

⑤④ utilisation d'un extrait polaire de Skeletonema dans une thérapie photodynamique.

②② **Date de dépôt** : 30.05.23.

③③ **Priorité** :

⑥⑥ **Références à d'autres documents nationaux apparentés** : Division demandée le 30/05/23 bénéficiant de la date de dépôt du 14/04/20 de la demande initiale n° 2003712.

○ **Demande(s) d'extension** :

⑦① **Demandeur(s)** : INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE POUR L'EXPLOITATION DE LA MER Etablissement public local à caractère industriel ou commercial—FR, CHU NANTES Etablissement public établissement hospitalier FR, Centre National de la Recherche Scientifique Etablissement public national à caractère administratif FR, Université de Limoges Etablissement public national scientifique, culturel et professionnel FR et Université de la Rochelle Etablissement public national scientifique, culturel et professionnel — FR.

⑦② **Inventeur(s)** : BERARD Jean-Baptiste, LEFOULON Louise, PICOT Laurent, OUK Tan-Sothea, SAAD Naïma, LANDOLT Cornelia, GRENIER Karine et SOL Vincent.

④③ **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 01.12.23 Bulletin 23/48.

④⑤ **Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention** : 27.09.24 Bulletin 24/39.

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de recherche** :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦③ **Titulaire(s)** : INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE POUR L'EXPLOITATION DE LA MER (EPIC), CHU NANTES Etablissement public établissement hospitalier, Centre National de la Recherche Scientifique (EPA), Université de Limoges (EPSCP), Université de la Rochelle (EPSCP).

⑦④ **Mandataire(s)** : ICOSA.



Description

Titre de l'invention : utilisation d'un extrait polaire de *Skeletonema* dans une thérapie photodynamique

Domaine de l'invention

- [0001] La présente invention concerne une composition destinée à être utilisée en thérapie photodynamique (PDT) notamment pour traiter des troubles de la peau comme l'acné.

Etat de l'art

- [0002] L'acné est associée une hypersécrétion de sébum par les glandes sébacées qui entraîne l'obturation des pores de la peau. Les lésions occasionnées peuvent alors se compliquer d'une inflammation, résultant d'une prolifération bactérienne dans le sébum associé à *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ou *Acarus folliculorum*.
- [0003] Pendant la puberté, l'acné débute lorsque les glandes sébacées subissent une maturation du fait de leur stimulation hormonale par les androgènes. Chez l'adulte, l'acné est consécutive d'une stimulation des glandes sébacées avec parallèlement une mauvaise sécrétion du sébum du fait de maquillage ou d'une augmentation de synthèse de l'hormone corticosurrénale du fait d'un stress.
- [0004] Le concept de base d'une thérapie photodynamique (PhotoDynamic Therapy ; PDT) consiste en l'exposition à la lumière d'un photosensibilisateur qui résulte en la production d'oxygène singulet et d'autres espèces réactives de l'oxygène (R.O.S) qui entraînent la mort des organismes à proximité (des bactéries causes de l'inflammation pour ce qui est de l'acné).
- [0005] Dans le cadre de cette PDT associée à l'acné, le photosensibilisateur est appliqué par voie topique sur la surface de la peau. Il est ensuite absorbé au niveau de la glande sébacée. On opère alors une illumination de la zone à traiter au moyen d'un laser ou d'une lumière pulsée, laquelle illumination permet l'activation du photosensibilisateur et la genèse de l'oxygène singulet et de R.O.S. La présence d'oxygène singulet, qui constitue une espèce chimique hyper-réactive, entraîne la mort des bactéries proliférant dans les pores de la peau et une desquamation localisée de la peau permettant de libérer les pores obstrués.
- [0006] Pour être efficace, le photosensibilisateur, lorsqu'il n'est pas activé en l'absence de photostimulation, doit être stable in vivo et présenter une forte photoréactivité après illumination.
- [0007] Maintenant, il importe que le photosensibilisateur préserve, autant que possible, les cellules de la peau et n'augmente pas l'inflammation consécutive de l'acné.

Sommaire de l'invention :

- [0008] Les inventeurs ont maintenant mis en évidence qu'un extrait polaire de *Skeletonema marinoï* présentait simultanément les caractéristiques d'un photosensibilisateur, d'un anti-inflammatoire et d'un inhibiteur de la lipogenèse.
- [0009] Les algues ont besoin de la lumière pour se développer et se reproduire. Pour faire leur photosynthèse, elles absorbent la lumière grâce aux pigments présents dans leurs chloroplastes. Elles produisent ainsi du dioxygène et transforme ainsi l'énergie lumineuse pour fabriquer leur matière.
- [0010] De toute évidence, les composés de *Skeletonema marinoï* intervenant dans la photosynthèse présentent des propriétés particulièrement intéressantes, notamment pour le traitement de l'acné.
- [0011] En conséquence, un premier objet porte sur une composition pour un traitement photodynamique (PDT) comprenant au moins un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* ou un photosensibilisateur dérivé de celui-ci.
- [0012] De préférence, cette composition est une composition dermatologique.
- [0013] Avantageusement, cette composition peut aussi viser à prévenir et/ou traiter l'acné chez un sujet par l'application topique de la composition sur une surface de peau du sujet en combinaison avec une exposition lumineuse de cette surface de peau de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur.
- [0014] Plus largement, cette composition peut viser à prévenir et/ou à traiter une infection bactérienne chez un sujet par l'application topique de la composition sur une surface d'épithélium du sujet en combinaison avec une exposition lumineuse de cette surface d'épithélium de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur.
- [0015] Un deuxième objet porte sur une méthode de traitement photodynamique qui comprend les étapes de :
- [0016] 1) application topique sur une surface d'épithélium d'un sujet d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition telle que décrite précédemment ; et
- [0017] 2) exposition lumineuse de cette surface d'épithélium de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur.
- [0018] Avantageusement, le traitement photodynamique vise à prévenir et/ou à traiter l'acné chez un sujet.
- [0019] Avantageusement encore, le traitement photodynamique vise à prévenir et/ou à traiter une infection bactérienne chez un sujet.
- [0020] Un troisième objet de l'invention porte sur un procédé de traitement cosmétique en vue d'éliminer les imperfections de la peau comme les comédons et/ou les points noirs comprenant les étapes de :
- [0021] 1) application topique sur une surface d'épithélium d'un sujet d'une quantité efficace d'une composition telle que décrite précédemment ; et
- [0022] 2) exposition lumineuse de cette surface d'épithélium de sorte à permettre

l'activation du photosensibilisateur.

[0023] Un quatrième objet de l'invention porte sur un kit destiné à un traitement photo-dynamique, lequel comprend :

[0024] 1) une composition telle que décrite précédemment ; et

[0025] 2) une source lumineuse.

[0026] Un cinquième objet de l'invention porte sur un procédé de décontamination d'une surface, lequel procédé comprend au moins les étapes de :

[0027] 1) application d'une quantité efficace d'au moins un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* ou d'un photosensibilisateur dérivé de celui-ci; et

[0028] 2) exposition lumineuse de cette surface de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur.

[0029] Avantageusement, ce procédé est utilisé en hygiène hospitalière. Dans ce cadre, la surface à décontaminer est une surface de dispositifs médicaux, de prothèses ou d'implants.

[0030] Avantageusement encore, ce procédé est utilisé en agroalimentaire et la surface à décontaminer est une surface alimentaire (viande, poisson, etc.), une surface métallique (machine, plan de travail, etc...), un sol ou encore un mur.

[0031] Un sixième objet de l'invention porte sur un procédé de photo-coagulation d'une plaie d'un sujet, lequel procédé comprend au moins les étapes de :

[0032] 1) application d'une quantité efficace d'au moins un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* ou d'un photosensibilisateur dérivé de celui-ci sur la surface d'une plaie du sujet; et

[0033] 2) exposition lumineuse de cette surface de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur.

Description détaillée de l'invention

[0034] Les algues du genre *Skeletonema* sont des algues unicellulaires qui sont également des diatomées (*Bacillariophyta*).

[0035] A titre d'exemple de telles algues, on peut citer notamment *Skeletonema ardens*, *Skeletonema barbadense*, *Skeletonema costatum*, *Skeletonema cylindraceum*, *Skeletonema denticulatum*, *Skeletonema dohrnii*, *Skeletonema grethae*, *Skeletonema grevillei*, *Skeletonema japonicum*, *Skeletonema marinoi*, *Skeletonema mediterraneum*, *Skeletonema menzelii*, *Skeletonema mirabile*, *Skeletonema potamos*, *Skeletonema probable*, *Skeletonema pseudocostatum*, *Skeletonema simbirskianum*, *Skeletonema subsalum*, *Skeletonema tropicum*, *Skeletonema utriculosa* et *Skeletonema ventricosum*.

[0036] De préférence, l'algue du genre *Skeletonema* est choisie dans le groupe comprenant *Skeletonema costatum*, *Skeletonema grethae*, *Skeletonema marinoi*, *Skeletonema menzelii* et *Skeletonema subsalum*.

- [0037] De manière particulièrement préférée, l'algue du genre *Skeletonema* correspond à *Skeletonema marinoi* qui est une espèce relativement commune en Atlantique (elle est souvent l'espèce majeure des eaux côtières en Atlantique). Les cellules de cette espèce restent accrochées entre elles après les divisions cellulaires. Aussi, les algues de cette espèce se présentent sous la forme de chaînes de 3 à 15 cellules.
- [0038] Par « extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* », on fait référence à une composition obtenue par une extraction réalisée sur une algue du genre *Skeletonema* par un solvant polaire.
- [0039] Par « solvant polaire », on entend un solvant constitué de molécules présentant un moment dipolaire. Ce solvant polaire peut être protique ou aprotique selon qu'il soit capable de libérer ou non des ions H⁺ acides.
- [0040] A titre d'exemple de solvant polaire aprotique, on peut citer les cétones (ex. acétone ou butanone), les sulfoxydes (ex. DMSO), les amides N,N disubstituées (N,N diméthyl formamide), les nitriles (ex. acétonitrile), les esters (ex. acétate d'éthyle), les amines tertiaires (ex. triéthylamine), les hétérocycles azotés (ex. pyridine).
- [0041] A titre d'exemple de solvant polaire protique, on peut citer l'eau, les alcools, les acides carboxyliques (ex. acide formique et acide acétique) ou les amines primaires et secondaires.
- [0042] De préférence, le solvant polaire utilisé sera un solvant polaire protique et, parmi eux, on préférera utiliser un alcool.
- [0043] Parmi les alcools utilisables, on pourra citer le méthanol, l'éthanol, ou encore l'isopropanol avec une préférence pour l'éthanol et l'isopropanol.
- [0044] L'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* utilisé sera préférentiellement un extrait polaire obtenu sur une microalgue ayant subi une étape préalable de lyse cellulaire.
- [0045] Une telle étape de lyse cellulaire peut être réalisée simplement par congélation/décongélation (de préférence à une température inférieure à -20°C), par traitement microondes ou par traitement ultrasons de cette algue.
- [0046] L'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* résulte d'une macération de cette algue dans le solvant polaire pendant une durée d'au moins 5 minutes, de préférence d'au moins 10 minutes. Typiquement, ce temps de macération est inférieur à 24 heures, de préférence inférieur à 12, voire inférieur à 6 heures. A titre d'exemple, un tel extrait polaire de l'algue du genre *Skeletonema* sera obtenu par macération de cette algue dans le solvant polaire pendant une durée comprise entre 10 et 60 minutes, de préférence entre 20 et 40 minutes. Idéalement, cette macération avec un solvant polaire à température ambiante ou moins de sorte à préserver autant que possible les photosensibilisateurs de l'extrait polaire obtenu.
- [0047] Pour ce qui est de cet extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* toujours, il

résulte d'une extraction utilisant au moins 1 mL de solvant polaire par gramme de microalgue (exprimé en poids sec), de préférence au moins 10 mL de solvant polaire par gramme de microalgue et, de manière particulièrement préférée au moins 20 mL de solvant polaire par gramme de microalgue. A titre d'exemple, l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* est obtenu en utilisant entre 1 et 200 mL de solvant polaire par gramme de microalgue (exprimé en poids sec), de préférence entre 10 et 100 mL de solvant polaire par gramme de microalgue et, de manière particulièrement préférée entre 20 et 50 mL de solvant polaire par gramme de microalgue (exprimé en poids sec).

- [0048] Avantageusement, l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* aura subi au moins une filtration (ex. filtre 0,2 μ m, 0,4 μ m ou autre) et/ou au moins une centrifugation (avec récupération du seul surnageant) consécutivement à l'extraction.
- [0049] Par « photosensibilisateur dérivé d'un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* », on fait référence à un composé purifié d'un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* (par exemple par HPLC) ou à un composé présent dans un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* qui, quand il est activé par la lumière permet la production d'oxygène singulet et de R.O.S.
- [0050] La teneur en extrait d'une algue du genre *Skeletonema* dans la composition pour un traitement photodynamique est comprise entre 0,001% et 5% (en poids sec d'extrait par rapport au poids total de la composition), de préférence entre 0,01% et 2% et, de manière particulièrement préférée entre 0,1% et 1%.
- [0051] Lors de la préparation de la composition de l'invention, l'intégration de l'extrait polaire se fera préférentiellement sous atmosphère inerte (ex. azote ou argon) et/ou dans l'obscurité. De telles conditions d'intégration permettent de protéger au mieux les molécules actives de l'extrait.
- [0052] En ce qui concerne la forme de la composition, celle-ci peut prendre toute forme souhaitable en fonction du mode d'administration souhaitée. Maintenant, la composition est de préférence appliquée sur une surface d'épithélium comme la peau. Aussi, elle prendra préférentiellement la forme composition dermatologique comme une pommade, une crème, une lotion ou encore un gel.
- [0053] De préférence, la composition pourra comprendre en outre au moins un agent antioxydant. A titre d'exemple d'agent antioxydant utilisable dans une telle composition, on peut citer les provitamines A, la vitamine C, la vitamine E, les polyphénols ou encore le lycopène. On optera de préférence pour une provitamine A, la vitamine C ou la vitamine E.
- [0054] Maintenant et de façon générale, cette composition pourra comprendre de nombreux types d'adjuvants ou de principes actifs utilisés dans les formulations pharmaceutiques ou cosmétiques, de préférence dermatologiques, qu'il s'agisse de corps gras, de

solvants organiques, d'épaississants, de gélifiants, d'adoucissants, d'antioxydants, d'opacifiants, de stabilisants, de tensioactifs moussants et/ou détergents, d'émollients, de surgraissants, de parfums, d'émulsionnants ioniques ou non, de charges, de séquestrants, de chélateurs, de conservateurs, d'huiles essentielles, de matières colorantes, de pigments, d'actifs hydrophiles ou lipophiles, d'humectants, comme par exemple la glycérine ou les glycols, de conservateurs, de colorants, d'actifs cosmétiques, de filtres solaires minéraux et/ou organiques, de charges minérales, de charges synthétiques, d'élastomères siliconés, ou d'extraits de plantes ou encore de vésicules lipidiques, ou bien tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique.

[0055] Comme exemples d'huiles, on peut citer les paraffines, les isoparaffines, les huiles blanches minérales, les huiles végétales (provenant de fleurs, de fruits, de légumes, d'arbres, de céréales, d'oléagineux ...), les huiles animales, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées ; et plus particulièrement : les huiles d'origine végétale, telles que l'huile d'amandes douces, l'huile de coprah, l'huile de ricin, l'huile de jojoba, l'huile d'olive, l'huile de colza, l'huile d'arachide, l'huile de tournesol, l'huile de germes de blé, l'huile de germes de maïs, l'huile de soja, l'huile de coton, l'huile de luzerne, l'huile de pavot, l'huile de potiron, l'huile d'onagre, l'huile de millet, l'huile d'orge, l'huile de seigle, l'huile de carthame, l'huile de bancoulier, l'huile de passiflore, l'huile de noisette, l'huile de palme, le beurre de karité, l'huile de noyau d'abricot, l'huile de calophyllum, l'huile de sisymbre officinale, l'huile d'avocat, l'huile de calendula, les huiles issues de fleurs ou de légumes; les huiles végétales éthoxylées ; les huiles d'origine animale, telles que le squalène, le squalane ; les huiles minérales, telles que l'huile de paraffine, l'huile de vaseline et les isoparaffines ; les huiles synthétiques, notamment les esters d'acides gras tels que le myristate de butyle, le myristate de propyle, le myristate de cétyle, le palmitate d'isopropyle, le stéarate de butyle, le stéarate d'hexadécyle, le stéarate d'isopropyle, le stéarate d'octyle, le stéarate d'isocétyle, l'oléate dodécyle, le laurate d'hexyle, le dicaprylate de propylène glycol ; les esters dérivés d'acide lanolique, tels que le lanolate d'isopropyle, le lanolate d'isocétyle, les monoglycérides, diglycérides et triglycérides d'acides gras comme le triheptanoate de glycérol, les alkylbenzoates, les polyalphaoléfines, les polyoléfines comme le polyisobutène, les isoalcane de synthèse comme l'isohexadécane, l'isododécane, les huiles perfluorées et les huiles de silicone. Parmi ces dernières, on peut plus particulièrement citer les diméthylpolysiloxanes, méthylphénylpolysiloxanes, les silicones modifiées par des aminés, les silicones modifiées par des acides gras, les silicones modifiées par des alcools, les silicones modifiées par des alcools et des acides gras, des silicones modifiées par des groupements polyéther, des silicones époxy modifiées, des silicones modifiées par des groupements fluorés, des silicones cycliques et des silicones modifiées par des groupements alkyles.

- [0056] Comme autre matière grasse, on peut citer les alcools gras, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, les mélanges d'alcools gras, linéaires et/ou ramifiés, saturés et/ou insaturés, ou les acides gras, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, des mélanges d'acides gras linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés.
- [0057] Parmi les polymères épaississants et/ou émulsionnant utilisables, il y a par exemple, les homopolymères ou copolymères de l'acide acrylique ou de dérivés de l'acide acrylique, les homopolymères ou copolymères de l'acide méthacrylique ou dérivés de l'acide méthacrylique, les homopolymères ou copolymères de l'acrylamide, les homopolymères ou copolymères de dérivés de l'acrylamide, les homopolymères ou copolymères de l'acide acrylamidométhyl propanesulfonique, les homopolymères ou copolymères de monomères vinyliques, les homopolymères ou copolymères de chlorure de triméthylaminoéthylacrylate, les hydrocolloïdes d'origine végétale ou bio synthétique comme par exemple la gomme de xanthane, la gomme de karaya, les carraghénates, les alginates ; les silicates ; la cellulose et ses dérivés ; l'amidon et ses dérivés hydrophiles; les polyuréthanes.
- [0058] Parmi les polymères de type polyélectrolytes pouvant être mis en jeu dans la production d'une phase aqueuse gélifiée apte à être utilisée dans la préparation d'émulsions E/H, H/E, E/H/E ou H/E/H, ou d'un gel aqueux comprenant le SEPIBIO™ POTENTILLA 217, il y a par exemple, les copolymères de l'acide acrylique et de l'acide-2-méthyl-[(1-oxo-2-propényl)amino] 1-propane sulfonique (AMPS), les copolymères de l'acrylamide et de l'acide-2-méthyl-[(1-oxo-2-propényl)amino] 1-propane sulfonique, les copolymères de l'acide-2-méthyl-[(1-oxo-2-propényl)amino] 1-propane sulfonique et de l'acrylate de (2-hydroxyéthyle), l'homopolymère de l'acide-2-méthyl-[(1-oxo-2-propényl)amino] 1-propane sulfonique, l'homopolymère de l'acide acrylique, les copolymères du chlorure d'acryloyl éthyl triméthyl ammonium et de l'acrylamide, les copolymères de l'AMPS et de la vinylpyrrolidone, les copolymères de l'AMPS et du N,N-diméthylacrylamide., les terpolymères de l'AMPS, de l'acide acrylique et du N,N-diméthylacrylamide , les copolymères de l'acide acrylique et d'acrylates d'alkyle dont la chaîne carbonée comprend entre dix et trente atomes de carbone, les copolymères de l'AMPS et d'acrylates d'alkyle dont la chaîne carbonée comprend entre dix et trente atomes de carbone.
- [0059] Parmi les cires utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer par exemple la cire d'abeille, la cire de carnauba, la cire de Candelilla, la cire d'Ouricoury, la cire du Japon, la cire de Chine, la cire de son de riz, la cire de Montan, la cire de fibre de liège ou de canne à sucre, les cires de paraffines, les cires de lignite, les cires microcristallines, la cire de lanoline, l'ozokérite, la cire de polyéthylène, les huiles hydrogénées, les cires de silicone, les cires d'alcénones, les cires végétales, les alcools gras et les acides gras solides à température ambiante, les glycérides solides à tem-

pérature ambiante.

- [0060] Parmi les émulsionnants utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer :
- [0061] - les esters gras d'alkylpolyglycosides éventuellement alcoxylés ;
- [0062] - les esters gras alcoxylés ;
- [0063] - les carbamates de polyalkylène glycols à chaînes grasses ;
- [0064] - les acides gras, les acides gras éthoxylés, les esters d'acide gras et de sorbitol, les esters d'acides gras éthoxylés, les polysorbates, les esters de polyglycérol, les alcools gras éthoxylés, les esters de sucrose, les alkylpolyglycosides, les alcools gras sulfatés et phosphatés ou les mélanges d'alkylpolyglycosides et d'alcools gras ;
- [0065] - les associations de tensioactifs émulsionnants choisis parmi les alkylpolyglycosides ;
- [0066] - les associations d'alkylpolyglycosides et d'alcools gras, les esters de polyglycérols ou de polyglycols ou de polyols.
- [0067] Parmi les tensioactifs utilisables dans les compositions selon l'invention, on peut citer: les tensioactifs anioniques, cationiques, amphotères ou non ioniques topiquement acceptables habituellement utilisés dans ce domaine d'activité.
- [0068] Parmi les tensioactifs anioniques utilisables dans les compositions selon l'invention, on citera particulièrement les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels d'ammonium, les sels d'acides aminés, les sels d'aminoolcools des composés suivants : les alkyléthers sulfates, les alkylsulfates, les alkylamidoéthersulfates, les alkylarylpolyéthersulfates, les monoglycérides sulfates, les α -oléfinesulfonates, les paraffines sulfonates, les alkylphosphates, les alkylétherphosphates, les alkylsulfonates, les alkylamidesulfonates, les alkylarylsulfonates, les alkylcarboxylates, les alkylsulfosuccinates, les alkyléthersulfosuccinates, les alkylamidesulfosuccinates, les alkylsulfoacétates, les alkylsarcosinates, les acyliséthionates, les N-acyltaurates, les acyllactylates.
- [0069] Parmi les tensioactifs amphotères utilisables dans les compositions selon l'invention, on pourra citer les alkylbétaines, les alkylamidobétaines, les sultaines, les alkylamidoalkylsulfobétaines, les dérivés d'imidazolines, les phosphobétaines, les amphopolyacétates et les amphopropionates.
- [0070] Afin de potentialiser encore l'activité obtenue par la composition selon l'invention, celle-ci pourra être associée avec d'autres actifs notamment ceux connus pour leur action anti-âge, raffermissante, restructurante, stimulante, énergisante, anti-ride, décontractante, hydratante, antimicrobienne, séborrégulatrice, purifiante, apaisante, relaxante, décontractante, anti-stress, éclaircissante, immunomodulatrice, stimulatrice du renouvellement cellulaire, liftante, repulpante, amélioratrice de l'éclat du teint, etc.
- [0071] En ce qui concerne l'exposition lumineuse de la zone à traiter permettant l'activation

du photosensibilisateur présent dans cet extrait, il s'agit d'une exposition à une onde lumineuse présentant une longueur d'onde comprise entre 400 et 800 nm, de préférence entre 450 et 700 nm, et une intensité (fluence) comprise entre 1 J/cm² et 100 J/cm², de préférence entre 1 et 10 J/cm².

- [0072] Une telle onde lumineuse peut être obtenue au moyen d'un laser, d'une lumière pulsée, ou encore de LED. Dans le cadre d'utilisation thérapeutique et, notamment, dermatologique, on préférera l'utilisation de LED au regard de l'absence de chauffage subies par les cellules du sujet de sorte à limiter les dommages subis par son derme et son épiderme. Maintenant, une telle onde lumineuse pourra éventuellement aussi correspondre à la lumière du jour.
- [0073] Le temps d'exposition sera compris entre 1 minute et 2 heures, de préférence entre 1 et 30 minutes, voir entre 1 et 10 minutes et, de manière particulièrement préférée entre 2 et 5 minutes.
- [0074] La mise en évidence d'une activité photosensibilisante associée à l'extrait polaire de *Skeletonema* rend envisageable son utilisation dans tout type de traitement photodynamique (PDT).
- [0075] Par « traitement photodynamique », on entend un traitement par une exposition lumineuse de la composition, après son application, de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur présent dans l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema*.
- [0076] De multiples traitements photodynamiques sont envisageables comme par exemple le traitement de l'acné, le traitement d'infections bactériennes de la peau ou de la gencive, le traitement de l'hirsutisme par la destruction des follicules, le traitement de la calvitie par la stimulation du cuir chevelu dans les zones de perte de cheveux, le traitement des kératoses inflammatoires, le traitement de zones dermales pré-mélanomes, le traitement du psoriasis, le traitement d'affections cutanées bénignes telles que les tâches de vin, les verrues, le traitement des différentes formes de l'hydrosadénite tel que l'hydradénite suppurée, la maladie de Verneuil, ou encore un traitement anti-angiogénique, notamment celui de la rosace.
- [0077] De préférence, la composition dermatologique vise au traitement de l'acné chez un sujet par l'application topique de la composition sur une surface de peau du sujet en combinaison avec une exposition lumineuse de cette surface de peau de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur présent dans l'extrait.
- [0078] En lien avec l'acné, celui-ci peut correspondre tout aussi bien à l'acné vulgaire, à l'acné polymorphe, à l'acné nodulokystique, à l'acné conglobata qu'à une acné secondaire (ex. acné solaire ou acné associé à un traitement).
- [0079] Maintenant, la composition selon l'invention peut également viser la prévention et/ou le traitement d'une infection bactérienne chez un sujet par l'application topique de la composition sur une surface d'épithélium du sujet en combinaison avec une exposition

lumineuse de cette surface d'épithélium de sorte à permettre l'activation du photosensibilisateur présent dans l'extrait.

- [0080] A titre d'exemple, on peut notamment citer la prévention ou le traitement d'une gingivite (inflammation de la gencive consécutive d'une infection bactérienne) ou d'une parodontite (inflammation du parodonte consécutive d'une inflammation bactérienne), la prévention d'une infection bactérienne de la peau telle que la perlèche, l'intertrigo, l'érysipèle, l'impétigo, ou encore le panaris.
- [0081] De préférence, l'infection bactérienne est une infection de bactéries Gram positif.
- [0082] La surface d'épithélium sur laquelle la composition dermatologique est appliquée peut correspondre à la gencive (gingivite ou parodontite) ou encore à une surface de peau, comme le visage, le tronc, les jambes, le dos ou les doigts, de préférence au visage.
- [0083] Pour ce qui est du sujet, il s'agit d'un mammifère, de préférence d'un humain.
- [0084] Dans le cas du traitement de l'acné, le sujet aura typiquement entre 10 et 20 ans. Maintenant, l'apparition de l'acné pouvant se faire vers 7-8 ans et persister après 20 ans, le sujet pourra être plus jeune que 10 ans et plus vieux que 20 ans.
- [0085] La composition selon l'invention est appliquée sur la surface d'épithélium (peau, gencive, etc.) affectée au moins une fois par jour.
- [0086] La combinaison de l'application de la composition selon l'invention et de l'exposition lumineuse est réalisée pendant au moins une semaine pour obtenir la meilleure efficacité et, de préférence sur une période comprise entre 4 et 12 semaines.
- [0087] En lien avec la méthode de traitement photodynamique selon l'invention, cette dernière utilise naturellement la composition telle que décrite précédemment.
- [0088] Le traitement photodynamique correspond à l'un des traitements envisagés précédemment.
- [0089] Avantageusement, la méthode selon l'invention vise à prévenir et/ou à traiter l'acné chez un sujet.
- [0090] Avantageusement encore, la méthode selon l'invention vise à prévenir et/ou à traiter une infection bactérienne chez un sujet.
- [0091] Par « quantité thérapeutiquement efficace », on entend une quantité suffisante pour aboutir à l'effet biologique désiré.
- [0092] En lien maintenant avec le procédé de traitement cosmétique selon l'invention, ce dernier utilise également la composition telle que décrite précédemment.
- [0093] Pour celui-ci, le sujet est tel qu'envisagé précédemment.
- [0094] Avantageusement, celui-ci vise à éliminer comédons et/ou points noirs.
- [0095] Concernant maintenant le kit selon l'invention, celui-ci comprend, outre la composition telle que décrite précédemment, une source lumineuse à même d'induire l'activation du photosensibilisateur présent dans l'extrait d'algue

- [0096] Typiquement, une telle source lumineuse émet un rayonnement lumineux présentant une longueur d'onde comprise entre 400 et 800 nm, de préférence entre 450 et 700 nm, avec une intensité (fluence) comprise entre 1 J/cm² et 100 J/cm², de préférence entre 1 et 10 J/cm²
- [0097] Une telle source lumineuse est choisie typiquement parmi un laser, une lumière pulsée, ou encore une LED, de préférence entre une lumière pulsée et une LED.
- [0098] Concernant maintenant le procédé de décontamination d'une surface, celui-ci peut viser une utilisation alimentaire (agroalimentaire) ou hospitalière. Dans le domaine médical, il est envisageable pour la stérilisation de dispositifs médicaux, prothèses, implants ou autre. Dans le domaine agroalimentaire, il est alors utilisable pour la décontamination d'une surface alimentaire (viande, poisson, etc.) et on parlera alors de conservation, la décontamination d'une surface métallique (machine, plan de travail, etc...), ou encore celle d'un sol ou encore d'un mur.
- [0099] Dans le cas du procédé selon l'invention, on préférera utiliser une formulation de l'extrait permettant sa vaporisation sur la surface à décontaminer. A ce titre, une formulation de type spray constitue une formulation particulièrement adaptée.
- [0100] L'invention sera mieux comprise à la lumière des exemples suivants, qui ne sont donnés qu'à titre purement illustratif et n'ont pas pour but de limiter la portée de l'invention, définie par les revendications annexées.

Exemples

- [0101] Exemple 1 : Obtention d'un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* :
- [0102] De préférence, l'ensemble de l'extraction est réalisé sous atmosphère inerte (saturation en azote) afin d'éviter une dégradation prononcée des molécules actives.
- [0103] Pour cette extraction on utilise 10 grammes de biomasse (*Skeletonema marinoï*).
- [0104] De préférence, les algues sont congelées à -20°C avant d'être plongées dans 400 mL d'éthanol sous agitation à température ambiante pendant au moins une heure (typiquement 4heures).
- [0105] Après cette étape de macération, l'extrait est ensuite centrifugé pour éliminer le culot contenant la silice notamment, puis le surnageant est filtré (ex. filtre 0.2µm).
- [0106] Finalement, on obtient un extrait avec environ 40 ml par gramme de matière.
- [0107] L'extrait polaire obtenu est ensuite analysé par chromatographie HPLC (UV-DAD) en utilisant une colonne C18. Le gradient d'élution utilisé, à un débit de 1mL/min, est le présenté dans le tableau 1 qui suit.

[0108] [Tableaux1]

Temps (min)	%Méthanol/eau (80/20)	% Acétonitrile/ eau (90/10)	%Acétate d'éthyle (100)
0	100	0	0
3	0	100	0
35	0	30	70
38	0	0	100
41	0	0	100
43	0	100	0
45	100	0	0
47	100	0	0

[0109] L'analyse d'absorption des fractions d'élution fait apparaître de nombreux pics d'absorbance.

[0110] Exemple 2 : Action antibactérienne d'un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* :

[0111] L'activité antibactérienne de l'extrait polaire obtenu est ensuite testée dans un test de diffusion d'agar sur les souches suivantes : *Cutibacterium acnes* (CIP 53.117T), *Staphylococcus aureus* (CIP76.25), *Staphylococcus epidermidis* (CIP109.562).

[0112] Pour chaque souche, une dilution au 1/10^{ème} d'une suspension bactérienne prélevée en phase exponentielle de croissance est réalisée. 1 mL de suspension bactérienne diluée estensemencé sur gélose nutritive en boîte de Pétri, puis des zones de dépôt sont créées dans la gélose.

[0113] Ces zones de dépôt sont remplies avec :

[0114] - 50µl d'extrait polaire dilué au 1/20^{ème}

[0115] - 50µl d'extrait polaire dilué au 1/2

[0116] - 50µl de gentamicine, comme témoin du bon fonctionnement du test, l'antibiotique ayant une activité biologique avérée sur les souches testées

[0117] - 50µl de milieu nutritif, supplémenté d'éthanol comme contrôle solvant (noté « Et5% »).

[0118] Après dépôt des solutions, les boîtes de Pétri sont soumises ou non à une illumination avec des sources lumineuses délivrant soit une lumière blanche (fluence totale de 25 J/cm²), soit une lumière rouge (fluence totale de 37,5 J/cm²). Une condition sans illumination est effectuée pour déterminer si l'extrait a une activité antibactérienne (toxicité) ou non, en absence d'illumination.

[0119] L'activité antibactérienne se révèle par la présence d'une zone d'inhibition de

croissance autour des zones de dépôt des échantillons.

[0120] Les résultats sous lumière blanche sont présentés dans le tableau 2 qui suit.

[0121] [Tableaux2]

		Inhibition croissance bactérienne		
		<i>C. acnes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epi-dermidis</i>
Avec illumination	Extrait polaire 1/2	++	++	++
	Extrait polaire 1/20 ^{ème}	+	+	+
	Gentamicine	++	++	+++
	Contrôle solvant	-	-	-
Sans illumination	Extrait polaire ½	+/-	+/-	+/-
	Extrait polaire 1/20 ^{ème}	-	-	-
	Gentamicine	++	++	++
	Contrôle solvant	-	-	-

[0122] Les résultats sous lumière rouge sont présentés dans le tableau 3 qui suit.

[0123] [Tableaux3]

		Inhibition croissance bactérienne		
		<i>C. acnes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epi-dermidis</i>
Avec illumination	Extrait polaire 1/2	++	+	++
	Extrait polaire 1/20 ^{ème}	+	+	+
	Gentamicine	+	+++	+++
Sans illumination	Extrait polaire 1/2	+	+/-	+/-
	Extrait polaire 1/20 ^{ème}	-	-	-
	Gentamicine	++	++	+++

[0124] De façon attendue, les résultats montrent une zone d'inhibition de la croissance bactérienne pour chaque souche avec la gentamicine que ce soit sans illumination ou avec illumination avec une lumière blanche ou rouge. De même, on observe aucune inhibition de la croissance bactérienne en lien avec le contrôle négatif que ce soit avec ou sans illumination. Pour ce qui est de l'extrait polaire de l'algue *Skeletonema marinoï*, on observe peu ou pas d'inhibition de la croissance bactérienne en l'absence d'illumination. En revanche, on observe une inhibition de la croissance bactérienne de *S. aureus*, de *S. epidermidis* et de *C. acnes*, laquelle est d'autant plus forte que l'extrait est moins dilué.

[0125] En conclusion, les résultats montrent que l'extrait polaire ne possède pas d'activité antibiotique ou de toxicité vis-à-vis des modèles bactériens à l'obscurité. En revanche, l'extrait est bien photoactivable puisqu'il génère des zones d'inhibition de croissance aussi bien en lumière blanche que rouge. De plus il existe un effet dose puisque l'on observe une zone d'inhibition de croissance plus importante avec l'extrait dilué au 20^{ème} par rapport à l'extrait dilué au demi.

[0126] Les mêmes expériences sont réalisées pour des extraits polaires obtenus par le même protocole, mais à partir de cultures de

[0127] Exemple 3 : Détermination de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) et de la CMB (Concentration Minimale Bactéricide) d'un extrait polaire d'une algue du genre

Skeletonema :

[0128] La CMI et la CMB de l'extrait polaire sont déterminées par une microméthode en plaque 96 puits. La CMI de l'extrait correspond à la plus petite concentration en extrait polaire suffisante pour inhiber la croissance d'une souche bactérienne. La CMB de l'extrait correspond à la plus petite concentration en extrait suffisante pour tuer 99,99% des bactéries de l'inoculum initial. Les bactéries (*C. acnes*, *S. aureus*...) en phase exponentielle de croissance sont incubées en présence de différentes concentrations de l'extrait polaire. Les bactéries en présence de l'extrait polaire sont ensuite soumises à une illumination, soit une lumière blanche (fluence totale de 25 J/cm²), soit une lumière rouge (fluence totale de 37,5 J/cm²). Une condition sans illumination est effectuée pour déterminer si l'extrait polaire a une activité antibactérienne (toxicité) ou non, en absence d'illumination (obscurité). Après la période d'illumination, les plaques 96 puits sont ensuite incubées dans une étuve en respectant les conditions optimales de croissance des bactéries.

[0129] Les résultats sous lumière blanche sont présentés dans le tableau 4 qui suit. Les résultats de CMI et de CMB sont exprimés en µg/ml d'extrait polaire.

[0130] [Tableaux4]

	CMI	CMB
<i>S.aureus</i>	62,5	62,5
<i>C. Acnes</i>	6,25	6,25

[0131] Les résultats sous lumière rouge sont présentés dans le tableau 5 qui suit. Les résultats de CMI et de CMB sont exprimés en µg/ml d'extrait polaire.

[0132] [Tableaux5]

	CMI	CMB
<i>S.aureus</i>	125	1000
<i>C.acnes</i>	125	< 1000

[0133] Les résultats sans illumination sont présentés dans le tableau 6 qui suit. Les résultats de CMI et de CMB sont exprimés en µg/ml d'extrait polaire.

[0134] [Tableaux6]

	CMI	CMB
<i>S.aureus</i>	250	< 1000
<i>C.acnes</i>	< 1000	< 1000

[0135] Les résultats confirment que les photosensibilisateurs de l'extrait polaire de *Skeletonema* sont responsables de l'inhibition de la croissance bactérienne et de la lyse

bactérienne observées. Maintenant, il semble toutefois que d'autres composés de cet extrait contribuent également, mais légèrement, à l'inhibition de la croissance de *S. aureus* (cf. [Tableau 6]).

[0136] Exemple 4 : Activité anti-inflammatoire de l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema*

[0137] Des kératinocytes épidermiques humains NHEK sont mis en culture à 37°C en présence de 5% de CO₂ et d'antibiotiques dans un milieu de culture dédié. Après au moins un jour de mise en culture, les cellules NHEK sont pré-incubées en présence ou en l'absence de différentes concentrations de l'extrait polaire. A titre de témoin positif d'activité anti-inflammatoire, les cellules NHEK sont incubées en présence de bafilomycine. Les cellules NHEK sont ensuite incubées pendant 24 heures en présence de poly (I:C) de sorte d'induire une inflammation. Le niveau d'inflammation des kératinocytes est ensuite déterminé par ELISA en mesurant les quantités d'IL-6 et d'IL-8 sécrétées.

[0138] Exemple 5 : Activité d'inhibition de la synthèse de sébum

[0139] Des sébocytes humains SEBO662AR sont mis en culture à 37°C en présence de 5% de CO₂ et d'antibiotiques dans un milieu de culture dédié. Après au moins un jour de mise en culture, la lipogenèse est induite dans les cellules SEBO662AR par leur incubation en présence de facteurs lipogéniques et androgéniques. Les cellules sont ensuite incubées en présence ou en l'absence de 3 concentrations distinctes de l'extrait polaire. A titre de témoin positif d'activité inhibitrice de la lipogenèse, les cellules SEBO662AR sont incubées en présence de cérulénine. Au terme de la période d'incubation, les lipides totaux sont marqués par fluorescence et l'inhibition de la lipogenèse est déterminée pour chaque condition.

Revendications

- [Revendication 1] Un kit comprenant :
- 1) une composition dermatologique comprenant au moins un extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* ou un photosensibilisateur dérivé de celui-ci ;
 - 2) une source lumineuse.
- [Revendication 2] Le kit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'algue du genre *Skeletonema* est choisie dans le groupe comprenant *Skeletonema ardens*, *Skeletonema barbadense*, *Skeletonema costatum*, *Skeletonema cylindraceum*, *Skeletonema denticulatum*, *Skeletonema dohrnii*, *Skeletonema grethae*, *Skeletonema grevillei*, *Skeletonema japonicum*, *Skeletonema marinoi*, *Skeletonema mediterraneum*, *Skeletonema menzelii*, *Skeletonema mirabile*, *Skeletonema potamos*, *Skeletonema probable*, *Skeletonema pseudocostatum*, *Skeletonema simbirskianum*, *Skeletonema subsalum*, *Skeletonema tropicum*, *Skeletonema utriculosa* et *Skeletonema ventricosum*.
- [Revendication 3] Le kit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* est obtenu par une extraction réalisée par un alcool.
- [Revendication 4] Le kit selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'extrait polaire d'une algue du genre *Skeletonema* est obtenu par une extraction réalisée par l'éthanol ou l'isopropanol.
- [Revendication 5] Le kit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la teneur en extrait d'une algue du genre *Skeletonema* dans la composition dermatologique est comprise entre 0,001% et 5% en poids sec d'extrait par rapport au poids total de la composition dermatologique.
- [Revendication 6] Le kit selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la teneur en extrait d'une algue du genre *Skeletonema* dans la composition dermatologique est comprise entre 0,01% et 2% en poids sec d'extrait par rapport au poids total de la composition dermatologique.
- [Revendication 7] Le kit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite source lumineuse émet un rayonnement lumineux présentant une longueur d'onde comprise entre 400 et 800 nm avec une intensité (fluence) comprise entre 1J/cm² et 100 J/cm².
- [Revendication 8] Le kit selon la revendication précédente, caractérisé en ce que ladite source lumineuse émet un rayonnement lumineux présentant une

longueur d'onde comprise entre 450 et 700 nm, avec une intensité (fluence) comprise entre 1 et 10 J/cm².

[Revendication 9] Le kit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite source lumineuse est choisie typiquement parmi un laser, une lumière pulsée, ou encore une LED.

[Revendication 10] Le kit selon la revendication précédente, caractérisé en ce que ladite source lumineuse est une lumière pulsée ou une LED.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

☐ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

☒ Le demandeur a maintenu les revendications.

☐ Le demandeur a modifié les revendications.

☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

NEANT

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

WO 00/13660 A1 (DIOR CHRISTIAN PARFUMS
[FR]; VIRON CECILE [FR] ET AL.)
16 mars 2000 (2000-03-16)

FR 2 791 568 A1 (LVMH RECH [FR])
6 octobre 2000 (2000-10-06)

SUSHANTH V R ET AL: "Antioxidant and
antimicrobial activities in the four
species of marine microalgae isolated from
Arabian Sea of Karnataka Coast",
INDIAN JOURNAL OF MARINE SCIENCES

,
vol. 44, no. 1
31 décembre 2014 (2014-12-31), pages
69-75, XP009524124,
ISSN: 0379-5136
Extrait de l'Internet:
URL: <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/34627/1/IJMS%2044%281%29%2069-75.pdf>

TEREKHOVA V E ET AL: "Influence of
extrametabolites of marine microalgae on
reproduction of the bacterium *Listeria
monocytogenes*",
BIOLOGIYA MORYA

,
vol. 35, no. 4
30 juin 2009 (2009-06-30), pages 306-309,
XP009524123,
ISSN: 0134-3475, DOI:
10.1134/S1063074009040129
Extrait de l'Internet:
URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1063074009040129>

OSCAR GONZÁLEZ-DAVIS ET AL:
"Bioprospection of Microalgae and
Cyanobacteria as Biocontrol Agents Against
Vibrio campbellii and Their Use in White
Shrimp *Litopenaeus vannamei* Culture",
JOURNAL OF THE WORLD AQUACULTURE SOCIETY,

vol. 43, no. 3, juin 2012 (2012-06), pages
387-399, XP055751558,
ISSN: 0893-8849, DOI:
10.1111/j.1749-7345.2012.00567.x

M NAVINER ET AL: "Antibacterial activity
of the marine diatom *Skeletonema costatum*
against aquacultural pathogens",
AQUACULTURE,
vol. 174, no. 1-2, avril 1999 (1999-04),
pages 15-24, XP055751553,
ISSN: 0044-8486, DOI:
10.1016/S0044-8486(98)00513-4

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT