

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 16.12.22.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.06.24 Bulletin 24/25.

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) : L'OREAL Société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : PREVOT-GUEGUINIAT Amélie,
MOREAU Magali, BOUSLIMANI Amina, ALTUNCU
Okan et TAMOUTOUNOUR Samira.

73 Titulaire(s) : L'OREAL Société anonyme.

74 Mandataire(s) : CABINET NONY.

54 Utilisation cosmétique d'une composition pour le soin des matières kératiniques comprenant au moins de l'indole-3-acétamide.

57 Utilisation cosmétique d'une composition pour le soin
des matières kératiniques comprenant au moins de l'indole-
3-acétamide

La présente invention concerne l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir une diminution de la fonction barrière cutanée et/ou renforcer la fonction barrière cutanée chez un individu, en particulier d'une peau sèche. Elle concerne également l'utilisation non thérapeutique d'une telle composition prévenir et/ou traiter un trouble cutané d'une peau sensible chez un individu ainsi que l'utilisation d'une telle composition pour prévenir et/ou traiter un prurit et/ou une inflammation au niveau de la peau d'un individu. Un procédé cosmétique non thérapeutique de soin des matières kératiniques, en particulier de la peau, comprenant l'application topique sur ces matières kératiniques d'une telle composition.

Figure pour l'abrégé : Néant



Description

Titre de l'invention : Utilisation cosmétique d'une composition pour le soin des matières kératiniques comprenant au moins de l'indole-3-acétamide

Domaine technique

- [0001] La présente invention concerne l'utilisation de l'indole-3-acétamide pour améliorer la fonction barrière cutanée, et hydrater la peau.
- [0002] Plus particulièrement, la présente invention vise à proposer l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir une diminution de la fonction barrière cutanée et/ou renforcer la fonction barrière cutanée chez un individu, en particulier d'une peau sèche.
- [0003] Elle concerne en outre, l'utilisation cosmétique, notamment topique, d'une telle composition pour prévenir et/ou traiter la dermatite atopique ou l'eczéma.
- [0004] Elle concerne également l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une telle composition pour prévenir et/ou traiter un trouble cutané d'une peau sensible, chez un individu.
- [0005] Elle concerne de plus l'utilisation cosmétique, notamment topique, d'une telle composition pour prévenir et/ou traiter un prurit et/ou une inflammation de la peau d'un individu, en particulier présent(e) dans un désordre dermatologique choisi dans le groupe constitué d'une dermatite atopique ou d'un eczéma, d'un psoriasis, d'un prurigo nodulaire, d'une dermatite séborrhéique, d'acné, d'une folliculite et d'une rosacée.

Technique antérieure

- [0006] La peau est un tissu dont les cellules sont jointives, et solidaires les unes des autres. Le tissu cutané forme un revêtement externe comprenant des glandes sébacées ou sudoripares, et les follicules pileux. La peau, et notamment le cuir chevelu, sont des épithéliums à renouvellement continu. Le renouvellement, ou desquamation, est un processus coordonné et finement régulé aboutissant à l'élimination des cellules superficielles, de façon insensible et non visible.
- [0007] La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.
- [0008] L'épiderme est conventionnellement divisé en une couche basale de kératinocytes constituant la couche germinative de l'épiderme, une couche dite épineuse constituée de plusieurs couches de cellules polyédriques disposées sur les couches germinatives, une à trois couches dites granuleuses constituées de cellules aplaties contenant des inclusions cytoplasmiques distinctes, les grains de kératohyaline et enfin, un ensemble de

couches supérieures appelées couches cornées (ou *stratum corneum*), constituée de kératinocytes au stade terminal de leur différenciation appelés cornéocytes.

- [0009] Les cornéocytes sont des cellules anucléées principalement constituées d'une matière fibreuse contenant des cytokératines, entourée d'une enveloppe cornée. Il y a en permanence production de nouveaux kératinocytes pour compenser la perte en continu de cellules épidermiques au niveau de la couche cornée selon un mécanisme dénommé desquamation.
- [0010] Toutefois, un déséquilibre entre la production des cellules au niveau de la couche basale et le taux de desquamation peut notamment conduire à des formations d'écailles à la surface de la peau. De même, un déficit de différenciation terminale des cellules du *stratum corneum*, pour diverses raisons, peut conduire à la formation d'amas de cellules de grandes tailles, épais, visibles à l'œil nu, et dénommés « squames », ou dans d'autres situations, à un amincissement du *stratum corneum*.
- [0011] Cela peut aboutir à une fragilité des propriétés barrières de l'épiderme, à une déshydratation chronique du *stratum corneum*, une perte d'élasticité mécanique, des tiraillements, ainsi qu'à un manque d'éclat et de transparence de la peau.
- [0012] A titre d'exemple de facteurs favorisant une diminution de la qualité de surface de la peau, ce qui fragilise la barrière cutanée, on peut mentionner le stress, la période hivernale, un excès de sébum ou un défaut d'hydratation.
- [0013] Ainsi une fragilité de la barrière cutanée peut se produire en présence d'agressions externes, notamment choisis parmi les agents irritants (détergents, acides, bases, oxydants, réducteurs, solvants concentrés, gaz ou fumées nocives, polluants), les déséquilibres thermiques ou climatiques (froid, sécheresse, radiations), les xénobiotiques (micro-organismes indésirables, allergènes) ou les agressions internes de type stress psychologique.
- [0014] Cette altération de la barrière cutanée peut se traduire par un inconfort cutané, des phénomènes sensoriels et notamment des phénomènes désagréables. L'individu qui en est affecté peut alors éprouver une sensation d'inconfort cutané qui peut se manifester notamment par des picotements, des tiraillements, des échauffements et/ou des démangeaisons.
- [0015] Ces sensations d'inconfort cutané, d'ordre cosmétique et non thérapeutique, sont plus fréquentes dans les zones les plus exposées de l'organisme, à savoir les mains, les pieds, le visage, et le cuir chevelu.
- [0016] Elles peuvent survenir notamment sur des zones soumises à certains gestes d'hygiène quotidienne ou fréquemment renouvelés tels que le rasage, l'épilation, la déterision par des produits de toilette ou des produits ménagers, l'application d'adhésifs (pansements, patchs, fixation de prothèses) ou dans le cas de gestes sportifs, professionnels ou simplement liés au mode de vie et à l'utilisation de vêtements, d'outils ou

d'équipements générant des frottements localisés. Elles peuvent également être amplifiées par le stress psychologique.

- [0017] Ces sensations d'inconfort cutané concernent toutes les personnes, et en particulier :
- les personnes à peau dite « fragile » ou « délicate » et vulnérable se déséquilibrant rapidement lors de variations de la température ou de l'humidité relative de grande amplitude (cas des peaux de bébé par exemple) ;
 - les personnes à peau dite « fragilisée », regroupant notamment :
 - (i) les personnes dont le film hydrolipidique protecteur composé de sueur, de sébum et de facteurs d'hydratation naturelle se raréfie, comme c'est le cas pour les personnes âgées de plus de 60 ans et notamment dans le cadre du grand âge (au moins 75 ans) ;
 - (ii) les personnes dont la composition du film hydrolipidique est modifiée.
- [0018] On pourra également parler de personnes à peau « agressée » pour les peaux rasées par exemple.
- [0019] L'une des étapes critiques dans le processus de différenciation terminale du *stratum corneum* est la réticulation des précurseurs protéiques de l'enveloppe cornée (EC). Ce phénomène joue un rôle essentiel dans le développement et le maintien de la cohésion cutanée, des propriétés physiques de la peau comme la fonction barrière, et est une étape cruciale dans le processus de différenciation terminale mentionné précédemment.
- [0020] Les actifs hydratants classiquement utilisés, comme les humectants, les polymères hydratants ou les corps gras comme la vaseline, modifient de façon transitoire les propriétés superficielles de la peau. Ces actifs peuvent entraîner un assouplissement mécanique du *stratum corneum*, une augmentation de son état d'hydratation et/ou une amélioration du microrelief de la peau par formation d'un film en surface de la peau. Toutefois, ces effets ne sont pas nécessairement très rémanents dans le temps. De plus, ces actifs peuvent être éliminés par des actions de nettoyage.
- [0021] Pour pallier ces inconvénients, il est intéressant de se tourner vers des actifs ayant une action bénéfique durable dans le temps et non affectée par le nettoyage en agissant sur des voies biologiques.
- [0022] Récemment, Chng *et al.* (Microbiol 2016 Jul 11;1(9):16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106) ont montré que la voie métabolique du tryptophane à savoir la voie Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) était atténuée dans le microbiote de la peau des patients atteints de dermatite atopique. AhR est un facteur de transcription impliqué dans l'homéostasie de la peau (Di Meglio *et al.* Immunity. 2014 Jun 19;40(6):989-1001; Haas *et al.* J Invest Dermatol. 2016 Nov;136(11):2260-2269).
- [0023] Parmi les ligands qui se fixent sur AhR, les plus connus sont certains xénobiotiques comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) tels que le benzopyrène, les biphényles chlorés (PCBs) et les hydrocarbures aromatiques halogénés (liés à la pollution de l'air) comme les dioxines. AhR est notamment reconnu pour son action

dans le métabolisme de ces xénobiotiques et leur détoxification (Furue *et al.* Acta Derm Venereol. 2018 Nov 5;98(10):918-923).

- [0024] Certains membres de la famille des cytochromes P450 comme le CYP1A1, ainsi que d'autres enzymes de détoxification comme la Glutathion S Transférase (GST) peuvent être induits par AhR. Les produits de la métabolisation des ligands xénobiotiques d'AhR notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques provoquent des dysfonctions de la barrière en accélérant la différenciation terminale des kératinocytes, mais également en induisant la libération de cytokine inflammatoires de type 2 (Hidaka *et al.* Nat Immunol. 2017 Jan;18(1):64-73). Ceci aggrave l'inflammation chez les patients atteints de dermatite atopique. En effet, l'activité du CYP1A1 peut être délétère car celle-ci peut générer des espèces réactives de l'oxygène dans les kératinocytes. Néanmoins d'autres ligands d'AhR peuvent également avoir un effet bénéfique, antioxydant via l'activation du facteur de transcription nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (NRF2) (Schafer *et al.* EMBO Mol Med. 2012 May; 4(5): 364–379).
- [0025] Ainsi, il existe le besoin d'identifier de nouveaux actifs permettant de n'induire que très faiblement la voie délétère biologique médiée par le cytochrome P450, CYP1A1 de la voie AhR tout en activant la voie de détoxification biologique bénéfique médiée par NRF2 au sein de cette même voie AhR.
- [0026] Par l'identification de ces nouveaux actifs il est donc recherché :
- à prévenir une diminution de et/ou renforcer la fonction barrière cutanée, en particulier d'une peau sèche, et/ou
 - à prévenir et/ou diminuer les sensations d'inconfort cutané, de picotements, tiraillements, échauffements et démangeaisons, en particulier chez les personnes à peau sensible, fragile, fragilisée ou délicate (par exemple les bébés ou les personnes âgées d'au moins 60 ans et en particulier les personnes d'au moins 75 ans), ou les personnes dont la composition du film hydrolipidique est modifiée, et/ou
 - prévenir et/ou traiter la dermatite atopique ou l'eczéma, et/ou prolonger les phases de rémission entre des crises aiguës de ce type d'affection.
- [0027] Il existe ainsi également un besoin pour un actif permettant à la peau, en particulier une peau sèche, et/ou sensible et/ou atopique, de maintenir son rôle de fonction barrière.
- [0028] Il existe également un besoin pour un actif permettant d'améliorer l'hydratation de la peau.
- [0029] Il existe par ailleurs un besoin pour des actifs permettant d'améliorer la qualité et/ou le teint d'une peau, en particulier la qualité et/ou le teint d'une peau sensible; et/ou de prévenir et/ou traiter les troubles cutanés associés aux peaux sensibles, en particulier choisis parmi les tiraillements, picotements, échauffements et/ou démangeaisons.

[0030] Il existe également un besoin pour des actifs permettant la prévention et/ou le traitement d'un prurit et/ou d'une inflammation au niveau de la peau d'un individu, en particulier d'une inflammation au niveau d'une peau affectée par un désordre dermatologique choisi dans le groupe constitué d'une dermatite atopique ou eczéma, d'un psoriasis, d'un prurigo nodulaire, d'une dermatite séborrhéique, d'acné, d'une folliculite et d'une rosacée, ou par un désordre dermatologique faisant suite à une exposition de la peau à des agents polluants et/ou aux UVs.

Exposé de l'invention

[0031] La présente invention a pour but de résoudre les problèmes techniques précités.

[0032] En effet, les inventeurs ont maintenant découvert que l'indole-3-acétamide, dans un modèle cutané de dermatite atopique, permet de diminuer significativement, et en particulier plus fortement que des actifs déjà connus, la production de Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) dans des kératinocytes. TSLP est en effet une chimiokine clé de communication des kératinocytes par sa capacité d'induire la démangeaison en activant directement certains types de neurones (TRPA-1+), ainsi que les réponses immunes de type 2 impliquée dans la dermatite atopique. Par ailleurs, les inventeurs ont également observé la capacité de l'indole-3-acétamide à diminuer la production de TRAIL (Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) au niveau des kératinocytes de ce même modèle. TRAIL est une protéine impliquée dans la voie de l'apoptose, fortement produite lors de la stimulation utilisée pour reproduire le modèle de dermatite atopique.

[0033] Il est également observé que contrairement à d'autres actifs disponibles dans l'art antérieur, l'indole-3-acétamide n'induit que très faiblement, voire pas, la voie Cyp11a1, dont l'activité peut être délétère car elle génère des espèces réactives de l'oxygène dans les kératinocytes contrairement à l'indole-3-carboxyaldéhyde (IALD) qui représente un inducteur fort, ce qui n'est pas recherché, comme le montre les exemples ci-après.

[0034] Enfin, les inventeurs ont démontré que l'indole-3-acétamide permet de restaurer une épaisseur contrôlée du *stratum corneum* d'un épiderme dans un modèle cutané de dermatite atopique, et ce de manière supérieure à des composés connus de l'art antérieur.

Résumé de l'invention

[0035] Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention concerne l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir une diminution de la fonction barrière cutanée et/ou renforcer la fonction barrière cutanée chez un individu, en particulier d'une peau sèche.

- [0036] Selon un second aspect, la présente invention concerne l'utilisation cosmétique, notamment topique, d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir et/ou traiter la dermatite atopique ou l'eczéma.
- [0037] Selon un troisième aspect, la présente invention concerne l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir et/ou traiter un trouble cutané d'une peau sensible, chez un individu.
- [0038] Un tel trouble cutané peut notamment être une sensation d'inconfort, notamment des tiraillements, des picotements, des échauffements et/ou des démangeaisons.
- [0039] Selon un quatrième aspect, la présente invention concerne l'utilisation cosmétique, notamment topique, d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir et/ou traiter un prurit et/ou une inflammation de la peau d'un individu.
- [0040] Le prurit et/ou l'inflammation au niveau de la peau d'un individu peut en particulier être présent(e) :
- dans un désordre dermatologique choisi dans le groupe constitué d'une dermatite atopique ou eczéma, d'un psoriasis, d'un prurigo nodulaire, d'une dermatite séborrhéique, d'acné, d'une folliculite et d'une rosacée; ou
 - dans un désordre dermatologique faisant suite à une exposition de la peau à des agents polluants et/ou aux UVs.
- [0041] Enfin, l'invention concerne également un procédé cosmétique non thérapeutique de soin des matières kératiniques, en particulier de la peau, comprenant l'application topique sur ces matières kératiniques d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels.
- [0042] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut être appliquée sur une peau fragile, fragilisée, sèche, atopique et/ou sensible.
- [0043] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut être notamment adaptée pour une administration par voie topique.
- [0044] D'autres caractéristiques, aspects et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée qui va suivre.

Description détaillée

Composition mise en œuvre selon l'invention

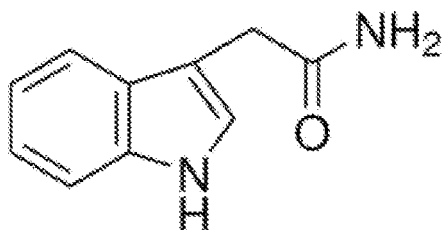
- [0045] Une composition mise en œuvre selon l'invention est de préférence cosmétique.

- [0046] Une composition mise en œuvre selon l'invention est préférentiellement adaptée à une application topique sur les matières kératiniques, en particulier sur la peau, et comprend donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau.
- [0047] Par « *cosmétique* », on entend une composition compatible avec les matières kératiniques, en particulier la peau, les muqueuses et les phanères. La composition mise en œuvre selon l'invention est non-thérapeutique.
- [0048] Par « *matières kératiniques* », on entend en particulier désigner la peau, les muqueuses, les fibres, les cils et les phanères.
- [0049] Par « *la peau* », on entend l'ensemble de la peau du corps, et de manière préférée la peau du visage, du cuir chevelu, du décolleté, du cou, des bras et avant-bras, voire de manière plus préférée encore, la peau du visage (en particulier du front, nez, joues, menton), du décolleté et du cou.
- [0050] Une composition mise en œuvre selon l'invention comprend de préférence un milieu cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire qui présente une couleur, une odeur et un toucher agréables et ne génère pas d'inconforts inacceptables, tels que picotements, tiraillements, susceptibles de détourner l'utilisateur d'appliquer cette composition.
- [0051] Tels qu'ils sont utilisés ici, les termes « *traiter* » et « *traitement* » entendent désigner l'atténuation des symptômes associés à un trouble ou à un état spécifique et/ou l'élimination desdits symptômes ainsi que la disparition complète du trouble ou de l'état considéré.
- [0052] Dans le contexte de la présente invention, les termes « *prévenir* » et « *prévention* » désignent la réduction à un degré moindre du risque ou de la probabilité d'occurrence d'un phénomène donné.
- [0053] Une composition mise en œuvre selon la présente invention permet ainsi de conférer des propriétés bénéfiques à la peau, notamment de façon durable, en particulier : fonction barrière efficace ; effet hydratant ; élasticité et texture lisse de la peau ; morphologie de surface avec une rugosité faible, une bonne cohésion des tissus, une bonne épaisseur du *stratum corneum* et une amélioration de l'aspect visuel de la peau.
- [0054] En particulier, une composition mise en œuvre selon l'invention peut l'être sur une peau fragile, fragilisée, sèche, atopique et/ou sensible d'un individu.
- [0055] Une étude épidémiologique récente auprès de sujets adultes de différents pays (Hafték *et al.*, Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013; 6: 289–294) a permis d'établir que la notion de « peau fragile » avait une résonance précise auprès des populations étudiées. Une « peau fragile » peut être définie comme une peau ayant une fragilité intrinsèque, de sorte qu'elle est plus réceptrice aux agressions de toutes sortes qu'une peau non fragile.
- [0056] De façon générale, une peau fragile présente une perturbation de la fonction barrière

entraînant une perméabilité et donc une réactivité plus importante aux stress ou aux agressions environnementales par rapport à une « *peau normale* » (non fragile). Ce type de peau est donc moins résistant aux stress ou aux agressions environnementales. Outre le dysfonctionnement de la fonction barrière, ces stress peuvent aussi entraîner une inflammation cutanée. Enfin, la peau fragile est aussi moins rapide à récupérer son état basai une fois exposée à de telles conditions.

- [0057] Les peaux fragiles sont dites fragiles constitutionnelles, et correspondent par exemple à une peau de bébé, à la peau d'une personne âgée, ou encore à la peau des zones fragiles du corps (paupières, visage).
- [0058] Les peaux fragilisées sont des peaux fragiles dites « *environnementales* » ou « *pathologiques* ». Les peaux fragiles « *environnementales* » sont notamment les peaux qui ont été agressées par un stress climatique (chaud, froid, sécheresse...), mécanique (frottements...), physique (UV, laser...) ou chimique (tensioactifs, solvants...). Les peaux fragiles « *pathologiques* » concernent les peaux subissant notamment une dermatite atopique ou eczéma, un psoriasis, un prurigo nodulaire, une dermatite séborrhéique, de l'acné, une folliculite ou une rosacée.
- [0059] Par « *peau atopique* », on entend ici une peau de patient présentant les mêmes caractéristiques physiologiques et moléculaires qu'une peau de patient souffrant d'une dermatite atopique, en particulier présentant un prurit, une inflammation, ces manifestations sont chroniques et entrecoupées de périodes de rémission.
- [0060] L'expression « trouble cutané » couvre les sensations d'inconfort ainsi que les signes cutanés visibles et inesthétiques temporaires susceptibles d'affecter ce même sujet.
- [0061] D'une manière générale, les peaux sensibles se définissent par une réactivité particulière de la peau. Cette réactivité cutanée se traduit généralement par la manifestation de signes d'inconfort en réponse à la mise en contact du sujet avec un élément déclenchant qui peut avoir diverses origines. Il peut s'agir de l'application d'un produit cosmétique en surface de la peau sensible, de la prise d'aliments, de l'exposition à des variations brutales de températures, à la pollution atmosphérique et/ou à des rayons aux ultra-violets ou infrarouges. L'apparition de ces signes d'inconfort, qui apparaissent dans les minutes qui suivent la mise en contact du sujet avec l'élément déclenchant, est une des caractéristiques essentielles des peaux sensibles. Il s'agit pour l'essentiel de sensations dysesthésiques. On entend par sensations dysesthésiques, des sensations ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, des tiraillements, des échauffements et/ou des démangeaisons.
- [0062] Ces signes subjectifs existent le plus souvent en l'absence de signes visibles tels que la rougeur et les desquamations.
- [0063] Ces peaux vont donc présenter des sensations d'inconfort beaucoup plus rapidement et fréquemment que les autres types de peaux.

- [0064] Une peau sèche apparaît rugueuse au toucher et apparaît couverte de squames et se manifeste pour l'essentiel par une sensation de tiraillements et/ou de tension. La peau sèche est en effet généralement accompagnée d'une desquamation.
- [0065] Sur le plan physiologique, une peau sèche est souvent notamment associée à une baisse du taux d'hydratation cutanée et à une altération de la fonction barrière, mesurée par la perte insensible en eau. Sur le plan sensoriel, elle est notamment caractérisée par des sensations de tiraillements et/ou de tension cutanée.
- [0066] La peau sèche, également dénommée « xérose », peut apparaître à n'importe quel âge, et n'être pas liée à une condition pathologique.
- [0067] Une composition selon l'invention s'avère ainsi tout particulièrement efficace pour traiter les tiraillements, de picotements, des échauffements et/ou des démangeaisons, notamment associées à des peaux fragiles, fragilisées, sèches, atopiques et/ou sensibles, pour restaurer physiologiquement un état d'hydratation convenable au *stratum corneum*, pour restaurer une épaisseur altérée, et notamment amincie, du *stratum corneum* de la peau, pour améliorer le confort des peaux fragiles, fragilisées, sèches, atopiques et/ou sensibles.
- [0068] Comme indiqué précédemment, une composition selon l'invention comprend de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels.
- [0069] L'indole-3-acétamide, également appelé 1Hindole-3-acetamide, est de formule I suivante :
- [0070] [Chem.1]



(I)

- [0071] On entend par « sel » d'un indole selon l'invention un sel formé par un acide inorganique ou organique ou bien une base inorganique ou organique.
- [0072] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut comprendre une teneur en indole-3-acétamide, en l'un de ses isomères ou en l'un de ses sels, d'au moins 0,0001% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence une teneur comprise entre 0,0001% et 5% en poids, plus préférentiellement une teneur comprise entre 0,001% et 1% en poids, encore mieux une teneur comprise entre 0,001% et 0,01% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0073] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut comprendre en outre au moins un adjuvant choisi dans le groupe constitué des corps gras liquides, pâteux ou

solides; des solvants organiques choisis parmi les monoalcools, linéaires ou ramifiés, en C1-C6 tels que l'éthanol, l'isopropanol, le tertio-butanol, les polyols tels que le glycerol, le propylèneglycol, le pentylène glycol, le capryl glycol, l'hexylène glycol (ou 2-méthyl-2,4-pentanediol) et les polyéthylèneglycols ; les éthers de polyols comme le monométhyléther de dipropylèneglycol ; des épaississants ioniques ou non ioniques, hydrophiles ou lipophiles ; des adoucissants ; des humectants ; des émoullients ; des opacifiants ; des stabilisants ; des silicones ; des agents anti-mousse ; des parfums ; des conservateurs ; des tensioactifs anioniques, cationiques, non-ioniques, zwitterioniques ou amphotères ; des charges ; des polymères ; des propulseurs ; des agents alcalinisants ou acidifiants ; et leurs mélanges.

- [0074] Un tel adjuvant peut représenter de 0,01 % à 20 % en poids, de préférence de 0,1 % à 10 % en poids et mieux encore, de 1 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0075] Bien entendu, l'Homme du métier veillera à choisir ce ou ces adjuvants et/ou leur quantité de manière telle que les propriétés avantageuses de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels de la composition mise en œuvre selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.
- [0076] De préférence, une composition mise en œuvre selon l'invention peut comprendre de l'eau.
- [0077] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut comprendre de 1 % à 95 % en poids, de préférence de 20 % à 80 % en poids d'eau, encore mieux de 30 % à 60 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0078] Le pH d'une composition mise en œuvre selon l'invention est avantageusement inférieur ou égal à 8, de préférence allant de 4 à 7, encore mieux allant de 5,5 à 6,5.
- [0079] Avantageusement, la composition mise en œuvre selon l'invention peut comprendre un ou plusieurs solvants organiques miscibles à l'eau.
- [0080] Par « solvant miscible dans l'eau » selon la présente invention, on entend désigner un composé liquide à température ambiante et miscible à l'eau ayant notamment une miscibilité dans l'eau supérieure à 50 % en poids à 25 °C et pression atmosphérique.
- [0081] Les solvants organiques miscibles à l'eau peuvent être choisis parmi les monoalcools, linéaires ou ramifiés, en C1-C6 tels que l'éthanol, l'isopropanol, le tertio-butanol; les polyols tels que le glycérol, le propylèneglycol, le pentylène glycol, le capryl glycol, l'hexylène glycol (ou 2-méthyl-2,4-pentanediol), et les polyéthylèneglycols; les éthers de polyols comme le monométhyléther de dipropylèneglycol; et leurs mélanges.
- [0082] Ces solvants organiques miscibles à l'eau peuvent être présents dans une composition mise en œuvre selon l'invention une concentration allant de 0,01% à 20% en poids, de préférence de 0,1% à 10% en poids et mieux encore, de 1% à 5% en poids,

par rapport au poids total de la composition.

- [0083] La composition mise en œuvre selon l'invention peut comprendre en outre au moins un actif cosmétique additionnel.
- [0084] Il peut s'agir en particulier d'au moins un actif pour le soin des peaux sèches.
- [0085] Par l'expression « actif additionnel », on entend, dans le cadre de la présente invention, un composé qui a par lui-même, c'est-à-dire ne nécessitant pas l'intervention d'un agent extérieur pour l'activer, une activité biologique qui peut être en particulier :
 - une activité apaisante ou anti-irritante, et/ou
 - une activité humectante, et/ou
 - une activité émolliente.
- [0086] L'actif additionnel utilisable dans les compositions mises en œuvre selon l'invention peut en particulier être choisi parmi les agents humectants tels que l'urée et/ou le glycérol, les agents apaisants, les agents anti-irritants, les agents émollients telle que la vaseline, et leurs mélanges en toutes proportions.
- [0087] L'actif additionnel utilisé dans la composition mise en œuvre selon l'invention peut représenter de 0,0001 % à 20 %, de préférence de 0,01 % à 10 % et mieux encore, de 0,01 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0088] Bien entendu, l'Homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés additionnels et/ou leur quantité de manière telle que les propriétés avantageuses de la composition mise en œuvre selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.
- [0089] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans le domaine cosmétique, et en particulier toutes les formes galéniques normalement disponibles pour le mode d'administration retenu.
- [0090] Le support peut être de nature diverse selon le type de composition considérée.
- [0091] Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques classiquement utilisées pour une application topique et notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques, d'émulsions huile-dans-eau (H/E) ou eau-dans-huile (E/H) ou multiple (triple : E/H/E ou H/E/H), de gels aqueux, ou de dispersions d'une phase grasse dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non ionique (liposomes, niosomes, oléosomes). Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.
- [0092] Une composition mise en œuvre selon l'invention est préférentiellement adaptée à une administration par voie topique.
- [0093] En ce qui concerne plus particulièrement les compositions destinées à une administration par voie topique, c'est-à-dire sur la peau, il peut s'agir de solutions aqueuses,

hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type des solutions ou dispersions du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, de suspensions ou émulsions, du type crème, de gel aqueux ou anhydre, de microémulsions, de microcapsules, de microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

[0094] Une composition utilisée selon l'invention peut avantageusement comprendre au moins un corps gras liquide.

[0095] Par « corps gras liquide », on entend un composé ayant un point de fusion inférieur à environ 30-35 °C, par opposition aux corps gras solides, tels que les cires, qui ont un point de fusion supérieur à environ 50 °C.

[0096] Comme huiles utilisables dans la composition de l'invention, on peut citer par exemple :

- les huiles hydrocarbonées d'origine animale ;
- les huiles hydrocarbonées d'origine végétale,
- les esters et les éthers de synthèse, notamment d'acides gras, comme les huiles de formules $R'COOR_2$ et $R'OR_2$ dans laquelle R' représente le reste d'un acide gras comportant de 8 à 29 atomes de carbone, et R_2 représente une chaîne hydrocarbonée, ramifiée ou non, contenant de 3 à 30 atomes de carbone ;
- les hydrocarbures linéaires ou ramifiés, d'origine minérale ou synthétique ;
- les alcools gras ayant de 8 à 26 atomes de carbone ;
- les huiles fluorées partiellement hydrocarbonées et/ou siliconées ;
- les huiles de silicone ;
- leurs mélanges.

[0097] On entend par huile hydrocarbonée dans la liste des huiles citées ci-dessus, toute huile comportant majoritairement des atomes de carbone et d'hydrogène, et éventuellement des groupements ester, éther, fluoré, acide carboxylique et/ou alcool.

[0098] Les autres corps gras pouvant être présents dans la phase huileuse sont par exemple les acides gras comportant de 8 à 30 atomes de carbone ; les cires ; les résines de silicone ; et les élastomères de silicone.

[0099] Ces corps gras peuvent être choisis de manière variée par l'homme du métier afin de préparer une composition ayant les propriétés, par exemple de consistance ou de texture, souhaitées.

[0100] Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, la composition selon l'invention est une émulsion eau-dans-huile (E/H) ou huile-dans-eau (H/E). La proportion de la phase huileuse de l'émulsion peut aller de 5 à 90 % en poids, et de préférence de 5 à 60 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les émulsions contiennent généralement au moins un émulsifiant choisi parmi les émulsifiants amphotères, anioniques, cationiques ou non ioniques, utilisés seuls ou en

mélange, et éventuellement un co-émulsionnant. Les émulsionnants sont choisis de manière appropriée suivant l'émulsion à obtenir (E/H ou H/E).

- [0101] L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont généralement présents dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0102] Pour les émulsions E/H, on peut citer par exemple comme émulsionnants les diméthicone copolyols, et les alkyl-diméthicone copolyols. On peut aussi utiliser comme tensioactif d'émulsions E/H, un organopolysiloxane solide élastomère réticulé comportant au moins un groupement oxyalkyléné.
- [0103] Pour les émulsions H/E, on peut citer par exemple comme émulsionnants, les émulsionnants non ioniques.
- [0104] Préférentiellement, une composition mise en œuvre selon l'invention se distingue des compositions à vocation essentiellement détergentes à l'égard de la peau, des cheveux et/ou des muqueuses, comme les savons, shampoings et gels douche de lavage et/ou de nettoyage.
- [0105] Plus particulièrement, une composition mise en œuvre selon l'invention peut être destinée à une application topique et de préférence peut se présenter sous la forme d'une émulsion, de préférence d'une émulsion huile-dans-eau. De préférence, une telle émulsion n'a pas vocation à être rincée après application.
- [0106] Une composition mise en œuvre selon l'invention peut alternativement avoir la forme d'un produit de soin ou de maquillage du visage et/ou du corps, et être conditionnée par exemple sous forme de crème en pot ou de fluide en tube ou en flacon pompe ou en flacon compte-gouttes.

Utilisations et procédés

- [0107] Comme précédemment évoqué, selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir une diminution de la fonction barrière cutanée et/ou renforcer la fonction barrière cutanée chez un individu, en particulier d'une peau sèche, notamment pour améliorer l'hydratation de la peau.
- [0108] Elle concerne en outre, l'utilisation cosmétique, notamment topique, d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir et/ou traiter la dermatite atopique ou l'eczéma.
- [0109] La présente invention concerne par ailleurs l'utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses

sels, pour prévenir et/ou traiter un trouble cutané d'une peau sensible, chez un individu.

- [0110] La présente invention concerne par ailleurs un procédé cosmétique non thérapeutique de soin des matières kératiniques, en particulier de la peau, comprenant l'application topique sur ces matières kératiniques d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels.
- [0111] La peau en particulier concernée par un tel procédé, et ainsi la peau sur laquelle une composition mise en œuvre selon l'invention est appliquée, peut de préférence être une peau fragile, fragilisée, sèche, atopique et/ou sensible.
- [0112] En particulier, la composition mise en œuvre dans un procédé selon l'invention peut comprendre une teneur en indole-3-acétamide d'au moins 0,0001 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence une teneur comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, plus préférentiellement une teneur comprise entre 0,001 % et 1 % en poids, encore mieux une teneur comprise entre 0,001 % et 0,01 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0113] En outre, la composition mise en œuvre dans un procédé selon l'invention peut comprendre au moins un adjuvant choisi dans le groupe constitué des corps gras ; des solvants organiques choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le tertio-butanol, le propylèneglycol, l'hexylène glycol (ou 2-méthyl-2,4-pentanediol) et les polyéthylèneglycols ; les éthers de polyols comme le monométhyléther de dipropylèneglycol ; des épaississants ioniques ou non ioniques, hydrophiles ou lipophiles ; des adoucissants ; des opacifiants ; des stabilisants ; des silicones ; des agents anti-mousse ; des parfums ; des conservateurs ; des tensioactifs anioniques, cationiques, non-ioniques, zwitterioniques ou amphotères ; des charges ; des polymères ; des propulseurs ; des agents alcalinisants ou acidifiants ; et leurs mélanges.
- [0114] Comme indiqué précédemment, une composition mise en œuvre dans un procédé de la présente invention est de préférence adaptée pour une administration par voie topique.
- [0115] Les utilisations, méthodes et procédés cosmétiques considérés selon l'invention sont non-thérapeutiques.
- [0116] Les utilisations et procédés cosmétiques de l'invention sont préférentiellement mis en œuvre en administrant par voie topique une composition selon l'invention.
- [0117] L'administration par voie topique consiste à l'application externe sur la peau de compositions cosmétiques selon les techniques d'utilisation habituelles de ces compositions.
- [0118] A titre illustratif, l'utilisation ou le procédé cosmétique selon l'invention peut être mis en œuvre par application topique, par exemple journalière, d'au moins une com-

position selon l'invention, qui peut être par exemple formulée sous forme de crème, gel, sérum, lotion, émulsion ou lait démaquillant, de préférence sous la forme d'une émulsion.

- [0119] L'application peut être répétée par exemple 1 à 2 fois quotidiennement sur une journée ou plus et généralement sur une durée prolongée d'au moins 4, voire 4 à 15 semaines, avec le cas échéant une ou plusieurs périodes d'interruption.
- [0120] Selon un mode de réalisation, l'application est journalière (1 fois par jour) et généralement sur une durée prolongée d'au moins 4, voire 4 à 15 semaines, avec le cas échéant une ou plusieurs périodes d'interruption.
- [0121] Selon un mode de réalisation le procédé de traitement cosmétique selon l'invention peut comprendre une application unique.
- [0122] Dans toute la description, y compris les revendications, les expressions « compris entre ... et ... » et « allant de ... à ... » doivent se comprendre bornes incluses, sauf si le contraire est spécifié.
- [0123] Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans en limiter la portée.
- [0124] Dans les exemples, sauf indication contraire, la température est celle ambiante (20°C), et exprimée en degré Celsius, et la pression est la pression atmosphérique.

Exemples

MATERIELS ET METHODES

- [0125] Stimulation des RHE avec un cocktail mimant la dermatite atopique
- [0126] Un modèle d'épiderme humain reconstruit dans lequel les kératinocytes présentent une expression du gène FLG diminué, a été utilisé. Ce modèle a notamment été décrit dans « Knockdown of filaggrin in a three-dimensional reconstructed human epidermis impairs keratinocyte differentiation » Valérie Pendaries, *et al.* 2014 Dec;134(12):2938-2946. L'épiderme reconstruit repose sur une surface inerte non submergé de polycarbonate de 0,5 cm², et cultivé sur un milieu de culture cellulaire (Episkin). Dans notre étude, les RHE sont faits à partir de kératinocytes déficients pour la Filaggrine (FLG). En effet, la FLG est fortement diminuée chez les patients ayant une peau atopique. Cette lignée déficiente en FLG a été générée par l'utilisation d'un short hairpin RNA ciblant la FLG (shFLG). L'utilisation du RHE-shFLG dans un modèle 3D RHE a été publiée (voir Madiedo-Podvrsan et al., Sci Rep. 2021 Mar 18;11(1):6217).
- [0127] Afin d'induire un phénotype similaire à celui observé chez les patients de dermatite atopique en chimiokines produites et histologie, une stimulation des RHE est nécessaire par un cocktail composé de :
 - Polyinosinic-polycytidylic acid (Poly (I :C)) (Référence P9582, Sigma) à 10 µg/mL ;

- Interleukine 4 (IL-4) (Référence BMS337, Invitrogen) et Interleukine 13 (IL-13) (Référence 213-ILB, R&D Systems) à 50 ng/mL ; et
- TNF (Tumor necrosis factor Référence 210-TA/CF, R&D Systems) à 10 ng/mL.

[0128] Mise en contact simultané avec les différentes molécules à tester :

- ALD réf :129445 Sigma: solution mère 10 mg/ml dans DMSO diluée dans le milieu de culture RHE (Episkin) à la concentration finale de 10µg/mL ;
- FICZ réf : SML1489 Sigma : solution mère 0,5 mg/ml dans DMSO diluée dans le milieu de culture RHE (Episkin) à la concentration finale de 100 ng/mL ; et
- I3A réf 286281 Sigma : solution mère 10 mg/ml dans DMSO diluée dans le milieu de culture RHE (Episkin) à la concentration finale de 10 µg/mL.

[0129] Mesure des chimiokines dans le surnageant de culture et qPCR

[0130] Le cocktail inflammatoire tel que défini ci-dessus ainsi que les différentes molécules à tester (I3A, IALD et FICZ) sont ajoutés en simultané au milieu de culture cellulaire adapté dans lequel sont placés les RHE. Les plaques de culture sont ensuite mises à incuber à 37°C pendant 48 heures. Le surnageant de culture est ensuite récupéré et les différentes chimiokines sont mesurées (kits tableau 1 ci-dessous). Les RHE sont broyés à l'aide de billes en céramique et l'extraction d'ARN est faite selon les recommandations du fabricant (kits tableau ci-dessous). L'expression génique de gènes cibles (tableau 1 ci-dessous) est mesurée par qPCR.

[0131] [Tableaux1]

Gène	Référence Taqman
b actin	Hs01060665_g1
Nqo1	Hs01045993_g1
AhR	Hs00169233_m1
gapdh	Hs02786624_g1
hmox1	Hs01110250_m1
cyp1a1	Hs01054796_g1
nrf2	Hs00975961_g1
Produit	Référence + fournisseur
TaqMan™ Fast Advanced Master Mix	4444557 ThermoFisher Scientific
50 X TUBES 2ml AVEC BILLES CERAMIQUE	78105 Dutscher
Qiagen mini Kit	74106 ThermoFisher Scientific
U-PLEX Metabolic Group 1 (hu) Assays, SECTOR (1 PL), MSD	Meso Scale Discovery

[0132] Mesure des épaisseurs du *Stratum corneum* et couche non viable

[0133] 48h après mise en culture des RHE dans les différentes conditions de stimulation, les tissus sont fixés dans du 4% paraformaldehyde (w/v), pH 6.9 (Carlo Erba Reagents, France) et conservés à 4°C de 24 à 48h. Les tissus sont ensuite déshydratés dans des bains successifs de 70% et 100% éthanol, et xylène, puis monté dans un bloc de paraffine. Les blocs sont coupés en section de 5µm avec un microtome et les sections sont collectées sur des lames SuperFrost Plus (ThermoFisher, USA). Les sections subissent ensuite un processus de déparaffinisation (bains successifs d'éthanol, xylène et eau). Le marquage H&E est alors réalisé par un premier bain en Hematoxyline (ThermoFisher) pendant 2 min, puis lavage 2 min en eau, et enfin dans un bain d'1% Eosine (Thermofisher) avant lavage final. Les sections sont de nouveau déshydratées et montées avec du Coverquick 2000 Q (VWR). Les lames sont scannées avec un Nanozoomer S60 (Hamamatsu, Japan) et analysées avec le logiciel NDP view. Les images sont analysées avec le logiciel DHisTo-Skin (Digital Histological Tools for Skin) en utilisant l'algorithme GeoLower.

Analyse statistique

- [0134] Toutes les expériences ont été réalisées avec au moins trois répliques biologiques. Les données sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ SEM. GraphPad Prism (version 7.0 ; GraphPad Software, La Jolla, Californie). Les données ont été analysées avec le test de one-way anova suivi du test de multi-comparaison de Dunnett. Les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs lorsque $p < 0,05$.
- [0135] **Exemple 1 : Etude de l'effet anti-prurit et anti-inflammatoire de l'indole-3-acétamide (I3A)**
- [0136] L'effet anti-prurit de l'indole-3-acétamide et de comparatifs (Indole-3-Aldehyde (IAID) et FICZ (5,11-Dihydro-indolo[3,2-b]carbazole-6-carboxaldehyde, 6-Formylindolo[3,2-b]carbazole)) sur des modèles 3D reproduisant la Dermatite Atopique a été étudié.
- [0137] Le FICZ est notre contrôle positif anti-prurit et anti-inflammation basé sur la littérature, c'est aussi un fort inducteur de la voie Cyp1a1 qui peut dans certaines conditions inflammatoires avoir des effets délétères (voir Deeba N Syed et Hasan Mukhtar, J Invest Dermatol. 2015 Jun;135(6):1478-1481). En effet, l'activité du CYP1A1 peut être délétère car celle-ci peut générer des espèces réactives de l'oxygène dans les kératinocytes.
- [0138] L'IAID est également un contrôle positif. En effet, dans l'étude de Yu *et al* (J Allergy Clin Immunol, 2019 Jun;143(6):2108-2119.e12), l'application topique d'IALD a permis de réduire l'inflammation de la peau dans un modèle de souris dermatite-like. L'IALD inhiberait la production de TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) dans des kératinocytes, et ce phénomène serait dépendant de la voie Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR). TSLP est une chimiokine clé de communication des kératinocytes par sa capacité d'induire la démangeaison en activant directement certains types de neurones. La production de TSLP peut mener jusqu'au prurit un des facteurs aggravant la qualité de vie du patient et les lésions inflammatoires (voir S. R. Wilson *et al.*, Cell. 2013 Oct 10;155(2):285-95).
- [0139] Les métabolites n'ont pas la capacité d'induire seuls le TSLP et les différentes chimiokines mesurées. La stimulation du modèle shFLG par le cocktail (Poly(I:C), TNF α , IL-13 , IL-4) comme mentionné ci-dessus résulte en la production de TSLP supérieure en moyenne de 10 fois et entre 20 à 30 fois pour les autres chimiokines mesurées, par rapport aux conditions contrôles dans le surnageant de culture.
- [0140] Les résultats dans le Tableau 2 ci-dessous sont exprimés en pourcentage de différence par rapport au contrôle stimulé dans le modèle RHE shFLG.

[0141] [Tableaux2]

	IAID 10 µg/mL		I3A 10µg/mL		FICZ 100 ng/mL	
	Moyenne	p-value	Moyenne	p-value	Moyenne	p-value
TSLP	-42,69	0,0004	-51,35	<0,0001	-39,45	0,0011
TRAIL	-7,45	0,8869	-23,53	0,0282	-64,69	<0,0001

[0142] Tableau 2

[0143] Ce tableau 2 représente le pourcentage du niveau d'expression de TSLP et TRAIL (Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) par rapport au contrôle stimulé dans le milieu de culture des RHE 48h après stimulation. Les p-value sont calculées par rapport au contrôle stimulé.

[0144] Il apparait du Tableau 2 une diminution significative de la production de TSLP pour l'IAID, l'I3A et le FICZ. Cette diminution est légèrement supérieure pour l'I3A par rapport à l'IAID et le FICZ.

[0145] TRAIL est une protéine impliquée dans la voie de l'apoptose et fortement produite lors de la stimulation utilisée pour reproduire le modèle de Dermatite Atopique (PMID: 18813321). Une diminution de la production de TRAIL par l'I3A et le FICZ est observée, ce qui n'est pas le cas pour l'IAID.

[0146] **Exemple 2 : Etude de l'effet de l'indole-3-acétamide (I3A) sur la voie délétère de AhR (médiée par le CYP1A1) et sur la voie bénéfique antioxydante de AhR (médiée par NRF2, HMOX, et NQO1).**

[0147] Des qPCR ont été réalisées pour regarder l'expression génique de certains gènes cibles induits dans le cadre de la voie AhR après stimulation avec le cocktail mimant certains phénotypes de la dermatite atopique tel que défini ci-dessus. Le FICZ est connu comme un fort inducteur de la voie Cyp1a1, ce qui est confirmé par les résultats montrés dans le Tableau 3 ci-après.

[0148] [Tableaux3]

gène	Stim	I3A 10 µg/ ml	FICZ 100 ng/ml
	moyenne	moyenne	moyenne
Cyp1a1	0,99	1,57	11,09
Nrf2	0,81	0,46	1
Nqo1	1,17	0,5	1,32
Hmox1	3,42	2,45	4,67

[0149] Tableau 3

[0150] A l'inverse, il est observé une induction de Cyp1a1 par l'I3A moins forte en comparaison avec celle du FICZ. Ainsi, l'I3A induit moins d'effets adverses que le FICZ, voire pas d'effet adverse, par la limitation de l'induction de Cyp1a1 et donc de la voie des xénobiotiques. L'induction de la voie antioxydante est suivie par l'expression des gènes Nrf2, Hmox1, et Nqo1. Dans les conditions atopiques, l'I3A induit légèrement les voies antioxydantes.

[0151] Pour évaluer l'impact global des métabolites dans les conditions stimulées, une analyse de la morphologie des RHE a été réalisée.

Exemple 3 : I3A améliore la qualité des épidermes

[0152] Le traitement avec le cocktail mimant la dermatite atopique tel que défini ci-dessus induit une désorganisation de l'épiderme observable sur les images d'histologie H&E par rapport au contrôle (Ctr)(illustrations non présentées). Un rétrécissement du *stratum corneum* et des couches de kératinocytes dans la basale est observé. Il y a apparition de boules de kératinocytes in/dédifférenciés dans le modèle RHE shFLG.

[0153] Il est observé que l'I3A, contrairement au FICZ, a la capacité de diminuer la surface et/ou le nombre de kératinocytes in/dédifférenciés (données non présentées).

[0154] L'utilisation du logiciel DHisTo-skin permet la mesure des épaisseurs du stratum corneum. Les valeurs sont reportées dans le Tableau 4 et représentent les épaisseurs moyennes (µm) du *stratum corneum* de l'épiderme du RHE.

[0155] [Tableaux4]

	Contrôle non stimulé	Stimulation (Poly (I :C) +IL-4 + IL-13 +TNF)	I3A 10 µg/ml	FICZ 100 ng/ml
	moyenne	moyenne	moyenne	moyenne
épaisseur (µm) stratum corneum	19,88	14,07	18,07	16,2

[0156] Tableau 4

[0157] Un rétrécissement du *stratum corneum* (SC) dans la condition stimulée versus non stimulée contrôle est observée. L'I3A a une capacité supérieure au FICZ à rétablir une épaisseur contrôle du SC.

[0158] En conclusion, l'ensemble de ces résultats démontrent que l'I3A a une meilleure capacité à rétablir la fonction barrière de l'épiderme par rapport au FICZ.

Revendications

- [Revendication 1] Utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir une diminution de la fonction barrière cutanée et/ou renforcer la fonction barrière cutanée chez un individu, en particulier d'une peau sèche.
- [Revendication 2] Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de la dermatite atopique ou de l'eczéma.
- [Revendication 3] Utilisation cosmétique, notamment topique, non thérapeutique d'une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour prévenir et/ou traiter un trouble cutané d'une peau sensible, chez un individu, le trouble cutané étant une sensation d'inconfort, notamment des tiraillements, des picotements, des échauffements et/ou des démangeaisons.
- [Revendication 4] Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, de l'indole-3-acétamide, l'un de ses isomères ou l'un de ses sels, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'un prurit et/ou d'une inflammation de la peau d'un individu.
- [Revendication 5] Composition pour son utilisation selon la revendication 4, dans laquelle le prurit et/ou l'inflammation au niveau de la peau d'un individu est présent(e) :
- dans un désordre dermatologique choisi dans le groupe constitué d'une dermatite atopique ou eczéma, d'un psoriasis, d'un prurigo nodulaire, d'une dermatite séborrhéique, d'acné, d'une folliculite et d'une rosacée, ou
 - dans un désordre dermatologique faisant suite à une exposition de la peau à des agents polluants et/ou aux UVs.
- [Revendication 6] Utilisation selon la revendication 1 ou 3, ou composition pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 2, 4 et 5, dans laquelle la composition est appliquée sur une peau fragile, fragilisée, sèche, atopique et/ou sensible.
- [Revendication 7] Utilisation selon la revendication 1 ou 3, ou composition pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 et 4 à 6, dans

laquelle la composition comprend une teneur en indole-3-acétamide, en l'un de ses isomères ou en l'un de ses sels, d'au moins 0,0001 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence une teneur comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids, plus préférentiellement une teneur comprise entre 0,001 % et 1 % en poids, encore mieux une teneur comprise entre 0,001 % et 0,01 % en poids par rapport au poids total de la composition.

[Revendication 8]

Utilisation selon la revendication 1 ou 3, ou composition pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 et 4 à 7, dans laquelle la composition comprend en outre au moins un adjuvant choisi dans le groupe constitué des corps gras liquides, pâteux ou solides; des solvants organiques choisis parmi les monoalcools, linéaires ou ramifiés, en C1-C6 tels que l'éthanol, l'isopropanol, le tertio-butanol, les polyols tels que le glycerol, le propylèneglycol, le pentylène glycol, le capylyl glycol, l'hexylène glycol (ou 2-méthyl-2,4-pentanediol) et les polyéthylèneglycols ; les éthers de polyols comme le monométhyléther de dipropylèneglycol ; des épaississants ioniques ou non ioniques, hydrophiles ou lipophiles ; des adoucissants ; des humectants ; des émoullients ; des opacifiants ; des stabilisants ; des silicones ; des agents anti-mousse ; des parfums ; des conservateurs ; des tensioactifs anioniques, cationiques, non-ioniques, zwitterioniques ou amphotères ; des charges ; des polymères ; des propulseurs ; des agents alcalinisants ou acidifiants ; et leurs mélanges.

[Revendication 9]

Utilisation selon la revendication 1 ou 3, ou composition pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 et 4 à 8, la composition étant adaptée pour une administration par voie topique.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 916017
FR 2213674

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, D	YU JINLEI ET AL: "A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 143, no. 6, 1 juin 2019 (2019-06-01), page 2108, XP085705057, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2018.11.036 * le document en entier *	1-9	A61K31/16 A61K31/404 A61K8/42 A61K8/49 A61P17/00 A61Q19/00
Y	DVORÁK ZDENEK ET AL: "Drug Mimicry: Promiscuous Receptors PXR and AhR, and Microbial Metabolite Interactions in the Intestine", TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, HAYWARTH, GB, vol. 41, no. 12, 20 octobre 2020 (2020-10-20), pages 900-908, XP086341456, ISSN: 0165-6147, DOI: 10.1016/J.TIPS.2020.09.013 [extrait le 2020-10-20] * le document en entier *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q A61P
A	Anonymous: "Atopic dermatitis", Wikipedia, 6 décembre 2022 (2022-12-06), pages 1-15, XP093060392, Extrait de l'Internet: URL:https://en.wikipedia.org/w/index.php?t itle=Atopic_dermatitis&oldid=1125844347 [extrait le 2023-07-03] * le document en entier *	1-9	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 juillet 2023		Matos de Brito, P	
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			