

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication : **3 148 523**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②① N° d'enregistrement national : **23 04597**
⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/702** (2023.01), A 61 K 9/70, A 61 P 17/02,
A 61 L 15/28

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

②② Date de dépôt : 09.05.23.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 15.11.24 Bulletin 24/46.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : **URGO RECHERCHE INNOVATION
ET DEVELOPPEMENT Société par Action Simplifiée à
Associé Unique — FR.**

⑦② Inventeur(s) : **BOHBOT Serge et LAZARO MARTI-
NEZ Jose Luis.**

⑦③ Titulaire(s) : **URGO RECHERCHE INNOVATION ET
DEVELOPPEMENT Société par Action Simplifiée à
Associé Unique.**

⑦④ Mandataire(s) : **Plasseraud IP.**

⑤④ **UTILISATION DE COMPOSES OLIGOSACCHARIDIQUES POUR PREVENIR LA RECURRENCE DES PLAIES
NEURO-ISCHEMIQUES DES PATIENTS DIABETIQUES.**

⑤⑦ L'invention concerne un oligosaccharide polysulfaté
synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses com-
plexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence
d'une plaie neuro-ischémique.
(pas de Figure)

FR 3 148 523 - A1



Description

Titre de l'invention : UTILISATION DE COMPOSES OLIGOSACCHARIDIQUES POUR PREVENIR LA RECURRENCE DES PLAIES NEURO-ISCHEMIQUES DES PATIENTS DIABETIQUES

[0001] La présente invention concerne un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour traiter une plaie neuro-ischémique, en particulier pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, telle que l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique.

Contexte de l'invention

[0002] La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel, les tissus mammifères étant capables de réparer des lésions localisées par des processus de réparation et de régénération qui leur sont propres.

[0003] 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.

[0004] 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 séquences chronologiques précises : la phase inflammatoire, la phase de granulation (ou phase proliférative) qui se poursuit par la phase d'épidermisation, puis la phase de maturation.

[0005] La première phase, la phase inflammatoire, débute dès la rupture des vaisseaux sanguins qui déclenche la formation d'un caillot (coagulation du sang) principalement composé de fibrine et de fibronectine, et qui va constituer une matrice provisoire. Cette matrice comble en partie la lésion et va permettre la migration au sein de la zone lésée des cellules inflammatoires recrutées pour assurer la détersion de la plaie. Les plaquettes présentes vont également libérer des facteurs (par exemple cytokine, facteurs de croissance) permettant le recrutement des cellules de la cicatrisation comme les cellules inflammatoires (les polynucléaires neutrophiles et les macrophages), les fibroblastes et les cellules endothéliales.

[0006] La seconde phase correspond au développement du tissu de granulation. On observe d'abord une colonisation de la plaie par une prolifération des fibroblastes. Puis, la migration des cellules endothéliales à partir des vaisseaux sains va permettre la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation), ou angiogenèse, du tissu lésé. Cette étape d'angiogenèse est fondamentale pour amorcer la cicatrisation.

Dans le tissu de granulation, les fibroblastes sont activés et vont se différencier en myofibroblastes présentant des propriétés contractiles importantes, générées par les microfilaments d'actine, permettant la contraction de la plaie.

[0007] La troisième phase du processus de réparation, la maturation, s'accompagne d'un remodelage du tissu de granulation. Une partie de la matrice extracellulaire est digérée par des protéases (essentiellement des métallo-protéases matricielles (MMP) et des élastases), et on observe une réorganisation progressive de la matrice extracellulaire. Progressivement, le collagène de type III, majoritaire dans le tissu de granulation, est remplacé par le collagène de type I, principal composant matriciel du derme. A la fin de la phase de maturation, les fibroblastes, myofibroblastes et cellules vasculaires voient leur prolifération et/ou leur activité réduites. Puis les cellules excédentaires meurent par apoptose. Parallèlement au remodelage de la matrice extracellulaire et à l'apoptose des cellules excédentaires, l'état inflammatoire diminue progressivement. Cette phase est la plus longue : au bout d'un an environ, la cicatrice se remodèle, elle n'est plus rouge, ni rigide, ne provoque plus de douleur et elle s'aplanie.

[0008] Néanmoins, certains types de plaies ne cicatrisent pas correctement, les 3 étapes clés du processus 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*, germes les plus fréquemment rencontrés lors d'une infection de la plaie ;
- l'existence d'une pathologie préexistante (comme le diabète, un déficit immunitaire, une insuffisance veineuse, etc...) ;
- l'environnement extérieur ; ou
- des facteurs génétiques prédisposant ou non à des troubles de la cicatrisation.

[0009] Parmi ces plaies, on retrouve les plaies chroniques telles que les ulcères veineux, les escarres ou les plaies caractéristiques des sujets diabétiques, localisées au niveau du pied. Les plaies chroniques se définissent par une absence de cicatrisation après un délai de 4 à 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.

[0010] Les plaies du patient diabétique sont caractérisées comme étant un type très particulier de plaies chroniques, présentant des spécificités propres.

[0011] Le diabète est une maladie toujours plus répandue. Selon de récentes estimations,

environ 537 millions de personnes dans le monde en souffrent, un chiffre qui devrait atteindre 643 millions d'individus d'ici 2030. Les patients diabétiques sont exposés à différentes complications liées à leur maladie. Parmi celles-ci figurent l'augmentation de l'incidence des accidents cardiovasculaires tels que les infarctus du myocarde, les AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux) et des complications microvasculaires telles que la rétinopathie (pouvant aboutir à la cécité-le diabète étant la première cause de cécité dans le monde) et la néphropathie (pouvant aboutir à une insuffisance rénale pouvant justifier une dialyse). L'une des complications les plus dramatiques du diabète est l'amputation. On estime qu'à travers le monde, une personne est amputée d'un membre inférieur du fait du diabète toutes les 30 secondes et que 85 % de ces amputations sont précédées d'un ulcère du pied (Fédération Internationale du Diabète, FID 2005) et est une première cause d'amputation dans le monde. Environ 19 à 34% des personnes atteintes de diabète développeront un ulcère du pied au cours de leur vie et 20% des patients diabétiques présentant un ulcère du pied auront une amputation. La mortalité à 5 ans après une amputation est de 50 à 70%, bien supérieure à certains cancers.

[0012] L'ulcère du pied diabétique (UPD ou DFU en anglais) est défini par « une plaie profonde localisée sous la cheville chez un patient diabétique, indépendamment de sa durée » (FID, 2005). En effet, la cause première de l'absence de cicatrisation de ces plaies diabétiques est liée à une biodisponibilité du glucose exacerbée. Celle-ci induit de nombreuses modifications physiologiques et métaboliques, telles qu'un épaissement de la peau, un stress oxydatif important pouvant conduire à une neuropathie et à une artériopathie. L'artériopathie et la neuropathie sont donc deux facteurs de risque majeurs distincts de retard de la cicatrisation des plaies chez les patients diabétiques, et plus particulièrement des plaies du pied diabétique.

[0013] Les ulcères du pied du diabétique sont classés en différentes catégories. On retrouve d'un côté les ulcères du pied diabétique du patient neuropathique et d'un autre côté les ulcères du pied diabétique des patients artériopathiques qui se distinguent nettement des ulcères du pied diabétique du patient neuropathique par la présence d'une atteinte ischémique c'est-à-dire artérielle (caractérisée notamment par la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe). Ainsi, le pied diabétique du patient neuropathique se caractérise généralement par un pied chaud, bien perfusé et un pouls pédieux palpable. De plus, le patient neuropathique présente une perte de sensibilité très nette, voire totale au niveau de sa lésion (et de son pied, voire de sa jambe). L'ulcération est souvent localisée sur la plante du pied, sous une callosité négligée soumise à une forte pression plantaire. A l'inverse, le pied diabétique du patient artériopathique est quant à lui froid avec un pouls pédieux qui n'est pas palpable. En général, il est douloureux, car la sensibilité du patient n'est ici peu ou pas altérée. Néanmoins, ce type de patient

présente une altération plus ou moins prononcée au niveau des vaisseaux de la plaie, allant d'une simple diminution de l'apport sanguin à une nécrose irréversible des différents tissus vasculaires pouvant conduire à une amputation au niveau de la zone altérée voire au-delà. Pour ce type de patient, les ulcères se situent en partie au niveau de la plante du pied, mais aussi fréquemment sur les orteils ou dans des zones situées derrière le talon. Les ulcères du pied diabétique neuro-ischémiques présentent quant à eux les mêmes caractéristiques que les plaies artériopathiques (mêmes localisations, le pied est froid avec un pouls pédieux qui n'est pas palpable), à la différence qu'ils ne sont généralement pas douloureux, car il s'associe à cette atteinte artérielle, une atteinte neurologique (d'où l'appellation « neuro-ischémiques »). Ces deux types d'ulcères (neuropathique et neuro-ischémiques/ischémiques) ont un pronostic cicatriciel différent. En effet, les patients atteints d'ulcères neuropathiques cicatrisent plus rapidement que les patients atteints d'ulcère ischémique ou neuro-ischémique, l'ischémie entravant significativement le processus de cicatrisation et augmentant les risques infectieux, comme il ressort par exemple de l'étude « Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification : neuropathic, ischemic and neuroischemic », Totsu RR et al., *J Diabetes Complications*, 2014 Jul-Aug ; 28(4) :528-35.

- [0014] On estime que les ulcères neuro-ischémiques du pied diabétique sont présents chez plus de 50 % des patients dans les pays à revenu élevé (Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25 et Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and management of foot problems in diabetes: a summary guidance for daily practice 2015 based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (suppl 1): 7–15).
- [0015] Ces ulcères neuro-ischémiques du pied diabétique constituent un défi pour la gestion des maladies du pied diabétique et sont associés à des conséquences plus graves, notamment, comme l'infection qui mène souvent à l'amputation voire au décès en cas d'infection systémique (Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol* 2011; **5**: 1591–95.) :
- une probabilité de cicatrisation plus faible
 - des délais de cicatrisation plus longs
 - une probabilité plus élevée de récurrence de l'ulcère
 - un risque accru d'amputations majeures
 - une mortalité potentiellement plus élevée.
- [0016] Malheureusement, même après la guérison d'un ulcère du pied, le développement

d'un nouvel ulcère (récidive) est un véritable problème de santé publique. Environ 40 % des patients présentent un nouvel ulcère (récidive) dans l'année qui suit la guérison de l'ulcère, près de 60 % dans les 3 ans et 65 % dans les 5 ans (Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.).

- [0017] Les taux de récidive au cours de la première année suivant la cicatrisation de l'ulcère sont nettement plus élevés, en particulier au cours des premières semaines suivant la cicatrisation de l'ulcère, car le néo-épithélium est fragile dans les semaines et mois qui suivent la cicatrisation de l'ulcère (Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3269).
- [0018] Un diabète déséquilibré, la polyneuropathie diabétique, la maladie artérielle périphérique, la présence de déformations au niveau du pied susceptibles de générer des plaies, les antécédents d'ulcération et les interventions chirurgicales antérieures sont bien reconnus comme des facteurs de risque significatifs pour le développement répété de l'ulcère du pied diabétique, avec des taux élevés de rupture sur les sites de plaies cicatrisées et sont largement décrits dans la littérature (Lázaro-Martínez, J.L.; Aragón-Sánchez, J.; Álvaro-Afonso, F.J.; García-Morales, E.; García-Álvarez, Y.; Molines-Barroso, R.J. The best way to reduce reulcerations: If you understand biomechanics of the diabetic foot, you can do it. *Int. J. Low Extrem. Wounds* 2014, 13, 294–319).
- [0019] Certains de ces facteurs de risque, tels que la structure du pied ou l'apport sanguin, peuvent être améliorés par des interventions chirurgicales quand celles-ci sont possibles, mais ces interventions ne résolvent pas les facteurs concomitants qui semblent être des prédicteurs importants pour le développement de nouveaux ulcères (Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, Fejfarova V, Skibova J, Schaper NC, et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int Wound J*. 2013;10(5):555-61).
- [0020] L'un de ces facteurs, l'altération de la microcirculation, a été démontré comme pouvant jouer un rôle significatif dans la pathogenèse de la dégradation des tissus et n'est généralement pas résolu après la cicatrisation (Chao, C.Y.L.; Cheing, G.L.Y. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2009, 25, 604–614.).
- [0021] Le traitement des plaies ischémiques a déjà été décrit, notamment le traitement du pied du diabétique. Par exemple, le brevet FR3066390 décrit l'utilisation de composés oligosaccharides pour traiter l'ulcère du pied du diabétique artériopathique. Edmonds et al. Décrivent également l'utilisation de sucrose octasulfate pour le traitement de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique (*Lancet Diabetes Endocrinol* 2017),

de même que Lazaro-Martinez et al. décrivent l'utilisation d'un pansement TLC-NOSF pour le traitement de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique (Journal of Wound Care, Volume 28, juin 2019). La demande FR3113583 décrit également l'utilisation de composés oligosaccharides pour augmenter l'oxygénation de la peau lors du traitement des plaies ischémiques.

- [0022] Les directives internationales recommandent également l'utilisation d'un pansement TLC-NOSF (Technology Lipido-Colloïd – Nano-OligoSaccharide Factor) pour le traitement de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique (Rayman G, *et al.*, Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36 Suppl 1:e3283, ou encore National Institute for Health and Care Excellence. UrgoStart for treating leg ulcers and diabetic foot ulcers. Avril 2023, <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg42>).
- [0023] Les composés oligosaccharidiques ont également déjà été décrits pour leur utilisation dans l'activation de l'angiogenèse, par exemple dans le brevet FR3043556.
- [0024] Les composés oligosaccharidiques ont aussi été décrits pour le traitement de l'ulcère du pied du diabétique neuropathique (Richard *et al.*, *Journal of Wound Care*, Vol 21, N°3, March 2012).
- [0025] Cependant, la récurrence des plaies neuro-ischémiques, notamment les ulcères de pied diabétique neuro-ischémiques, est l'un des problèmes majeurs non résolus, rendant nécessaire une nouvelle approche thérapeutique des patients en rémission. En effet, en prévenant la récurrence des ulcères de pied diabétique neuro-ischémiques, on évite les hospitalisations, les soins, les visites médicales et visites d'infirmières, mais également les amputations liées à l'apparition de ce type de plaies. On peut ainsi diminuer les coûts que représentent des tels soins et interventions, mais surtout, on améliore la qualité de vie du patient.
- [0026] De nouveaux traitements de ces plaies sont toujours souhaités, de même qu'une meilleure compréhension du phénomène de récurrence de ces plaies.

Exposé de l'invention

- [0027] La présente invention se base sur les résultats des inventeurs démontrant que -de façon inattendue- il est possible de diminuer de façon significative la récurrence des plaies neuro-ischémiques.
- [0028] L'invention concerne ainsi un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique.
- [0029] Selon un deuxième aspect, l'invention concerne aussi une composition pharmaceutique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités

oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique.

- [0030] Selon un troisième aspect, l'invention concerne enfin un pansement comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique.

Description détaillée de l'invention

- [0031] L'invention concerne l'utilisation d'un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, ou une composition pharmaceutique ou un pansement contenant ledit oligosaccharide.
- [0032] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied du diabétique neuro-ischémique.
- [0033] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique pendant au moins 12 mois, de préférence 12 mois après la cicatrisation de ladite plaie.
- [0034] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique pendant au moins 12 mois, de préférence 12 mois après la cicatrisation dudit ulcère.
- [0035] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique chez un patient présentant un diabète déséquilibré, une polyneuropathie diabétique, une maladie artérielle périphérique, présentant des déformations au niveau du pied, ayant des antécédents d'ulcération et/ou ayant eu une intervention chirurgicale antérieure au niveau du pied. Selon l'invention, l'expression « des déformations au niveau du pied » s'entend de toutes déformations susceptibles de générer des plaies, par exemple un hallux valgus, un hallux rigidus, un quintus varus l'arthrose ou bien de la maladie de Charco-Marie-Tooth.
- [0036] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique chez un patient présentant un diabète déséquilibré une polyneuropathie diabétique, une maladie artérielle périphérique, présentant des déformations au niveau du pied, ayant des an-

técédents d'ulcération ou ayant eu une intervention chirurgicale antérieure au niveau du pied.

[0037] Oligosaccharides polysulfatés synthétiques ayant 1 à 4 unités oses

[0038] Les oligosaccharides utilisés dans le cadre de la présente invention sont des oligomères synthétiques formés de 1 à 4 unités d'oses, de préférence de 1 à 3 unités d'oses, et plus préférentiellement de 1 ou 2 unités d'oses, généralement liées entre elles par liaison glycosidique alpha ou bêta. En d'autres termes, il s'agit de mono, di, tri ou tétrasaccharides, et de préférence de mono ou disaccharides.

[0039] Il n'y a pas de limitation particulière concernant la nature des unités oses de ces polysaccharides. De préférence, il s'agira de pentoses ou d'hexoses. A titre d'exemple de monosaccharide, on peut citer le glucose, le galactose ou le mannose. A titre d'exemple de disaccharide, on peut citer le maltose, le lactose, le sucrose ou le tréhalose. A titre d'exemple de trisaccharide, on peut citer le mélézitose. A titre d'exemple de tétrasaccharide, on peut citer le stachyose.

[0040] Selon un mode de réalisation, l'oligosaccharide pour son utilisation selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend 1 à 3 unités oses, plus particulièrement 1 ou 2 unités oses choisies de préférence parmi les pentoses et les hexoses, ainsi que les sels et complexes de ces composés

[0041] De préférence, l'oligosaccharide est un disaccharide, et de préférence encore le sucrose.

[0042] On entend par « oligosaccharide polysulfaté » au sens de la présente invention un oligosaccharide dont au moins deux, et de préférence tous les groupes hydroxyles de chaque ose ont été substitués par un groupe sulfate.

[0043] De préférence, l'oligosaccharide polysulfaté utilisé dans le cadre de la présente invention est le sucrose octasulfate.

[0044] Les oligosaccharides polysulfatés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent se présenter sous forme de sels ou complexes.

[0045] A titre d'exemple de sels, on peut citer les sels de métal alcalin tels que les sels de sodium, de calcium ou de potassium ; les sels d'argent ; ou encore les sels d'acide aminé.

[0046] A titre d'exemple de complexes, on peut citer les complexes d'hydroxyaluminium.

[0047] Dans le cadre de la présente invention, des composés particulièrement préférés sont les suivants :

- le sel de potassium du sucrose octasulfate ;
- le sel d'argent du sucrose octasulfate ; et
- le complexe hydroxyaluminium du sucrose octasulfate, appelé communément sucralfate.

[0048] En particulier, dans le cadre de la présente invention, les oligosaccharides poly-

sulfatés utilisés sont de préférence les sels de potassium plutôt que les sels d'aluminium du sucrose octasulfate.

[0049] Les oligosaccharides polysulfatés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent se présenter sous forme de poudre micronisée ou sous forme solubilisée.

[0050] Un exemple d'oligosaccharide polysulfaté utilisé dans le cadre de la présente invention est le sel de potassium du sucrose octasulfate (connu sous l'abréviation KSOS), commercialisé dans le produit Urgotul® Start par les Laboratoires URGO.

[0051] Selon un mode de réalisation préféré, l'invention concerne le sel de potassium de sucrose octasulfate (KSOS) pour son utilisation pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.

[0052] Selon un mode de réalisation, l'oligosaccharide pour son utilisation selon l'invention est caractérisé en ce que sa concentration est supérieure ou égale à 70 mg/mL, de préférence 100 mg/mL, et plus préférentiellement comprise entre 100 et 1000 mg/mL.

[0053] Dans le cadre de la présente invention, les oligosaccharides polysulfatés utilisés peuvent être associés à un tampon phosphate salin (PBS).

[0054] Composition

[0055] L'invention concerne aussi une composition pharmaceutique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique.

[0056] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.

[0057] Selon un mode de réalisation particulier, ladite composition pharmaceutique comprend un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, à une concentration supérieure ou égale à 70 mg/mL, de préférence 100 mg/mL, et plus préférentiellement comprise entre 100 et 1000 mg/mL, notamment pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.

[0058] L'oligosaccharide polysulfaté synthétique utilisé dans la composition pharmaceutique selon l'invention est de préférence le sucrose octasulfate, plus particulièrement le sel de potassium de sucrose octasulfate.

[0059] Substance active additionnelle

[0060] D'une façon générale, les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention pourront être utilisés seuls ou en mélange de deux ou plus d'entre eux, ou encore en combinaison avec une (ou plusieurs) autre(s) substance(s) active(s), par exemple dans des compositions telles que mentionnées ci-dessus.

[0061] De manière générale, les actifs sont choisis parmi les antibactériens, les antiseptiques, les anti-douleurs, les anti-inflammatoires, les actifs favorisant la cica-

trisation, les agents dépigmentants, les antiprurigineux, les filtres UV, les agents apaisants, les agents hydratants, les agents anti-oxydants, et leurs mélanges.

[0062] De manière générale, les actifs sont choisis parmi :

- les anti-bactériens tels que le Polymyxine B, les pénicillines (Amoxycilline), l'acide clavulanique, les tétracyclines, la Minocycline, la chlorotétracycline, les amino-glycosides, l'Amikacine, la Gentamicine, la Néomycine, l'argent et ses sels (Sulfadiazine argentique), 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 papaïne, les silicones, les huiles essentielles de thym, de niaouli, de romarin et de sauge, l'acide hyaluronique, l'Allantoïne, -Hema'tête (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 Talapetrakra (beyer), Stoechiol(codif), macarose (Sensient), Dermaveil (Ichimaru Pharcos), Phycosaccaride AI (Codif) ;

- 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'undécylénolyl phénylalanine (Sepiwhite® - Seppic),

les antiprurigineux : hydrocotisone, enoxolone, diphenhydramine, 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.

[0063] Selon un mode préféré de réalisation, les composés oligosaccharides selon l'invention peuvent être utilisés en combinaison avec un agent anti-oxydant.

[0064] Galénique

[0065] Les oligosaccharides polysulfatés synthétiques utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent être administrés par voie topique, et notamment mis en œuvre au sein d'une formulation galénique, sous la forme d'une composition, comme par exemple un gel, une solution, une émulsion, une crème, des granules, des capsules (de tailles variables allant du nano ou micromètre au millimètre), qui permettra leur application directement au niveau de la plaie. Alternativement, les composés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent être mis en œuvre au sein d'une solution pour injection sous-cutanée.

[0066] S'ils sont employés en mélange de deux ou plusieurs d'entre eux ou encore 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.

[0067] Bien entendu, la quantité d'oligosaccharides polysulfatés synthétiques 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.

[0068] Pansement

[0069] De manière préférentielle, les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques utilisés dans le cadre de la présente invention, ou une formulation galénique les contenant, seront intégrés à un pansement.

[0070] Par pansement, on entend désigner, au sens de la présente demande, tous types de pansements utilisés pour la prévention de la récurrence des plaies et/ou le traitement des plaies.

[0071] L'invention concerne ainsi un pansement comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate, pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique.

[0072] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne un pansement comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.

[0073] Le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention, et notamment le sel de potassium de sucrose octasulfate ou une formulation galénique le contenant,

pourra être incorporé dans un élément quelconque de la structure d'un pansement sous réserve que ce composé puisse entrer directement ou indirectement en contact avec la surface de la plaie.

- [0074] De préférence et afin de favoriser une action rapide, ce composé (ou une formulation galénique le contenant) peut être incorporé 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.
- [0075] 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.
- [0076] Avantageusement, le sel de potassium du sucrose octasulfate (ou une formulation galénique le contenant) pourra ainsi être déposé, 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 le contenant ;
 - soit sous forme solide, par exemple par tamisage d'une poudre le contenant.
- [0077] 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.
- [0078] Typiquement, un pansement comprend au moins une couche ou matrice, adhésive ou non.
- [0079] De façon alternative, la couche ou surface venant en contact avec la plaie pourra être constituée par exemple d'une trame textile, de préférence en polyester telle que décrite dans la demande de brevet WO 01/70285 ou dans la demande de brevet WO2013/093298 sur laquelle sera enrobée, ou enduite, une matrice élastomérique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate, telle que décrite dans la demande de brevet WO2008/149035 ou dans la demande WO2014/009488.
- [0080] Les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention, ou une formulation galénique les contenant, peuvent être incorporés dans un élément quelconque de la structure d'un pansement, par exemple dans la matrice.
- [0081] L'invention a ainsi pour objet un pansement comprenant une trame textile enduite d'une matrice élastomérique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique.

- [0082] Selon un mode de réalisation préféré, l'invention concerne ainsi un pansement comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, ledit pansement comprenant une trame textile enduite d'une matrice élastomérique, et ladite matrice comprenant ledit oligosaccharide polysulfaté synthétique.
- [0083] De façon générale, on pourra jouer sur la galénique ou la structure du pansement pour obtenir un profil de relargage du sel de potassium de sucrose octasulfate spécifique, rapide ou retardé, selon les besoins.
- [0084] Bien entendu, la quantité de sel de potassium de sucrose octasulfate 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.
- [0085] Selon une variante de l'invention, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention peut être incorporé dans un pansement absorbant à base de fibres gélifiantes, comme par exemple le produit AQUACEL® commercialisé par la société CONVATEC.
- [0086] 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.
- [0087] 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.
- [0088] 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.
- [0089] 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.
- [0090] Selon un mode préféré de réalisation, les composés oligosaccharides polysulfatés

synthétiques utilisés dans le cadre de la présente invention, ou une formulation galénique les contenant, seront intégrés à un pansement comprenant un adhésif hydro-colloïde, ledit oligosaccharide polysulfaté étant incorporé dans ledit adhésif de préférence en une quantité comprise entre 1 et 15% en poids, de préférence encore entre 5 et 10% en poids, par rapport au poids de l'adhésif.

[0091] La formulation de tels adhésifs hydrocolloïdes est bien connue de l'homme de l'art et décrite par exemple dans les demandes de brevet FR2783412, FR2392076 et FR2495473.

[0092] 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.

[0093] Selon une variante de réalisation préférée de la présente invention, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est incorporé dans un tel adhésif à une concentration compatible avec sa solubilité et sa résistance à la chaleur.

[0094] Sur la base de ces critères, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est utilisé de préférence en une quantité comprise entre 1 et 15% en poids, et de préférence encore entre 5 et 10% en poids, par rapport au poids total de l'adhésif.

[0095] 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 URGOTUL ABSORB®.

[0096] Selon un mode préféré de réalisation, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est incorporé 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.

[0097] Selon un autre mode préféré de réalisation, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est incorporé 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.

[0098] 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 ther-

mofusible à base de polymères TPU/polycaprolactone.

- [0099] Cette technique est couramment employée pour le liage entre eux de non tissés destinés au marché médical.
- [0100] 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.
- [0101] 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.
- [0102] 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.
- [0103] 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.
- [0104] Additifs
- [0105] Outre les agents actifs, les composés oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention pourront être utilisés 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.
- [0106] Application thérapeutique
- [0107] Le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est utilisé pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique.
- [0108] Selon un mode de réalisation préféré, le composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention est utilisé pour prévenir la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.
- [0109] L'invention concerne également une méthode pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique, comprenant l'application d'un composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention, tel que défini ci-dessus, sur la peau d'un patient.
- [0110] L'invention concerne également l'utilisation d'un composé oligosaccharide polysulfaté synthétique selon l'invention, tel que défini ci-dessus, pour la préparation d'un médicament pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.
- [0111] Selon l'invention, on entend par « récurrence de l'ulcère du pied diabétique » tout nouvel épisode d'ulcère, indépendamment du lieu et du temps écoulé depuis l'ulcère du pied précédent.

[0112] Selon l'invention, on entend par « plaie(s) neuro-ischémique(s) », la ou les plaies résultant d'une diminution de l'apport sanguin artériel et d'une atteinte neurologique périphérique. Les plaies neuro-ischémiques sont classées en 3 catégories : les plaies présentant une ischémie faible (grade 1), les plaies présentant une ischémie modérée (grade 2), et enfin les plaies présentant une ischémie critique (grade 3). La distinction entre ces différents grades est établie par la classification ci-après, décrite dans la publication «The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) », Joseph L.Mills Sr.MD, Michael S.Conte MD *et al.* , Journal of Vascular Surgery.

[0113] [Tableaux1]

Grade	IPSC (Indice de Pression Systolique à la Cheville)	TcPO2
0	>0,80	> 60 mm Hg
1	0,6 - 0,79	40 - 59 mm Hg
2	0,4 - 0,59	30 - 39 mm Hg
3	< 0,39	< 30 mm Hg

[0114] **Tableau 1.** Différentes classifications des plaies ischémiques

[0115] Selon un mode de réalisation préféré, la présente invention vise les plaies neuro-ischémiques de grade 1, 2 ou 3. La présente invention consiste ici en une prévention de la récurrence de ces plaies souvent récidivantes après leur cicatrisation, en particulier chez un patient à haut risque de récurrence, tel que le patient présentant un diabète déséquilibré, une polyneuropathie diabétique, une maladie artérielle périphérique, présentant des déformations au niveau du pied, ayant des antécédents d'ulcération ou ayant eu une intervention chirurgicale antérieure au niveau du pied.

[0116] L'activité des oligosaccharides polysulfatés synthétiques selon l'invention a été mise en évidence dans les exemples non limitatifs suivants.

Exemples

[0117] **Exemple 1** : Prévention de la récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique

[0118] Le but de cette étude a été d'évaluer l'effet préventif de l'utilisation d'un pansement à base de sucrose octasulfate dans la récurrence des ulcères de pied du diabétique neuro-ischémiques. 50 patients traités et cicatrisés après un traitement avec un pansement comprenant du sucrose octasulfate (groupe « traitement ») ont été suivis pendant un an (après cicatrisation de l'ulcère) afin d'évaluer le niveau de récurrence. Ce groupe « traitement » a été comparé à celui d'une étude rétrospective de 42 patients (« groupe

« contrôle ») qui ont été suivis pendant un an après cicatrisation de l'ulcère par un pansement neutre (ne contenant pas de sucrose octasulfate), exactement de la même façon que les patients du groupe « traitement », avec le même protocole et pendant la même période. Il s'agit donc d'une étude comparative comprenant un bras prospectif de 50 patients à un bras rétrospectif de 42 patients. Les 92 patients de cette étude ont été traités et suivis de la même façon, dans le même service, avec le même protocole de soin, pendant la même période calendaire, la seule différence étant qu'un groupe avait cicatrisé après traitement avec des pansements comprenant du sucrose octasulfate, tandis que le second groupe avait cicatrisé après traitement avec des pansements ne comprenant pas de sucrose octasulfate, tels que par exemple des pansements neutres de type interface, hydrocellulaire ou alginate. A titre d'exemple, on peut citer les pansements Mepitel, Exufiber ou Mepilex commercialisés par Molnlycke, les pansements Allevyn commercialisés par Smith & Nephew ou encore les pansements Aquacel commercialisés par Convatec.

[0119] Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous.

[0120] [Tableaux2]

Caractéristiques	Groupe Traitement (N=50)	Groupe Contrôle (N=42)	P value
Homme, n (%)	45 (90%)	36 (85,7%)	0,528
Femme, n (%)	5 (10%)	6 (14,3%)	
Age moyen $\pm$ SD (années)	62.60 $\pm$ 8.94	66.71 $\pm$	0.897
Diabète de type 1, n (%)	4 (8%)	4 (9.5%)	0.796
Diabète de type 2, n (%)	46 (92%)	38 (90.5%)	
Durée du diabète (année), moyenne $\pm$ SD	20.04 $\pm$ 11.43	17.21 $\pm$ 11.03	0.708
Hémoglobine glyquée (%), moyenne $\pm$ SD	7.81 $\pm$ 1.47	5.27 $\pm$ 3.09	<0.001
Facteurs de risque			
Hypertension, n (%)	39 (78%)	33 (78.6%)	0.947
Hypercholestérolémie, n (%)	28 (56%)	33 (78.6%)	0.023
Rétinopathie, n (%)	18 (36%)	13 (31%)	0.610
Néphropathie, n (%)	9 (18%)	10 (23.8%)	0.493
Cardiopathie, n (%)	22 (44%)	21 (50%)	0.566
Amputation précédente, n (%)	40 (80%)	17 (40.5%)	<0.001
Evaluation vasculaire			
Antécédents de revascu- larisation, n (%)	16 (32%)	3 (7.1%)	0.003
Présence d'un pouls pédieux dorsal, n (%)	19 (38%)	11 (26.2%)	0.229
Présence d'un pouls tibial postérieur, n (%)	13 (26%)	14 (33.3%)	0.442
Indice de pression	1.08 $\pm$ 0.36	0.90 $\pm$ 0.32	0.534

brachiale de la cheville, moyenne $\pm$ SD			
Indice de pression brachiale de l'orteil, moyenne $\pm$ SD	0.69 $\pm$ 0.28	0.61 $\pm$ 0.25	0.382
TcpO2 à J0 (mmm Hg) $\pm$ SD	33.04 $\pm$ 12.27	36.00 $\pm$ 20.49	0.138
Traitement antipla- quettaire systémique	35 (70%)	32 (76.19%)	0.341

[0121] Tableau 2. Caractéristiques des patients

[0122] 1. Matériel & Méthodes

[0123] *Patients*

[0124] L'étude a été menée sur 92 patients. Les critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient les suivants :

- patients âgés de plus de 18 ans diagnostiqués avec un diabète de type 1 ou 2, présentant un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique non infecté de grade IC ou IIC, tel que défini par le système de classification des plaies diabétiques de l'Université du Texas (Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998;21(5):855-9). Ces patients étaient candidats pour commencer un traitement avec un pansement à base de sucrose octasulfate de potassium pour le groupe « traitement » ou pour commencer un traitement avec un autre type de pansement ne contenant pas sucrose octasulfate de potassium (excluant toute thérapie susceptible d'avoir une influence sur l'oxygénation de la plaie) pour le groupe « contrôle ».

[0125] Les patients souffrant d'ischémie d'un membre critique, de maladie rénale ou de dialyse en phase terminale, de présence d'un œdème dû à une maladie vasculaire, rénale ou cardiaque, les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) pouvant altérer la saturation en oxygène au niveau systémique, les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral au cours des trois derniers mois, ayant un pied de Charcot aigu et ceux ayant subi une revascularisation chirurgicale au cours des trois mois précédant leur entrée dans l'étude, ont été exclus.

[0126] *Évaluation des patients*

[0127] La neuropathie a été confirmée pour tous les patients à l'aide d'un Test au mono-filament Semmes-Weinstein de 10 g et/ou d'un biothésiomètre (Me.Te.Da. s.r.l., Via Silvio Pellico, 4, 63074 San Benedetto del Tronto, Italie) (Armstrong DG, Lavery LA,

Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9, ou Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3266).

- [0128] Les valeurs de TcPO₂ ont été mesurées à l'aide de l'appareil de mesure TCM400 (Radiometer, Copenhague, Danemark), en plaçant l'électrode sur l'angiosome de l'artère tibiale postérieure ou de *dorsalis pedis* en fonction de la localisation de l'ulcère (Izzo V, *et al.*, Rearfoot Transcutaneous Oximetry is a Useful Tool to Highlight Ischemia of the Heel. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(1):120-4). Les patients ont été placés en position couchée pendant les 10 minutes d'examen et on leur a demandé de ne pas bouger ni parler. Après calibrage, l'électrode a été placée au niveau de l'artère dorsale pédieuse dans tous les ulcères de pied de diabétique situés au niveau des orteils ou de l'avant-pied et au niveau de l'artère tibiale postérieure chez les patients qui avaient des ulcères de pied de diabétique au milieu ou à l'arrière-pied. Les valeurs de TcPO₂ ont été évaluées au jour 0, puis, uniquement chez les patients présentant un nouvel ulcère sur une base mensuelle et le jour de la fermeture/cicatrisation de la plaie.
- [0129] *Évaluation de la plaie*
- [0130] La cicatrisation des plaies a été évaluée sur la base des améliorations du système de notation de Wollina (Wollina U, *et al.*, Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(4):214-24), et de la surface de la zone de la plaie au jour 0 et tous les mois jusqu'à cicatrisation. La cicatrisation a été définie comme une épithélialisation complète sans aucun drainage, confirmée au moins 10 jours après que la fermeture de la plaie ait été notée pour la première fois (Edmonds M, *et al.*, Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):186-96)).
- [0131] Tous les patients ont reçu des soins standards consistant à débrider l'ulcère et à le décharger correctement en suivant les recommandations des directives de l'IWGDF (Bus SA, *et al.*, Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3274.). Les ulcères de pied de diabétique du groupe « traitement » étaient traités par un pansement comprenant du sucrose octasulfate (UrgoStart Contact, 10 × 10 cm, Laboratoires Urgo Medical, Chenôve, France). Il s'agit d'un pansement non adhérent, non occlusif, avec une couche de contact souple composée d'une maille de polyester imprégnée d'une matrice lipido-colloïde contenant du sel de potassium de sucrose octasulfate (NOSF : facteur nano-

oligosaccharide). Les ulcères de pied de diabétique du groupe « contrôle » étaient traités avec un pansement traditionnellement utilisé dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique, autre qu'un pansement comprenant du sucrose octasulfate. Un prestataire de soins de santé senior a suivi tous les patients pour leurs soins dans le service en appliquant le pansement deux fois par semaine jusqu'à la cicatrisation de la plaie et/ou jusqu'à la fin de l'étude. En outre, le même clinicien a effectué le suivi sur une base mensuelle pour enregistrer les variables de l'étude.

[0132] *Analyse statistique*

[0133] L'hypothèse de normalité de toutes les variables continues a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables distribuées normalement (test de Shapiro-Wilk avec $p > 0,05$) ont été rapportées comme moyenne et écart-type.

[0134] Le test t de Student pour les échantillons appariés a été utilisé pour explorer les différences dans les valeurs de TcPO₂, le score de Wollina et la surface de la plaie au sein du traitement avec le pansement à l'octasulfate en raison de la distribution normale des variables.

[0135] Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant la version 25.0 des statistiques SPSS pour Mac OS (SPSS, Chicago, IL, USA). Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives, avec des intervalles de confiance de 95%.

[0136] 2. Résultats

[0137] Au total, 92 patients ont été inclus dans cette étude pilote et suivis pendant un an. Les résultats sur la récurrence des ulcères sont présentés dans le Tableau 3.

[0138] [Tableaux3]

Résultats	Groupe Traitement (N=50)	Groupe Contrôle (N=42)	P value
Réulcération	14 (28%)	23 (54.8%)	0.021

[0139] Tableau 3. Récurrence des ulcères des 92 patients de l'étude

[0140] Dans le groupe « traitement », le taux de récurrence de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique à un an, avec des patients revus tous les mois, est de 28% alors qu'il est de 54% chez les patients similaires du groupe « contrôle », suivis avec le même protocole mais ayant cicatrisé avec des pansements autres que des pansements contenant du sucrose octasulfate.

[0141] Ces résultats montrent donc qu'un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, plus particulièrement le sucrose octasulfate, réduit de façon très significative la récurrence des plaies neuro-ischémiques.

Revendications

- [Revendication 1] Oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique.
- [Revendication 2] Oligosaccharide pour son utilisation selon la revendication 1 dans laquelle ladite plaie neuro-ischémique est un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.
- [Revendication 3] Oligosaccharide pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, chez un patient présentant un diabète déséquilibré, une polyneuropathie diabétique, une maladie artérielle périphérique, présentant des déformations au niveau du pied, ayant des antécédents d'ulcération et/ou ayant eu une intervention chirurgicale antérieure au niveau du pied.
- [Revendication 4] Oligosaccharide pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que sa concentration est supérieure ou égale à 70 mg/mL, de préférence 100 mg/mL, et plus préférentiellement comprise entre 100 et 1000 mg/mL.
- [Revendication 5] Oligosaccharide pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend 1 à 3 unités oses, plus particulièrement 1 ou 2 unités oses choisies de préférence parmi les pentoses et les hexoses, ainsi que les sels et complexes de ces composés
- [Revendication 6] Oligosaccharide pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
 - le sel de potassium du sucrose octasulfate ;
 - le sel d'argent du sucrose octasulfate ; et
 - le complexe hydroxyaluminium du sucrose octasulfate,
 de préférence le sel de potassium de sucrose octasulfate.
- [Revendication 7] Oligosaccharide pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre sous la forme d'une composition telle qu'un gel, une solution, une émulsion, une crème, des granules ou des capsules permettant une application directement au niveau de la plaie.
- [Revendication 8] Composition pharmaceutique comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, pour son utilisation pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.

- [Revendication 9] Pansement comprenant un oligosaccharide polysulfaté synthétique ayant 1 à 4 unités oses, ses sels, ou ses complexes, en particulier un sel de potassium de sucrose octasulfate pour prévenir la récurrence d'une plaie neuro-ischémique, de préférence l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.
- [Revendication 10] Pansement selon la revendication 9, comprenant une trame textile enduite d'une matrice élastomérique, ladite matrice comprenant ledit oligosaccharide polysulfaté synthétique.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 919184
FR 2304597

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	MELONI MARCO ET AL: "Effectiveness of Sucrose Octasulfate Dressing in the Treatment of Neuro-Ischaemic Diabetic Foot Heel Ulcers: A Retrospective Single arm Study", INTERNATIONAL JOURNAL OF LOWER EXTREMITY WOUNDS, 15 mars 2022 (2022-03-15), XP093099727, US ISSN: 1534-7346, DOI: 10.1177/15347346221087499 Extrait de l'Internet: URL:http://journals.sagepub.com/doi/full-x ml/10.1177/15347346221087499> * page 3, colonne de droite, alinéa 2 * * page 4; tableau 3 * -----	1-10	A61K 31/702 A61K 9/70 A61L 15/28 A61P 17/02
X	EDMONDS M LAZARO-MARTINEZ J L ALFAYATE-GARCIA J M MARTINI J PETIT J-M RAYMAN G LOBMANN R UCCIOLI L SAUVADET A ET AL: "Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial", THE LANCET / DIABETES & ENDOCRINOLOGY, ELSEVIER, UK, vol. 6, no. 3, 1 mars 2018 (2018-03-01), pages 186-196, XP009503853, ISSN: 2213-8587, DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30438-2 [extrait le 2017-12-20] * le document en entier * -----	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P A61L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 novembre 2023		Young, Astrid	
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			