrocolloïdes est bien connue de l'homme de l'art et

décrite par exemple dans les demandes de brevet FR 2 783 412, FR 2 392 076 et FR 2 495 473.

- [0070] L'utilisation d'un filet d'adhésif sur le non tissé permet d'une façon particulièrement avantageuse de diminuer ou d'éviter le risque que de petites fibrilles du matériau textile viennent au contact de la plaie et s'accrochent aux tissus, en provoquant ainsi une sensation douloureuse au retrait, voire un obstacle au processus de cicatrisation de la plaie.
- [0071] Selon une variante de réalisation préférée de la présente invention, la metformine selon l'invention est incorporée dans un tel adhésif à une concentration compatible avec sa solubilité et sa résistance à la chaleur.
- [0072] Sur la base de ces critères, la metformine selon l'invention est utilisée de préférence en une quantité comprise entre 0,5 et 20% en poids, et de préférence encore entre 2 et 10% en poids, par rapport au poids total de l'adhésif.
- [0073] Si l'on souhaite augmenter l'absorption de ce pansement non tissé, on pourra associer ce dernier avec une couche absorbante additionnelle, et de préférence une couche absorbante qui ne gélifie pas, comme en particulier une compresse telle que celle utilisée dans le produit URGOTUL® Duo ou URGOTUL® Trio, une mousse hydrophile absorbante, de préférence une mousse polyuréthane hydrophile présentant une capacité d'absorption supérieure à celle du non tissé telle que celle utilisée dans le produit CELLOSORB®.
- [0074] Selon un mode préféré de réalisation, la metformine selon l'invention est incorporée dans un pansement non tissé, associé avec une couche absorbante additionnelle, et de préférence une couche absorbante qui ne gélifie pas, comme en particulier une compresse.
- [0075] Selon un autre mode préféré de réalisation, la metformine selon l'invention est incorporée dans un pansement non tissé, associé avec une couche absorbante additionnelle, et de préférence une couche absorbante qui ne gélifie pas, comme en particulier une mousse hydrophile absorbante, de préférence une mousse polyuréthane hydrophile présentant une capacité d'absorption supérieure à celle du non tissé.
- [0076] Le non tissé et la mousse peuvent être associés par des techniques bien connues de l'homme de l'art, par exemple par calandrage à chaud à l'aide d'une poudre thermofusible à base de polymères TPU/polycaprolactone.
- [0077] Cette technique est couramment employée pour le liage entre eux de non tissés destinés au marché médical.
- [0078] Enfin, cette mousse ou le non tissé (lorsque celui-ci est utilisé seul) peuvent être recouverts d'un support pour protéger la plaie de l'extérieur.
- [0079] Ce support peut être de taille supérieure à celle des autres couches et rendu adhésif de façon continue ou discontinue sur sa face venant en contact avec la plaie afin

d'optimiser le maintien du pansement lors de son usage, en particulier si la plaie se situe sur des zones corporelles non planes.

[0080] Ce support et son adhésif sont de préférence imperméables aux fluides mais très perméables à la vapeur d'eau afin de permettre une gestion optimale des exsudats absorbés par le pansement et éviter les problèmes de macération.

[0081] De tels supports sont bien connus de l'homme du métier et sont constitués par exemple de films respirants et imperméables tels que des films de polyuréthane, des complexes mousse/film ou non tissé/film.

[0082] Additifs

[0083] Outre les agents actifs, la metformine selon l'invention pourra être utilisée en combinaison avec un (ou plusieurs) additifs couramment utilisés dans la préparation des pansements. Ces additifs peuvent notamment être choisis parmi les parfums, les conservateurs, les vitamines, la glycérine, l'acide citrique, etc.

[0084] L'activité de la metformine selon l'invention a été mise en évidence dans les exemples non limitatifs suivants.

Exemples

[0085] Mise en évidence de l'effet de la metformine sur l'inflammation dans la peau

[0086] Le choix de l'utilisation de fibroblastes dermiques humains normaux (NHDF) dérivés du prépuce cultivés en 2D est un modèle bien adapté pour mettre en évidence l'activité directe de la metformine sur le derme lorsqu'il est exposé à des AGEs. L'utilisation d'un modèle cellulaire moins complexe permet de caractériser plus spécifiquement les effets de la metformine sur le composant dermique, en limitant les éventuelles interférences avec d'autres compartiments cellulaires.

[0087] Les cellules ont été cultivées dans le milieu de Eagle modifié de Dulbecco (DMEM, Gibco / Life Technologies, 31885) supplémenté avec 10% de sérum foetal bovin (FBS, Gibco / Life Technologies, 10270) et des antibiotiques (pénicilline / streptomycine, Gibco / Life Technologies, 15140). Les cellules ont été maintenues dans un incubateur humidifié à 37 ° C avec une atmosphère à 5% de CO₂ pendant la période de traitement.

[0088] Après une journée, les NHDF ont été cultivés dans un milieu appauvri en sérum (1% de sérum foetal bovin (FBS)). En effet, le FBS étant un mélange extrêmement complexe et indéfini de protéines plasmatiques, de facteurs de croissance, d'hormones et d'inhibiteurs, certains composants du FBS pourrait affecter négativement la réponse des cellules NHDF au traitement d'intérêt. De plus, l'utilisation d'une concentration sérique plus faible permet d'exercer un meilleur contrôle de la quantité de produits glyqués, car les protéines sériques sont des cibles fréquentes de modifications par des composés carbonylés réactifs tels que le glyoxal (Nowotny et al., 2015).

[0089] Inducteur de glycation

Afin d'induire la glycation des cellules, du glyoxal (0,6 mM), précurseur hautement réactif d'AGEs, a été appliqué sur les fibroblastes NHDF en culture. L'aminoguanidine (AMG 10 mM), connue comme agent anti-glycation (Thornalley, 2003; Thornalley et al., 2000), a été utilisée comme molécule de référence pour empêcher les fibroblastes NHDF traités de produire des AGEs. L'AMG a été ajouté dans le milieu de culture et son efficacité sur la glycation induite par le glyoxal a été évaluée en parallèle de la metformine.

- [0090] La metformine a été appliquée à 3 concentrations dans le milieu de culture supplémenté avec 1% de FBS. Après les premières 24 heures de prétraitement, la metformine a été appliquée aux mêmes 3 concentrations en combinaison avec du glyoxal (0,6 mM) pour les 72 heures suivantes. Le temps d'incubation total était de 96 h avec la metformine, dont 72 h sous glyoxal.
- [0091] Les cellules non traitées ont été utilisées comme contrôle, illustrant le niveau basal des différents événements cellulaires étudiés. Les cellules traitées avec du glyoxal, sans metformine ni AMG, ont été utilisées comme conditions de référence d'induction de glycation cellulaire. Chaque traitement a été comparé au contrôle respectif.
- [0092] À la fin du traitement, la morphologie et la prolifération cellulaire ont été évaluées ainsi que la teneur intracellulaire en AGE, l'expression du gène codant pour le récepteur RAGE ainsi que la quantité protéique du récepteur ont été mesurées, et enfin la sécrétion de cytokine proinflammatoire IL-8 a été quantifiée.
- [0093] **Exemple 1 : Evaluation de l'effet de la metformine sur la synthèse d'AGE par les fibroblastes en culture dans des conditions de glycation**
- [0094] Afin d'étudier et de comprendre davantage le potentiel de la metformine dans la protection des fibroblastes NHDF du stress induit par le glyoxal, le contenu intracellulaire en AGEs a été quantifié par test ELISA après l'application de la metformine avant et pendant le traitement au glyoxal sur les cultures NHDF.
- [0095] La [fig.1] représente la quantification de la teneur en AGEs dans des extraits protéiques recueillis à partir de fibroblastes NHDF traités avec la metformine (0,1 ; 0,3 et 1 mg/l) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de glyoxal à 0,6 mM. L'aminoguanidine (10mM) a été utilisée comme composé de référence anti-glycation. Les moyennes des données obtenues à partir de 3 cultures pour chaque condition (n=3) ± écart type (ET) sont rapportées à la condition de contrôle traité au glyoxal arbitrairement fixée à 100%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test t de Student (* 0,01 <P <0,05; ** 0,001 <P <0,01; *** P <0,001, avec les valeurs de p en italique) pour la comparaison de toutes les conditions à la condition de contrôle glyoxal.
- [0096] Le traitement au glyoxal pendant 72h a augmenté de manière significative la production des AGEs par rapport au témoin non traité, reflétant la propriété de ce

composé dicarbone à stimuler la réaction de glycation des protéines.

- [0097] L'ajout d'AMG a inhibé de manière significative la production d'AGEs médiée par le glyoxal, soutenant sa capacité à piéger le dicarbone et à ainsi inhiber la formation d'AGEs.
- [0098] Le prétraitement cellulaire avec la metformine suivi de son application en présence de glyoxal, ont induit la diminution de la production d'AGEs par rapport à la condition glyoxal seul.
- [0099] Cette réduction a été significative lorsque les fibroblastes NHDF ont été traités avec la metformine aux 3 concentrations.
- [0100] **2. Evaluation de l'effet de la metformine sur l'expression de RAGE**
- [0101] Comme indiqué précédemment, la reconnaissance du ligand par le récepteur RAGE présent à la surface cellulaire (récepteur full-length (fl) -RAGE) conduit à son activation, qui à son tour active des cascades de signalisation en aval qui entraînent diverses réponses contribuant au dysfonctionnement cellulaire et aux troubles inflammatoires ainsi que l'augmentation de l'expression du gène codant pour le récepteur lui-même grâce à une boucle d'autorégulation positive.
- [0102] Les effets de la metformine sur l'expression génique de RAGE ainsi que sur l'abondance protéique de RAGE ont été analysés.
- [0103] Les cellules ont été traitées avec du glyoxal utilisé à 0,5 (abondance protéique) ou 0,6 mM (expression génique) pendant 72h pour induire une régulation à la hausse de l'expression de RAGE, reflétant l'activation de l'axe AGEs-RAGE conduisant aux dommages cellulaires et à l'état inflammatoire liés à la glycation (Kierdorf et Fritz, 2013; Serban et al., 2015, 2016; Xie et al., 2013). Comme mentionné précédemment, les fibroblastes NHDF ont été traités avec l'AMG comme contrôle positif anti-glycation ou avec la metformine seule pendant les premières 24 heures, puis en combinaison avec le glyoxal pendant les 72 heures suivantes.
- [0104] **2.1. Analyse de l'expression génique de RAGE**
- [0105] Les fibroblastes NHDF ont étéensemencés 24h avant l'ajout de la metformine à 3 concentrations dans le milieu de culture (DMEM) avec 1% de FBS. Après les premières 24h, l'ajout de metformine a été combiné à 0,6mM de glyoxal pendant les 72h suivantes. L'aminoguanidine utilisée comme composée anti-glycation de référence a été appliquée en parallèle à la metformine. Après 96h de traitement avec les molécules d'intérêt, les ARN totaux ont été extraits, quantifiés, et validés pour leur qualité/intégrité avant d'être traités par RT-qPCR. Les moyennes des données obtenues à partir de 3 cultures pour chaque condition \pm les écarts type (ET) sont rapportées au contrôle non traité arbitrairement fixé à 100%.
- [0106] Les données sont normalisées par rapport au gène de référence GAPDH et analysées en utilisant la méthode quantitative de seuil de cycle $\Delta\Delta$. L'analyse statistique a été

réalisée à l'aide du test t de Student pour la comparaison du contrôle non traité à chaque condition. Les valeurs $P * 0,01 < P < 0,05$; $** 0,001 < P < 0,01$; $*** P < 0,001$, sont considérées respectivement comme significatives, très significatives et très hautement significatives. Les valeurs $P > 0,05$ sont considérées comme non significatives (ns) ; les valeurs P sont indiquées en italique.

- [0107] Les résultats sont présentés dans la [fig.2]
- [0108] La [fig.2] représente la quantification des niveaux d'ARNm de fl RAGE. Les fibroblastes NHDF ont étéensemencés 24h avant l'ajout de la metformine à 3 concentrations dans le milieu de culture (DMEM) avec 1% de FBS.
- [0109] Le traitement au glyoxal a augmenté légèrement, mais pas de manière significative, l'expression de fl-RAGE.
- [0110] La présence de metformine dans le milieu de culture a semblé diminuer de manière dose-dépendante le niveau d'expression génique de fl-RAGE avec une réduction significative (variant de 5 à 7 fois plus faible) observée dans les cellules cultivées avec la metformine à 1 mg / ml. En présence de metformine à 1 mg/ml l'expression de fl-RAGE a été détectée à un niveau inférieur à celui enregistré en condition basale, suggérant l'inhibition ou la perturbation importante par la metformine des mécanismes cellulaires impliqués dans l'axe AGEs-RAGE.
- [0111] Ces données suggèrent donc que la metformine appliquée à sa dose la plus élevée pendant 96h pourrait altérer les mécanismes cellulaires impliqués dans la régulation de l'expression de RAGE (piégeage des AGEs, inhibition des voies de signalisation, changements épigénétiques, modulation de la machinerie de traduction, etc...).
- [0112] **2.2. Analyse de l'abondance protéique de RAGE**
- [0113] La quantification de l'abondance protéique de RAGE dans les fibroblastes NHDF traités avec la metformine (0,1 ; 0,3 et 1 mg/l) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de glyoxal à 0,5 mM a été réalisée. L'aminoguanidine (10 mM) a été utilisée comme composé de référence anti-glycation. .
- [0114] A la fin du traitement, les cellules ont été fixées afin de réaliser un immunomarquage de la protéine RAGE. Les cellules ont ensuite été visualisées par microscopie à fluorescence conventionnelle.
- [0115] L'abondance de RAGE a ensuite été quantifiée sur la base de 9 images représentatives par condition.
- [0116] La [fig.3] représente la quantification de l'abondance protéique de RAGE dans les fibroblastes NHDF traités avec la metformine (0,1 ; 0,3 et 1 mg/l) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de glyoxal à 0,5 mM.
- [0117] Les résultats de la [fig.3] sont exprimés par rapport au contrôle non traité (moyennes +/- écarts types à partir de 3 cultures) arbitrairement fixé à 100%.
- [0118] Une analyse statistique t-student a été réalisée pour comparer le contrôle glyoxal à

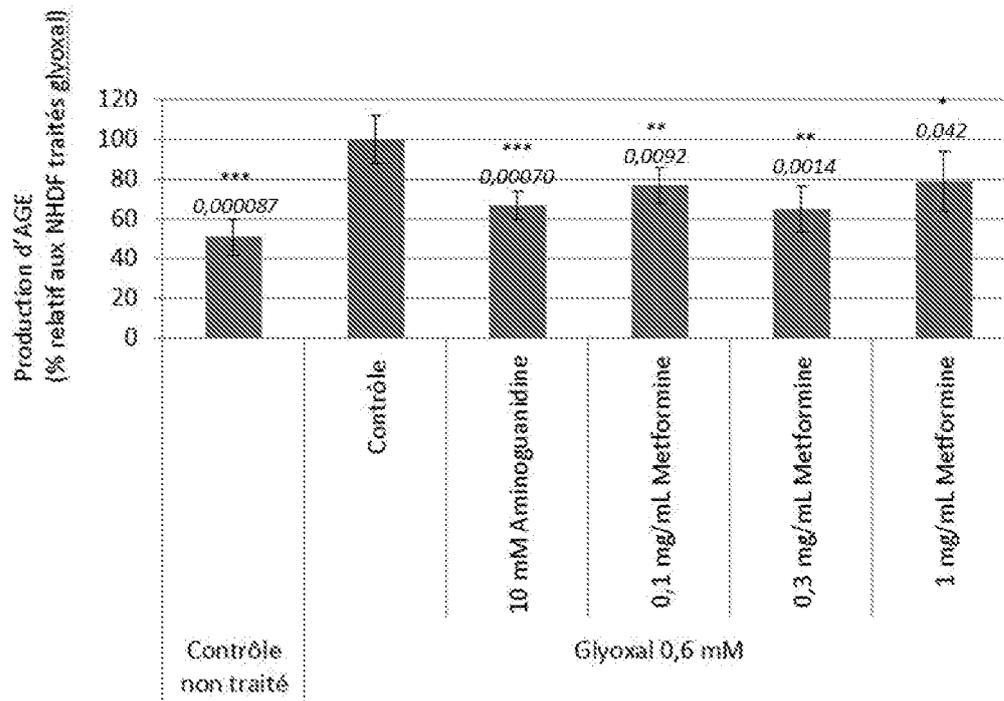
chaque condition (« non traité, metformine ou aminoguanidine»).

- [0119] Les valeurs p comprises entre 0,01 et 0,05, et celles <0,001 (***) sont considérées respectivement comme significatives et très hautement significatives (les valeurs p sont indiquées en italique).
- [0120] Les valeurs p comprises entre 0,01 et 0,05, et celles <0,001 (***) sont considérées respectivement comme significatives et très hautement significatives (les valeurs p sont indiquées en italique).
- [0121] Ainsi, le traitement au glyoxal pendant 72 h a significativement augmenté l'abondance protéique de RAGE, par rapport au contrôle non traité. La présence de metformine a inversé significativement cette accumulation de RAGE induite par le glyoxal avec un effet plus marqué lorsqu'il était appliqué à ses deux doses les plus élevées.
- [0122] Un effet similaire a été observé après l'exposition des cellules à l'AMG.
- [0123] **3. Analyse de l'effet de la metformine sur la sécrétion d'IL8**
- [0124] Les AGEs sont impliqués dans la maturation et la libération des cytokines, déclenchant une réponse inflammatoire locale.
- [0125] Parmi les processus cellulaires étudiés pour leur sensibilité à la glycation, il a été montré que l'IL-8 est fortement induite en réponse au stress induit par la glycation (Rasheed et al., 2011; Serban et al., 2015; Serban et al).
- [0126] La quantification des quantités extracellulaires d'IL-8 représentée en [fig.4] a été réalisée par dosage ELISA dans les surnageants de culture après traitement des fibroblastes NHDF avec la metformine (0,1, 0,3 et 1 mg / ml) seule pendant les premières 24h, suivi de 72h en présence de 0,6 mM de glyoxal.
- [0127] L'aminoguanidine (10 mM) a été utilisée comme référence anti-glycation.
- [0128] Les moyennes des données obtenues à partir des 3 cultures pour chaque condition ($n = 3$) \pm les écarts types (ET) sont rapportées à la condition contrôle non traité arbitrairement fixée à 100%.
- [0129] L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test t de Student (* 0,01 <P <0,05; ** 0,001 <P <0,01; *** P <0,001, avec les valeurs de p en italique) pour la comparaison de toutes les conditions au contrôle glyoxal.
- [0130] Après 3 jours de culture en présence de glyoxal, la metformine semble induire une protection contre la libération d'IL-8 induite par les AGEs (en particulier à la concentration de 1 mg/mL).
- [0131] Ainsi, la metformine, particulièrement lorsqu'elle est utilisée à 1 mg/ml, réduit la réponse inflammatoire des fibroblastes NHDF induite par le glyoxal, démontrant ainsi l'effet protecteur contre la réponse pro-inflammatoire induite par le stress de la glycation.

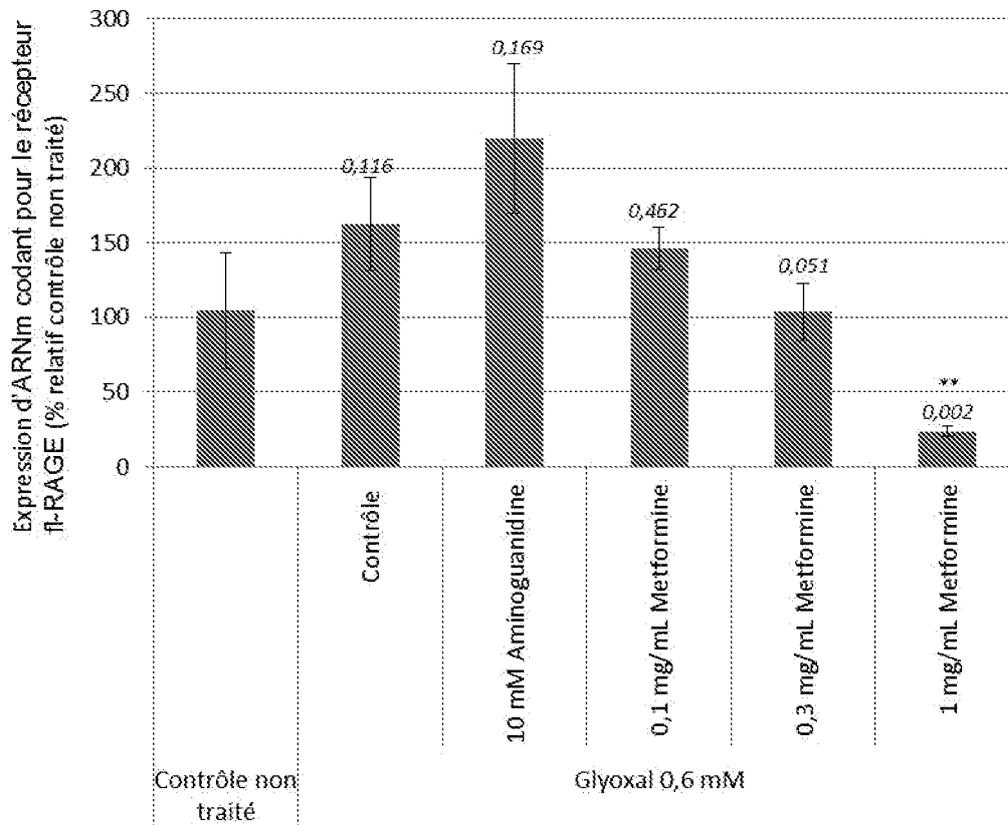
Revendications

- [Revendication 1] Metformine, ses sels et ses complexes pour son utilisation topique pour la diminution de l'inflammation de la peau, en particulier, l'inflammation liée à une glycation anormalement élevée.
- [Revendication 2] Metformine, ses sels et ses complexes selon la revendication 1, pour son utilisation pour la diminution de la glycation des protéines de la peau.
- [Revendication 3] Metformine, ses sels et ses complexes selon la revendication 2, caractérisée en ce que les protéines cutanées sont les protéines du derme.
- [Revendication 4] Metformine, ses sels et ses complexes selon la revendication 1, pour son utilisation dans la diminution de la charge en AGEs.
- [Revendication 5] Metformine, ses sels et ses complexes selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans l'inhibition de l'expression du gène codant pour le récepteur RAGE et de l'abondance protéique du récepteur RAGE, régulant ainsi à la baisse la sécrétion d'IL8.
- [Revendication 6] Metformine, ses sels et ses complexes selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans l'activation et l'amélioration de la reconstruction de la peau.
- [Revendication 7] Metformine, ses sels et ses complexes selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans l'activation et l'amélioration de la reconstruction de la peau, en particulier du derme.
- [Revendication 8] Metformine, ses sels et ses complexes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une composition telle qu'un gel, une solution, une émulsion, une crème, des granulés, ou d'un dispositif médical tel qu'un pansement.
- [Revendication 9] Metformine, ses sels et ses complexes selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation pour accélérer la cicatrisation d'une plaie chronique, en particulier l'ulcère du pied du diabétique.

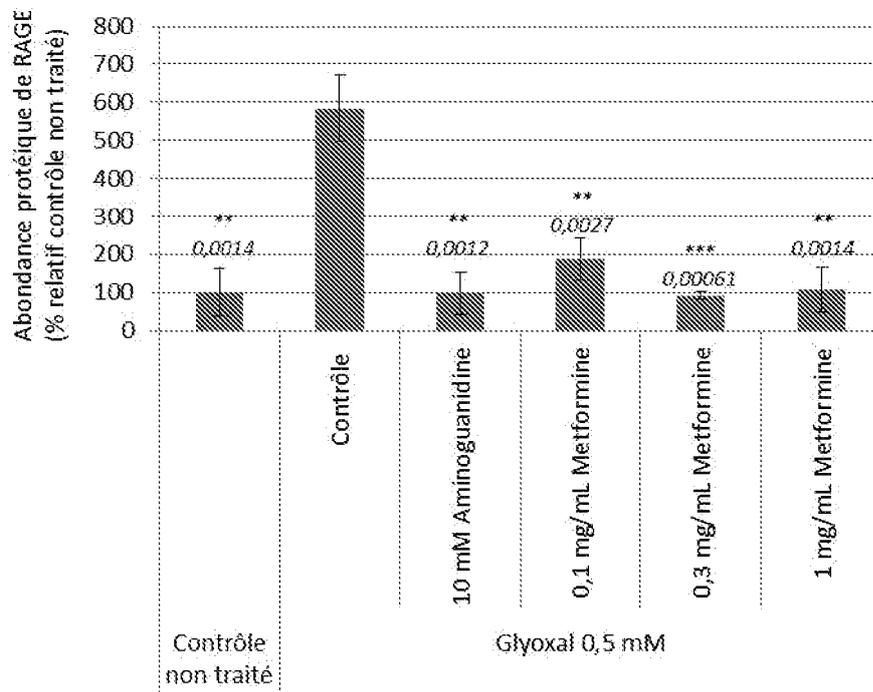
[Fig. 1]



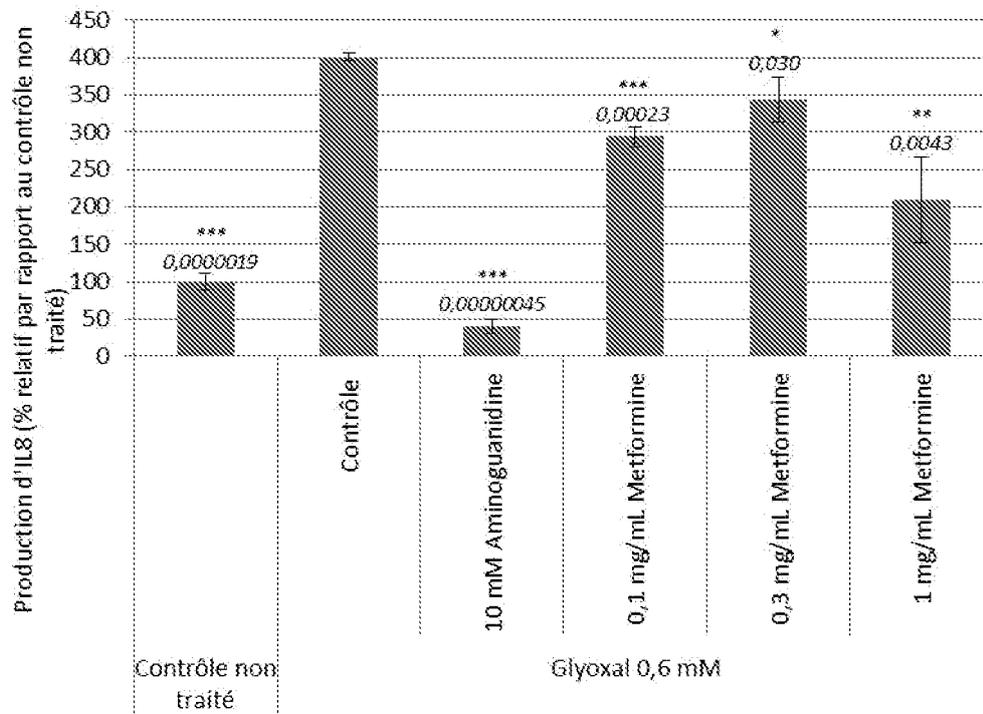
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche
N° d'enregistrement
nationalFA 891697
FR 2012804

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		
Y	US 2008/076804 A1 (FABRICANT JILL D [US]) 27 mars 2008 (2008-03-27) * alinéa [0009] - alinéa [0015] * * alinéa [0025] - alinéa [0037] * * alinéa [0042] - alinéa [0061]; revendications 1-7 *	1-9	A61K31/155 A61L15/44 A61L15/26 A61P17/02 A61P3/10
Y	WO 2007/044309 A2 (VASIX CORP [US]; FABRICANT JILL D [US]) 19 avril 2007 (2007-04-19) * alinéa [0010] - alinéa [0014] * * alinéa [0021] - alinéa [0030] * * alinéa [0035] - alinéa [0036] * * alinéa [0040] - alinéa [0041] * * revendications 1-20 *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 août 2021		Kling, Isabelle	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2012804 FA 891697**

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 **27-08-2021**
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 2008076804 A1	27-03-2008	AUCUN	

WO 2007044309 A2	19-04-2007	US 2007099966 A1	03-05-2007
		WO 2007044309 A2	19-04-2007
