

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①① N° de publication : **3 158 043**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
②① N° d'enregistrement national : **24 00195**
⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 8/64** (2024.01), A 61 K 8/978, 8/34, 8/73,
A 61 Q 1/00, 5/00, 19/00

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

②② Date de dépôt : 09.01.24. ③③ Priorité : ④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 11.07.25 Bulletin 25/28. ⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : <i>Se reporter à la fin du présent fascicule</i> ⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés : ☐ Demande(s) d'extension :	⑦① Demandeur(s) : LUCAS MEYER COSMETICS Société par actions simplifiée — FR. ⑦② Inventeur(s) : Leignadier Julie et Attia Joan. ⑦③ Titulaire(s) : LUCAS MEYER COSMETICS Société par actions simplifiée. ⑦④ Mandataire(s) : Cabinet BECKER ET ASSOCIES.
⑤④ Combinaison d'actifs cosmétiques pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote cutané. ⑤⑦ L'invention a pour objet une combinaison cosmétique comprenant un extrait de trèfle rouge et un peptide pour prévenir ou traiter le déséquilibre du microbiote cutané.	

FR 3 158 043 - A1



Description

Titre de l'invention : Combinaison d'actifs cosmétiques pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote cutané

Domaine technique

[0001] La présente invention se rapporte au domaine des actifs cosmétiques et de leurs utilisations notamment pour prévenir la dysbiose du microbiote cutané, ou maintenir l'homéostasie du microbiote cutané.

Arrière-plan technologique

[0002] La peau est la première barrière protégeant l'organisme des agressions extérieures. Cet organe est composé par plusieurs couches de tissu. On distingue (i) l'épiderme qui est la partie la plus externe de la peau, (ii) le derme, un tissu conjonctif constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire qui assure les fonctions de cohésion et de nutrition de la peau, et (iii) l'hypoderme constitué d'adipocytes.

[0003] L'épiderme est constitué par plusieurs strates cellulaires de kératinocytes. On distingue, entre autres, la couche germinative de l'épiderme, appelée couche basale, contenant, notamment, les cellules souches cutanées, la couche épineuse, *Stratum spinosum*, constituée de plusieurs couches de cellules polygonales, la couche granuleuse, *Stratum granulosum*, comprenant une à trois couches de cellules aplaties contenant des inclusions cytoplasmiques, les grains de kératohyaline, et enfin, la couche cornée, *Stratum corneum* qui est composée de cellules anucléés et riches en kératine appelées cornéocytes qui correspondent au stade terminal de différenciation des kératinocytes.

[0004] Les cellules les plus externes de la couche cornée sont continuellement éliminées et remplacées par les cellules d'une couche inférieure, selon un processus appelé desquamation. La régénération cellulaire de la couche cornée est basée sur un processus de maturation cellulaire dans lequel les cellules de la couche basale de l'épiderme se différencient et migrent progressivement à travers les différentes strates de l'épiderme jusqu'à arriver à la couche cornée sous la forme de cornéocytes.

[0005] Par ailleurs, les cellules de la couche cornée sont liées entre elles par l'intermédiaire des lipides épidermiques. Ces lipides créent une barrière protectrice et ont un pouvoir hydro-rétenteur. En cas de carence en lipides, la peau peut devenir sèche, tiraillée et rugueuse.

[0006] L'épiderme est, de plus, recouvert d'une émulsion d'eau et de lipides (graisses), appelée film hydrolipidique. Ce film, renouvelé par les sécrétions des glandes sébacées et sudoripares, aide à garder une peau souple et agit comme une barrière supplémentaire contre les agents pathogènes et les agents irritants.

- [0007] Bien plus qu'une enveloppe externe, la peau est un véritable organe assurant une fonction barrière qui protège notre organisme contre les multiples agressions extérieures, qu'elles soient d'ordre microbiologique, chimique ou mécanique. La peau est épaulée dans cette fonction protectrice par le microbiote cutané (aussi connu sous le nom de flore cutanée ou flore commensale) constitué par divers types de microorganismes incluant des bactéries, des champignons et des virus. Lorsqu'un germe pathogène tente de pénétrer l'organisme *via* l'épiderme, la peau et le microbiote cutané peuvent agir de concert pour contrecarrer cette agression : le microbiote cutané empêche le germe pathogène de se fixer et peut sécréter des bactériocines et autres toxines alors que le système immunitaire inné de la peau est activé, impliquant la libération de cytokines pro-inflammatoires, le recrutement de cellules immunitaires telles que les neutrophiles, les cellules NK et les macrophages et la sécrétion de peptides antibactériens.
- [0008] L'équilibre existant entre la peau et le microbiote cutané est fragile.
- [0009] Cet équilibre peut être altéré au cours du temps à cause de facteurs intrinsèques tels que l'âge (par exemple la modulation hormonale à l'adolescence ou la ménopause) mais également à cause de stress ou d'agressions extérieurs répétés, par exemple dus au climat (température, humidité ambiante, UV), à un traitement médical (antibiotique, corticoïde), à un traitement cosmétique (lavages fréquents, peeling etc...), aux vêtements portés (synthétiques ou en cotons), ou encore aux habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac). Ces différentes agressions peuvent modifier l'abondance relative et/ou quantitative des différentes communautés de microorganismes, en particulier les rapports entre les différentes populations de bactéries commensales : l'équilibre du microbiote cutané est altéré, ce qui impacte *in fine* la coopération entre la peau et le microbiote.
- [0010] Un déséquilibre du microbiote cutané peut altérer l'aspect visuel et les propriétés de la peau, notamment sa capacité à assurer sa fonction barrière, et la rendre plus réactive aux agressions extérieures.
- [0011] Il a été ainsi montré que les peaux sensibles sont associées à un déséquilibre net du microbiote cutané, notamment en ce qu'il concerne les populations de *Bacteroidetes*, *Actinobacterium* et *S. epidermidis* (surabondantes) et les populations de *Firmicutes* et *S. aureus* (sous-abondance) (Byrd et al., 2018, Nat. Rev. Microbiol. 16, 143-155)
- [0012] Un déséquilibre du microbiote cutané peut ainsi rendre la peau plus réactive, plus sensible et l'amener à répondre de manière disproportionnée ou inappropriée aux agressions extérieures qu'elles soient d'origine bactérienne ou environnementale. =.
- [0013] Il existe donc un besoin de nouveaux agents cosmétiques capables de préserver ou de rééquilibrer le microbiote cutané.

Résumé de l'invention

- [0014] L'Invention a pour objet l'utilisation cosmétique d'un peptide de formule générale (I) :
- [0015] A-X-Gly-His-Lys-Y (I) dans laquelle :
- [0016] X représente une chaîne de 1 à 3 résidus de lysine, éventuellement méthylés,
- [0017] Y représente OH ou NH₂, et
- [0018] A représente H ou un radical R-C(O)- dans lequel
- [0019] R représente une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, de 1 à 24 de carbones, linéaire ou ramifiée, ou R-C(O)- représente le radical de l'acide lipoïque ou la forme réduite de celui-ci, le radical de l'acide dihydrolipoïque ou le radical de l'acide ré-tinoïque,
- [0020] en combinaison avec un extrait de trèfle rouge en tant qu'agent pour maintenir ou ré-équilibrer le microbiote de la peau saine.
- [0021] Dans un mode de réalisation préféré, le peptide de formule (I) est un térapeptide de formule (IIa) ou (IIb) :
- [0022] - A-MeLys-Gly-His-Lys-Y (IIa) ou
- [0023] - A-Lys-Gly-His-Lys-Y (IIb)
- [0024] A et Y étant tels que définis dans la revendication 1.
- [0025] Dans certains modes de réalisation,
- [0026] - le peptide est tel que Y est NH₂ et A est H ou un radical R-C(O)- dans lequel R représente une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, de 1 à 6 atomes de carbone, et
- [0027] - l'extrait est un extrait hydroalcoolique de fleurs de trèfle rouge.
- [0028] Dans un mode de réalisation particulier, le peptide de formule (I) en combinaison avec l'extrait de trèfle rouge est utilisé pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote du cuir chevelu sain, notamment pour promouvoir la santé du cuir chevelu.
- [0029] Dans un autre mode de réalisation, le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge sont utilisés en combinaison pour rééquilibrer les, ou maintenir l'équilibre des, populations bactériennes de *S. epidermidis*, *C. acnes*, et *S. aureus* au niveau du microbiote de la peau saine, y compris le cuir chevelu.
- [0030] Le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge peuvent être utilisés chez tout type de sujet, notamment chez un individu ayant une peau fragile, de préférence un cuir chevelu fragile.
- [0031] De préférence, le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge sont présents en tant qu'agents actifs dans un produit cosmétique.
- [0032] Le produit cosmétique est typiquement choisi parmi un produit de maquillage, un produit de soin ou un produit d'hygiène corporelle.

- [0033] A titre d'exemple, le produit cosmétique peut être un produit capillaire choisi parmi dans le groupe constitué par un shampoing y compris un shampoing sec ou solide, un après-shampoing, un baume capillaire une huile capillaire, un sérum capillaire, une laque capillaire, un gel fixant capillaire, et un spray capillaire.
- [0034] Dans certains modes de réalisation, le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge sont incorporés dans le produit cosmétique sous la forme d'un ingrédient fonctionnel comprenant (i) ledit peptide, (ii) ledit extrait de trèfle rouge et un véhicule acceptable sur le plan cosmétique.
- [0035] Le véhicule acceptable sur le plan cosmétique peut être choisi parmi le citrate de triéthyle, le glycérol (également appelé glycérine), les C₂-C₈, de préférence les C₂-C₅ alcanediols tels que le propanediol, le butylène glycol, le pentylène glycol et leurs isomères, les esters de cétyl par ex. les lévulinates de cétyl tels que le lévulinate de méthyle ou d'éthyle, l'eau, et leurs mélanges.
- [0036] A titre d'exemple, l'ingrédient fonctionnel comprend un mélange butylène glycol/eau en tant que véhicule acceptable sur le plan cosmétique, et en option du dextran.
- [0037] Dans certains modes de réalisation le peptide en combinaison avec l'extrait de trèfle rouge est utilisé pour traiter, atténuer ou prévenir une ou plusieurs altérations non-pathologiques causées par une dysbiose au niveau de la peau saine, de préférence choisies parmi une diminution de la fonction barrière de la peau, une perte de souplesse de la peau, une perte d'élasticité de la peau, une perte d'hydratation de la peau, et une perte d'homogénéité du teint de la peau.

Légende des figures

- [0038] [Fig.1] montre la modulation des populations de *S. epidermidis*, *C. acnes* et *S. aureus* avant (jour 0) et après 90 jours de traitement du cuir chevelu (jour 90) avec la combinaison selon l'Invention (voir Exemple 1).
- [0039] [Fig.2] montre le rapport de *S. epidermidis* versus *C. acnes* avant (jour 0) et après 90 jours de traitement (jour 90) avec la combinaison selon l'Invention (voir Exemple 1). Les figures [Fig.1] et [Fig.2] montrent que la combinaison selon l'invention permet de moduler les populations de bactéries dont les abondances sont altérées chez les peaux sensibles ou fragilisées. En particulier, la combinaison selon l'invention permet d'augmenter le ratio de la population de *S. epidermidis* versus *C. acnes* qui est diminué chez les peaux sensibles.
- [0040] [Fig.3] montre les populations absolues globales des bactéries de la famille d' *Actinobacterium*, de *Protéobactéria* et *Firmicutes* avant (jour 0) et après 90 jours de traitement du cuir chevelu (jour 90) avec la combinaison selon l'Invention (voir Exemple 1).
- [0041] [Fig.4] montre les populations absolues globales des bactéries de différents genres avant (jour 0) et après 90 jours de traitement du cuir chevelu (jour 90) avec la com-

binaison selon l'Invention (voir Exemple 1).

[0042] [Fig.5] montre les rapports de *C. acnes*/*S. epidermidis*, *C. acnes*/*S. aureus* et *S. epidermidis*/*S. aureus* avant le traitement (jour 0) et après 90 jours de traitement du cuir chevelu (jour 90) avec la combinaison selon l'Invention (voir Exemple 1).

[0043] Les figures [Fig.3], [Fig.4] et [Fig.5] montrent que la combinaison selon l'Invention est capable de moduler l'abondance des bactéries commensales impliquées dans le cuir chevelu sensible ou fragilisé.

Description détaillée de l'invention

[0044] La Demanderesse a montré que l'utilisation combinée d'un peptide de formule (I) tel que décrit ci-après et d'un extrait de trèfle rouge est capable de maintenir ou de ré-équilibrer le microbiote de la peau, lorsque l'extrait et le peptide sont appliqués par voie topique, notamment sous la forme d'un produit cosmétique rincé.

[0045] En effet, comme cela est montré dans les exemples, l'application répétée d'un shampoing et d'un revitalisant comprenant la combinaison selon l'invention chez des individus présentant un microbiote déséquilibré permet de rééquilibrer les populations bactériennes.

[0046] Comme cela est illustré dans l'Exemple 1, l'application répétée par voie topique de la combinaison selon l'Invention permet d'augmenter l'abondance de *S. epidermidis* et de diminuer l'abondance de *S. aureus* tout en maintenant la population de *C. acnes*. Cette modulation se traduit par une augmentation significative du ratio de la population de *S. epidermidis* versus *C. acnes* ([Fig.1] et [Fig.2]). Or, les peaux sensibles ou fragilisées se caractérisent par un déficit en *S. epidermidis*, une surabondance de *S. aureus* et un rapport déficitaire *S. epidermidis* versus *C. acnes*. Ainsi, la combinaison selon l'invention est capable de moduler spécifiquement les populations de *S. epidermidis*, *S. aureus* et *C. acnes* à des valeurs caractéristiques de la peau saine.

[0047] Par ailleurs, la combinaison selon l'Invention est capable de moduler l'abondance des bactéries commensales impliquées dans le cuir chevelu sensible ou fragilisé.

[0048] L'Exemple 1 montre que la composition selon l'Invention permet d'augmenter la population globale des bactéries appartenant aux *Proteobacteria* et d'augmenter celles des bactéries appartenant au genres *Firmicutes* ([Fig.3]) Or, il est connu que le cuir chevelu fragilisé ou sensible se caractérise par un déficit en bactéries du genre *Firmicutes* et en une surabondance de bactéries du genre *Bacteriodetes*.

[0049] L'Exemple 1 montre également que la combinaison selon l'Invention est capable de diminuer l'abondance de différents genres bactériens (*Corynebacterium*, *Prevotella*, *Rothia* et *Acinetobacter*) et d'augmenter la population globale des bactéries du genre *Staphylococcus*, ces genres bactériens étant connus pour être impliqués dans la dysbiose du cuir chevelu fragilisé ou sensible. ..

- [0050] De manière globale, l'Exemple 1 montre que la combinaison permet de corriger l'abondance relative des populations de *C. acnes* versus *S. aureus* et *S. epidermidis* versus *S. aureus*, les rapports entre ces populations bactériennes étant généralement altérés chez le cuir chevelu fragilisé ou sensibilisé.
- [0051] Ainsi, l'Exemple 1 montre que la combinaison selon l'Invention permet de moduler de manière relative et quantitative les populations bactériennes impliquées dans les phénomènes de peau sensible ou fragilisée, notamment au niveau du cuir chevelu sensible ou fragilisé, de manière à tendre vers l'état caractéristique de la peau saine.
- [0052] Les peptides de formule (I) selon l'invention sont décrits dans le brevet EP 1 663 285 pour une utilisation dans le traitement de l'alopécie. Ce brevet ne fait aucune mention d'un quelconque effet des peptides sur le microbiote cutané.
- [0053] La littérature suggère différentes activités médicinales des extraits de trèfle rouge, notamment pour soulager les troubles de la ménopause ou certaines maladies de peau. Certains extraits de trèfle rouge auraient des propriétés anti-inflammatoires.
- [0054] La Demanderesse commercialise un ingrédient fonctionnel comprenant un extrait de trèfle rouge en association avec un tétrapeptide en tant qu'agent pour densifier les cheveux et réduire l'inflammation du cuir chevelu (Capixyl™). A la connaissance de la Demanderesse, cet ingrédient fonctionnel n'a jamais été proposé pour agir sur le microbiote cutané.
- [0055] A la connaissance de la Demanderesse, la littérature ne suggère pas que la combinaison d'un peptide de formule (I) et d'un extrait de trèfle rouge, tels que décrits ci-après ou tels que présents dans Capixyl™, puissent exercer une quelconque action sur le microbiote cutané.
- [0056] Ainsi, l'Invention a pour objet l'utilisation d'un peptide de formule (I) en combinaison avec un extrait de trèfle rouge en tant qu'agent cosmétique pour maintenir ou restaurer l'équilibre du microbiote de la peau saine.
- [0057] En d'autres termes, l'Invention a pour objet une combinaison d'actifs, à savoir un peptide de formule (I) tel que décrit ci-après et un extrait de trèfle rouge, pour une utilisation dans le maintien de l'équilibre du microbiote cutané ou dans la prévention d'un déséquilibre du microbiote cutané.
- [0058] L'Invention a également pour objet l'utilisation d'un peptide de formule (I) en combinaison avec un extrait de trèfle rouge en tant qu'agent cosmétique pour prévenir un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour atténuer un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour restaurer l'équilibre du microbiote cutané chez une peau saine y compris au niveau cuir chevelu sain.
- [0059] L'Invention a également pour objet une combinaison comprenant un peptide de formule (I) tel que décrit ci-après et un extrait de trèfle rouge, pour une utilisation dans la prévention d'un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour

l'atténuation d'un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou dans la restauration de l'équilibre du microbiote cutané.

- [0060] La combinaison selon l'invention peut être en outre utilisée pour rétablir ou renforcer la propriété barrière de la peau, y compris du cuir chevelu.
- [0061] La combinaison selon l'invention peut être en outre utilisée pour prévenir ou traiter les altérations des propriétés mécaniques ou visuelles de la peau induites par un déséquilibre du microbiote cutané.
- [0062] L'Invention a également pour objet l'utilisation d'un peptide de formule (I) en combinaison avec un extrait de trèfle rouge en tant qu'agent cosmétique pour maintenir la santé de la peau saine, y compris la santé du cuir chevelu. Le peptide de formule (I) en combinaison avec un extrait de trèfle rouge peut être en outre utilisé pour améliorer ou maintenir la santé des phanères, en particulier des cheveux.
- [0063] Selon un aspect particulier, l'Invention a également pour objet l'utilisation d'un peptide de formule (I) en combinaison avec un extrait de trèfle rouge en tant qu'agent cosmétique pour rééquilibrer le microbiote d'une peau fragilisée, y compris d'un cuir chevelu fragilisé.
- [0064] Dans un aspect supplémentaire, l'invention concerne un procédé cosmétique pour maintenir ou restaurer l'équilibre du microbiote d'une peau saine, ou encore pour prévenir un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour atténuer un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour restaurer l'équilibre du microbiote cutané chez une peau saine y compris du cuir chevelu, ledit procédé cosmétique comprenant l'application d'un peptide de formule (I) en combinaison avec un extrait de trèfle rouge sur la zone de peau à traiter.
- [0065] Dans un aspect supplémentaire, l'invention concerne l'utilisation d'une combinaison comprenant un peptide de formule (I) et un extrait de trèfle rouge tels que décrits ici dans la fabrication d'un produit cosmétique pour prévenir un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour atténuer un déséquilibre (ou une dysbiose) du microbiote cutané et/ou pour restaurer l'équilibre du microbiote de la peau, notamment du cuir chevelu. Au sens de l'invention, les termes « *peau* » et « *cutané* » se réfèrent à toute partie de la peau du corps humain, en particulier la peau du visage, y compris les lèvres et les paupières, mais aussi le cuir chevelu. De préférence, il s'agit du cuir chevelu.
- [0066] Dans le cadre de la présente invention, la combinaison du peptide et de l'extrait selon l'invention est typiquement appliquée par voie topique sur une peau saine, c'est-à-dire sur une peau (e.g. le cuir chevelu) ne présentant pas de plaies ou de pathologies cutanées.
- [0067] En d'autres termes, la zone de peau (e.g. le cuir chevelu) sur laquelle est appliquée la combinaison selon l'invention est saine, le sujet ne souffrant pas de trouble derma-

tologique au moins au niveau de la zone d'application.

- [0068] Ainsi, la combinaison selon l'invention ne produit pas d'effet thérapeutique sur la peau, lorsqu'elle est utilisée selon l'invention.
- [0069] On entend par « *microbiote cutané* », « *microbiote de la peau* » ou encore « *flore cutanée* », l'ensemble des germes bactériens, fongiques, et viraux présents sur la surface cutanée, et les glandes annexielles sébacées et sudorales. Ce terme comprend notamment la flore résidente et la flore transitoire. Le microbiote cutané comprend notamment des bactéries appartenant aux *Actinobacteria* (tels que des *Corynebacterium*), aux *Firmicutes* (tels que *Clostridium*), aux *Proteobacteria* (tels que *Pseudomonas*) et *Bacteroidetes* ainsi que des champignons, des acariens (Demodex), des phages et des virus, cette liste n'étant pas limitative. A titre d'exemple, on peut citer comme espèces bactériennes de la flore commensale *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, et *Corynebacterium acnes*
- [0070] On entend par « prévenir un déséquilibre du microbiote cutané » le fait d'empêcher l'apparition, ou de repousser ou retarder l'apparition, d'un déséquilibre du microbiote cutané.
- [0071] On entend par « déséquilibre du microbiote cutané », une altération quantitative (i.e. une altération de l'abondance absolue) d'une ou plusieurs populations microbiennes, de préférence bactériennes, et/ou une altération d'un ou de plusieurs rapports des populations microbiennes entre elles, de préférence bactériennes, par rapport à un état basal caractéristique de la peau saine. Le terme « altération » englobe une augmentation ou une diminution d'un paramètre (abondance absolue ou rapport) en comparaison de ce même paramètre à l'état basal.
- [0072] Un déséquilibre du microbiote cutané peut altérer la propriété barrière de la peau. Il peut également altérer les propriétés visuelles ou mécaniques de la peau. Les altérations non-pathologiques d'une dysbiose sur la peau englobent sans y être limitées :
- [0073] une diminution de la fonction barrière de la peau,
- [0074] une perte de souplesse de la peau,
- [0075] une perte d'élasticité de la peau,
- [0076] une peau moins hydratée,
- [0077] une perte d'homogénéité du teint de la peau
- [0078] une augmentation des rougeurs, notamment consécutivement à l'exposition à un stress extérieur.
- [0079] On entend par « *maintenir l'équilibre du microbiote cutané* », au sens de la présente invention, le maintien ou la préservation de l'équilibre normal de la flore cutanée, c'est-à-dire le maintien et la préservation des différentes communautés commensales sur un plan qualitatif et/ou quantitatif. Le maintien de l'équilibre du microbiote cutané comprend également le fait de maintenir un rapport entre deux populations mi-

crobiennes, de préférence bactériennes.

[0080] Ce terme englobe également un effet préventif vis-à-vis d'un déséquilibre du microbiote causé par exemple par l'âge ou une variation hormonale physiologique (ménopause, puberté) ou un stress ou une agression extérieur(e).

[0081] Les stress et agressions extérieures englobent, sans y être limités, les traitements cosmétiques (e.g. lavages fréquents, peeling, gommage, épilation), les traitements chimiques (e.g. exposition de la peau à des agents agressifs de type détergents, ou encore à l'eau chorée ou à l'eau de mer), l'exposition aux conditions climatiques (hautes ou basses températures, humidité, sécheresse, vent, UV), ou au changement climatique (e.g. changement de saison) etc.

[0082] Le déséquilibre du microbiote cutané peut être également induit par certaines habitudes de vie telles qu'une alimentation trop riche, notamment trop grasse, la consommation d'alcool ou encore de tabac, un rythme de vie fatigant (travail de nuit, jet lag, période de sommeil trop courte), un travail ou environnement privé stressant.

[0083] Ces stress et/ou ces habitudes de vie peuvent également rendre la peau, y compris le cuir chevelu, plus fragile. On parle alors de « peau fragilisée ».

[0084] Dans certains modes de réalisation, la combinaison selon l'invention est utilisée chez un sujet présentant une peau sensible ou une peau fragilisée.

[0085] Dans un mode de réalisation particulier, la combinaison d'actifs selon l'invention permet d'augmenter, de rétablir ou de maintenir l'abondance de *S. epidermidis* au niveau de la peau.

[0086] Dans un mode de réalisation particulier, la combinaison d'actifs selon l'invention permet de diminuer, de rétablir ou de maintenir l'abondance de *S. aureus* au niveau de la peau.

[0087] Dans certains modes de réalisation, la combinaison d'actifs selon l'invention permet de maintenir ou de restaurer le rapport de la population *S. epidermidis* versus *C. acnes* au niveau de la peau. En particulier la combinaison d'actifs selon l'invention permet d'augmenter le rapport de la population *S. epidermidis* versus *C. acnes* au niveau de la peau sensible ou fragilisée, notamment au niveau du cuir chevelu sensible ou fragilisé.

[0088] Dans un mode de réalisation particulier, la combinaison d'actifs selon l'invention permet d'augmenter, de rétablir ou de maintenir l'abondance globale des bactéries appartenant au genre *Staphylococcus* au niveau de la peau, en particulier au niveau du cuir chevelu, de préférence au niveau d'un cuir chevelu sensible ou fragilisé.

[0089] Dans un mode de réalisation particulier, la combinaison d'actifs selon l'invention permet de diminuer, ou de rétablir l'abondance globale des bactéries appartenant à un genre choisi parmi *Acinetobacter*, *Bacterioidetes*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Rothia*, et les combinaisons de ceux-ci, au niveau de la peau, en particulier au niveau du cuir chevelu, de préférence au niveau d'un cuir chevelu sensible ou fragilisé.

- [0090] Dans un autre mode de réalisation particulier, la combinaison d'actifs selon l'invention permet de diminuer ou de rétablir l'abondance globale des bactéries appartenant aux *Protéobacteria* et d'augmenter ou de rétablir l'abondance globale des bactéries appartenant aux *Firmicutes* au niveau de la peau, en particulier au niveau du cuir chevelu, de préférence au niveau d'un cuir chevelu sensible ou fragilisé.
- [0091] Dans un mode de réalisation particulier, la combinaison d'actifs selon l'invention permet de maintenir ou de restaurer le rapport de la population *S. acnes* versus *S. epidermidis* et/ou *C. acnes* versus *S. aureus* au niveau de la peau. En particulier la combinaison d'actifs selon l'invention permet de diminuer le rapport de la population *S. acnes* versus *S. epidermidis* et/ou le rapport *C. acnes* versus *S. aureus* au niveau de la peau sensible ou fragilisée, de préférence au niveau du cuir chevelu sensible ou fragilisé.
- [0092] Dans certains modes de réalisation, la combinaison d'actifs selon l'invention permet de maintenir ou de restaurer le rapport de la population de *C. acnes* versus la population de *S. epidermidis*, et/ou le rapport de la population de *C. acnes* versus la population de *S. aureus* et/ou le rapport *S. epidermidis* versus *S. aureus* dans le microbiote cutané de la peau saine.
- [0093] Dans certains modes de réalisation, la combinaison d'actifs selon l'invention est utilisée pour prévenir ou traiter une altération non-pathologique d'une propriété mécanique ou visuelle de la peau causée par un déséquilibre du microbiote. De telles altérations englobent, sans y être limitées, une diminution de la fonction barrière de la peau, une perte de souplesse de la peau,
- [0094] une perte d'élasticité de la peau, une peau moins hydratée, une perte d'homogénéité du teint de la peau, et une augmentation des rougeurs, notamment consécutivement à l'exposition à un stress extérieur.

Le peptide selon l'Invention

- [0095] Le peptide selon l'invention est un peptide de formule (I)
- [0096] A-X-Gly-His-Lys-Y (I)
- [0097] dans laquelle :
- [0098] X représente une chaîne de 1 à 3 résidus de lysine, éventuellement méthylés,
- [0099] Y représente OH ou NH₂, et
- [0100] A représente H ou un radical R-C(O)- dans lequel
- [0101] R représente une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, de 1 à 24 atomes de carbone ou de 1 à 18 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs hydroxyles, ou
- [0102] R-C(O)- représente le radical de l'acide lipoïque ou la forme réduite de celui-ci, le radical de l'acide dihydrolipoïque, ou le radical de l'acide rétinolique.
- [0103] Dans certains modes de réalisation, R est une chaîne hydrocarbonée présentant de 1 à

6 insaturations, de préférence de 1 à 3 double liaisons.

- [0104] « A est H » signifie que le groupement NH_2 de l'acide aminé en N-terminal n'est pas modifié.
- [0105] « A est R-C(O)- » signifie que le groupement NH_2 de l'acide aminé en N-terminal est modifié en « R-C(O)-NH- .
- [0106] « Y est OH » signifie que le groupement en C-terminal est $-\text{COOH}$ et donc que la lysine n'est pas modifié en C-terminale.
- [0107] « Y est NH_2 » signifie que le groupement en C-terminal est $-\text{CONH}_2$ et donc que le groupement $-\text{COOH}$ en C-terminale a été remplacé par $-\text{CONH}_2$ (fonction amide).
- [0108] De tels peptides sont décrits dans le brevet EP 1 663 285.
- [0109] Dans un mode de réalisation particulier, le peptide de formule (I) est choisi parmi les peptides de séquence $\text{A-[SEQ ID NO :X]-Y}$ dans laquelle SEQ ID NO :X est choisie parmi l'une quelconque des séquences de $\text{SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,}$ ou 14, de préférence de SEQ ID NO:1 ou SEQ ID NO:4
- [0110] Dans un mode de réalisation préféré, le peptide de formule (I) est un térapeptide de formule (IIa) ou (IIb) :
- [0111] - $\text{A-MeLys-Gly-His-Lys-Y}$ (IIa) (ou A-[SEQ ID NO:4]-Y) ou
- [0112] - $\text{A-Lys-Gly-His-Lys-Y}$ (IIb) (ou A-[SEQ ID NO:1]-Y)
- [0113] A et Y étant tels que définis dans la formule (I).
- [0114] MeLys désigne la méthyl-lysine, c'est-à-dire une lysine comprenant un substituant méthyle sur la fonction amine de sa chaîne latérale.
- [0115] Dans un mode de réalisation particulier, le peptide de formule (I), (IIa) ou (IIb) est tel que Y est NH_2 et A est H ou un radical R-C(O)- dans lequel R représente une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone. De préférence R est une chaîne saturée. Par exemple, dans le peptide de formule (I), (IIa) ou (IIb), R est une chaîne saturée, de préférence linéaire, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.
- [0116] Dans un mode de réalisation préféré, RC(O)- correspond au radical acétyl $\text{CH}_3\text{C(O)-}$.
- [0117] Les acides aminés présents dans le peptide de formule (I), (IIa) ou (IIb) peuvent être indépendamment de configuration D ou L, de préférence L.
- [0118] Dans un mode de réalisation préféré, le peptide selon l'invention est l'Acétyl Térapeptide-3 de Numéro de CAS : 827306-88-7 ou un sel cosmétiquement acceptable de celui-ci.
- [0119] Le peptide de formule (I), (IIa) ou (IIb) peut être sous forme libre ou sous forme de sel, de préférence cosmétiquement acceptable.
- [0120] Il peut s'agir d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel d'addition de base.
- [0121] Le sel d'addition d'acide peut être formé par réaction avec un acide inorganique, ou «

acide minéral », tel que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, iodique, sulfurique, sulfamique, bisulfurique, phosphorique ou nitrique, par exemple, ou avec un acide organique, tel que comme formique, acétique, pyruvique, trifluoroacétique, propionique, butyrique, hexanoïque, heptanoïque, citrique, tartrique, stéarique, lactique, oxalique, malonique, succinique, malique, adipique, cette liste n'étant pas exhaustive.

- [0122] Dans d'autres modes de réalisation, le composé de l'invention se présente sous la forme d'un sel d'addition de base. Les bases utilisables pour obtenir de tels sels sont par exemple les hydroxydes de métaux alcalins, notamment l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de lithium ; les hydroxydes de métaux alcalino-terreux, tels que l'hydroxyde de baryum et l'hydroxyde de calcium ; et les bases organiques, telles que la pipéridine, la diéthanolamine et la N-méthylglucamine, cette liste n'étant pas exhaustive.
- [0123] Les sels adaptés englobent notamment les sels d'hydrochlorure, les sels d'acétate, les sels de citrate, les sels de potassium ou encore les sels de sodium.
- [0124] A titre d'exemple quand Y est NH₂, le peptide peut se présenter sous la forme d'un sel d'acétate.
- [0125] Le peptide selon l'invention peut être préparé par toute méthode connue par l'homme du métier, par exemple par synthèse peptidique sur support solide en mettant en œuvre des techniques bien connues de l'homme du métier.

L'Extrait de trèfle rouge selon l'Invention

- [0126] L'extrait de trèfle rouge (*Trifolium pratense*) selon l'Invention est typiquement obtenu à partir d'une partie aérienne de la plante, à savoir les tiges, les feuilles et/ou les fleurs, de préférence les fleurs. L'extrait est préparé par extraction à l'aide d'un solvant organique éventuellement en mélange dans l'eau.
- [0127] De préférence, l'extrait de trèfle rouge est un extrait hydroalcoolique.
- [0128] Au sens de l'Invention, un extrait hydroalcoolique se réfère à un extrait dont le procédé de fabrication comprend une étape d'extraction hydroalcoolique, c'est-à-dire une extraction à l'aide d'un mélange eau/alcool.
- [0129] Au sens de l'Invention, le terme « alcool » englobe les alcools inférieurs, notamment en C₂-C₅, la glycérine, les alcanediols en C₂-C₅ et les mélanges de ceux-ci.
- [0130] A titre d'exemple, l'alcool peut être choisi parmi la glycérine, l'éthanol, le propanol, le butanol, les isomères de ceux-ci tels que l'isopropanol, le tert-butanol, le pentanol, l'éthylène glycol, le 1,3-propanediol, et les mélanges de ceux-ci. Les solvants préférés sont l'éthanol, l'isopropanol, le glycerol et leurs mélanges.
- [0131] Le rapport volumique « alcool/eau » dans le mélange hydroalcoolique est typiquement compris dans une gamme allant de 0,01 à 20,0 par exemple d'environ 0,5 à environ 10.
- [0132] Typiquement, la matière végétale de trèfle rouge est broyée et est mise à macérer

dans un mélange hydroalcoolique. Cette étape de macération peut être réalisée à température ambiante ou en présence d'un chauffage. Dans certains modes de réalisation, l'étape de macération est réalisée sous agitation ou en présence d'ultrason. A l'issue de l'étape de macération, la phase liquide est récupérée puis concentrée.

[0133] Dans certains modes de réalisation, l'extrait concentré peut subir une étape de traitement supplémentaire, par exemple une étape de chromatographie.

[0134] A la fin du procédé d'extraction, l'extrait est typiquement lyophilisé sous la forme d'une poudre.

[0135] Dans un mode de réalisation préféré, l'extrait de trèfle rouge est enrichi en flavonoïdes, en particulier de biochanin A, c'est-à-dire qu'il contient au moins 5% en poids de flavonoïdes.

Sujet d'intérêt

[0136] La combinaison du peptide de formule (I) et de l'extrait de trèfle rouge tels que décrits ici peut être utilisée par voie topique chez tout type de sujet humain. Le sujet humain a de préférence au moins 15 ans. Il peut s'agir d'un homme ou d'une femme. Dans certains modes de réalisation, le sujet est un homme ou une femme ayant au moins 35 ans, de préférence au moins 40 ou 45 ans.

[0137] Dans un mode de réalisation particulier, le sujet a une peau mature.

[0138] Dans certains modes de réalisation, le sujet est une femme pré-ménopausée (e.g. entre 45 et 55 ans) ou ménopausée.

[0139] Dans certains modes de réalisation, le sujet est à risque de présenter une dysbiose cutanée. Le risque de dysbiose peut être lié à l'exposition du sujet à un stress extérieur et/ou à une condition de vie, par exemple tels que décrits ci-avant et/ou à une modification hormonale physiologique (puberté, ménopause, vieillissement.).

[0140] Dans un autre mode de réalisation, le sujet a une peau sensible ou une peau fragilisée, notamment un cuir chevelu fragilisé ou sensible.

[0141] *Mode d'utilisation de la combinaison selon l'invention*

[0142] L'extrait de trèfle rouge et le peptide selon l'invention sont appliqués par voie topique, c'est-à-dire sur la peau. Ils peuvent être appliqués directement sur la peau ou incorporés dans un produit cosmétique au préalable. De préférence, l'extrait de trèfle et le peptide selon l'invention sont appliqués au moyen d'un ou plusieurs produits cosmétiques.

[0143] L'extrait de trèfle rouge et le peptide selon l'invention sont utilisés en combinaison, c'est-à-dire qu'ils sont appliqués sur la peau de manière séquentielle, consécutive ou simultanée.

[0144] De manière préférée, l'extrait de trèfle rouge et le peptide de formule (I) sont appliqués simultanément sur la peau. Ils sont ainsi typiquement contenus dans le même produit cosmétique qui est appliqué sur la peau. Des produits cosmétiques adaptés à

une application sur la peau, notamment sur le cuir chevelu sont décrits ci-après.

- [0145] Le rapport massique de l'extrait de trèfle rouge sur le peptide de formule (I) est généralement compris dans une gamme allant de 0,1 à 10,0 de préférence de 0,1 à 5,0.
- [0146] La combinaison d'extrait de trèfle rouge et le peptide de formula (I) selon l'Invention représente ensemble généralement de 0,0001% à 10%, de préférence de 0,0001% à 5% en poids du produit cosmétique.
- [0147] Dans les méthodes et utilisations cosmétiques selon l'invention, la dose à administrer et la fréquence d'administration de l'extrait selon l'invention varient en fonction de l'effet cosmétique recherché, des caractéristiques de l'individu, en particulier de son sexe, de son âge et de son type de peau.
- [0148] Typiquement, l'extrait peut être appliqué au moins une fois toutes les deux semaines au moins une fois par semaine, voire 2 à 3 fois par semaine et même quotidiennement sur la peau, y compris le cuir chevelu.
- [0149] La combinaison ou le produit cosmétique selon l'invention peuvent être appliqués sans rinçage ou pendant quelques secondes voire quelques minutes avant rinçage, sur la peau, y compris le cuir chevelu.
- [0150] A titre d'exemple, la combinaison du peptide de formule (I) et de l'extrait de trèfle rouge selon l'invention peut être appliquée au moins une fois par semaine sur le cuir chevelu sous la forme d'un shampoing ou après-shampooing ou de tout autre produit capillaire avec rinçage. Le produit capillaire est laissé quelques secondes (e.g. au moins 30 s) voire quelques minutes (e.g. de 2 à 5 min) avant d'être rincé. Ce traitement peut être réalisé au moins une fois par semaine, par exemple au moins deux ou trois fois par semaine.
- [0151] A titre d'exemple supplémentaire, la combinaison selon l'invention peut être appliquée sous la forme d'une huile, d'un sérum ou d'une lotion capillaire sur le cuir chevelu sans rinçage.
- [0152] Les traitements et utilisations selon l'invention peuvent durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Ingrédient cosmétique selon l'Invention

- [0153] Dans certains modes de réalisation, le peptide et l'extrait de trèfle rouge selon l'invention sont préformulés ensemble sous la forme d'un ingrédient fonctionnel avant d'être intégrés dans une composition cosmétique ou dans un produit cosmétique.
- [0154] Ainsi dans certains modes de réalisation, la combinaison du peptide et de l'extrait de trèfle rouge se présente sous la forme d'un ingrédient fonctionnel. L'ingrédient fonctionnel comprend (i) le peptide selon l'invention, (ii) l'extrait de trèfle rouge selon l'Invention et (iii) un véhicule acceptable sur le plan cosmétique.
- [0155] Le véhicule peut être de toute sorte, il peut s'agir d'un support solide comme la maltodextrine ou d'un solvant acceptable sur le plan cosmétique. Par exemple, le peptide

et l'extrait de trèfle rouge selon l'Invention peuvent être mis en suspension, voire dilués dans un solvant choisi parmi le citrate de triéthyle, le glycérol (également appelé glycérine), les C₂-C₈, de préférence les C₂-C₅ alcanediols tels que le propanediol, le butylène glycol, le pentylène glycol et leurs isomères, les esters de cétal par ex. les lévulinate de cétal tels que le lévulinate de méthyle ou d'éthyle ou le lévulinate de cétal de glycérol, l'eau, et leurs mélanges.

- [0156] De préférence, le véhicule est un mélange d'eau et d'alcanediol (par exemple d'eau et de C₂-C₅ alcanediols), par exemple d'eau et de butylène glycol.
- [0157] Dans certains modes de réalisation, l'ingrédient fonctionnel peut comprendre un ou plusieurs excipients additionnels acceptables sur le plan cosmétique. Le ou les excipients additionnels peuvent être choisis parmi un agent épaississant, un agent antioxydant, un agent conservateur, un agent de viscosité, un surfactant, un agent de vectorisant, un agent tampon, et leurs combinaisons.
- [0158] Dans mode de réalisation, l'excipient additionnel est un agent de viscosité tel que le dextran.
- [0159] A titre d'exemple, l'ingrédient fonctionnel comprend la combinaison selon l'invention ((i) un peptide de formule (I) selon l'invention et (ii) l'extrait de trèfle rouge) et (iii) du dextran dans un mélange butylène glycol/eau.
- [0160] Un exemple d'ingrédient fonctionnel adapté est par exemple le produit Capixyl™ commercialisé par la Demanderesse.
- [0161] L'ingrédient fonctionnel est de préférence dilué dans un support adapté ou intégré dans un produit cosmétique. L'ingrédient fonctionnel selon l'invention représente généralement de 0,01% à 10%, de préférence de 0,1% à 5% en poids du produit cosmétique
- [0162] Composition ou produit cosmétique selon l'Invention
- [0163] La combinaison d'extrait de trèfle rouge et de peptide de formule (I) selon l'Invention est typiquement intégrée dans une composition cosmétique pour être appliquée sur la peau.
- [0164] La composition cosmétique selon l'invention comprend généralement de 0,0001% à 10%, de préférence de 0,0001% à 5% en poids de la combinaison selon l'invention.
- [0165] Comme indiqué ci-avant, la combinaison selon l'Invention est intégrée dans ladite composition cosmétique sous la forme d'un ingrédient fonctionnel tel que décrit ci-avant. L'ingrédient fonctionnel selon l'invention représente généralement de 0,1% à 10%, de préférence de 0,5% à 5% en poids de la composition cosmétique.
- [0166] La composition cosmétique peut comprendre, en outre, un ou plusieurs excipients acceptables sur le plan cosmétique, typiquement de 50% à 99,99% en poids, de préférence de 60% à 99,90% en poids, les pourcentages se référant au poids total de la composition cosmétique.

- [0167] Le ou les excipients acceptables sur le plan cosmétique présents dans la composition cosmétique selon l'invention peuvent être choisis parmi les véhicules tels qu'une solution aqueuse, une eau déminéralisée, une eau minérale, thermale ou florale, les solvants en particulier les alcools inférieurs notamment l'éthanol, l'isopropanol, le di-propylène glycol, le butylène glycol, le propanediol, le pentylène glycol et le propylène glycol, les agents dispersants, les agents gélifiants ou épaississants, les émoullients, les agents de vectorisation comme les phospholipides, les conservateurs, les absorbeurs d'odeur, les agents régulateurs du pH ou les agents neutralisants, les agents lavants ou tensio-actifs notamment les tensio-actifs anioniques, cationiques, amphotères ou non ioniques, les agents séquestrants, des agents stabilisateurs de mousse, des agents moussants, les humectants tels que la glycérine ou le sorbitol, les agents mouillants, les agents dispersants, les parfums, les pigments et autres agents colorants, les agents nacrants, les agents opacifiants, les agents adoucissants, les agents huileux comme les huiles ou des graisses d'origine végétale comme les huiles essentielles, les huiles de silicone, les esters d'alcool gras, d'agents fixants ou plastifiants et/ou d'autres substances utilisées couramment en formulation dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.
- [0168] La composition cosmétique selon l'invention peut en outre comprendre, à titre optionnel, un ou plusieurs agents actifs cosmétiques, typiquement entre 0,0001% à 10,0% en poids d'un ou de plusieurs agents cosmétiques actifs. Il peut s'agir d'agents antipelliculaires, de filtres UV, d'agents apaisants, d'agents sébo-régulateurs, d'agents hydratants, d'agents lissants, d'agents antiâge, et les combinaisons de ceux-ci.
- [0169] La composition cosmétique peut se présenter sous toute forme adaptée à l'application topique sur la peau, notamment sur le cuir chevelu. La composition cosmétique peut se présenter sous la forme de solutions aqueuses, de dispersions, d'émulsions huile-dans-eau (H/E) ou eau-dans huile (E/H) ou multiples (triple : E/H/E ou H/E/H), des nanoémulsions, en particulier des nanoémulsions H/E, dont la taille des gouttes est inférieure à 100nm, de gels aqueux, de dispersions, de poudres, de laques, d'aérosols, de sprays, d'huiles, de sérums, de mousses, cette liste n'étant pas exhaustive.
- [0170] Typiquement, la composition cosmétique se présente sous la forme d'un produit cosmétique. Il peut s'agir d'un produit à rincer ou sans rinçage.
- [0171] On peut citer à titre d'exemple de produits cosmétiques, les produits de maquillage, les produits de soin ou encore les produits d'hygiène corporelle. Il peut s'agir notamment d'une lotion, un lait, un sérum, un gel aqueux ou huileux, une émulsion, une crème notamment une crème de jour ou une crème de nuit, un gel-crème, une eau de soin, une pommade, un baume, un fond de teint, un spray, un ombre à paupière, un stick, un rouge à lèvres, un gloss, un baume à lèvres, une mousse, un déodorant, un masque nourrissant, un gel douche, un shampooing, un après-shampooing, un sérum,

un onguent et un produit exfoliant ou gommant.

[0172] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique se présente sous la forme d'un produit capillaire. Le produit capillaire peut être un produit avec ou sans rinçage. De préférence, ledit produit capillaire est choisi parmi un shampoing y compris un shampoing sec ou solide, un après-shampoing, un masque capillaire, un baume capillaire, une crème capillaire, une huile capillaire, un sérum capillaire, une laque capillaire, un gel fixant, un spray capillaire, un spray solaire, ou encore une lotion capillaire.

[0173] D'autres aspects et avantages de la présente Invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et en aucun cas comme limitatifs.

Exemple 1 : Evaluation de l'Ingrédient actif

[0174] Les microorganismes présents à la surface de la peau jouent un rôle essentiel dans la protection de l'invasion de pathogènes mais aussi dans l'éducation système immunitaire. Comme la peau, le microbiome agit de concert avec la peau afin d'assurer une fonction barrière contre les agressions extérieures. Une dysbiose du microbiote peut altérer ses interactions avec la peau. A terme, la fonction barrière de la peau, mais aussi son aspect visuel et sa sensibilité aux agressions extérieures peuvent être altérées. Le cuir chevelu est une extension de la peau avec les mêmes exigences dans le maintien du microbiote. En effet, une dysbiose du microbiote du cuir chevelu est associée à un cuir chevelu sensible pouvant conduire *in fine* à une fragilité du cheveu. Il a été découvert 25 % de la population microbienne cutanée se retrouvent au niveau du cuir chevelu. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que l'utilisation de Capixyl™ en produit de rinçage permet la modulation de bactéries qui sont impliquées dans le développement de peau et de cuir chevelu sensible.

Objectif

[0175] L'objectif de l'étude était d'évaluer la variation de souches bactériennes au niveau du scalp, étant une niche représentative des principales bactéries présentes ailleurs sur la peau, suite à utilisation répétée de produits capillaires comprenant la combinaison selon l'Invention.

[0176] La combinaison selon l'Invention a été introduite dans les produits capillaires mise en œuvre dans cette étude sous la forme de l'Ingrédient Capixyl™. Le Capixyl™ comprend un extrait hydroalcoolique de fleurs de trèfle rouge et l'Acétyl tétrapeptide de N°CAS 827306-88-7 dans un mélange butylène glycol/eau en tant que support.

Protocole

-Panel

[0177] 23 volontaires (hommes, femmes) de 18 à 65 ans manifestants un cuir chevelu

sensible ou fragilisé en raison du stress, de la fatigue ou de la saison.

- Formules des produits rincés

[0178] Formule du Shampoing

INCI	Formule Active %
Décyl glucoside	8,00
Bétaïne	3,50
Sodium Benzoate	0,30
Acide Lévulinique (et) levulinate de sodium (et) Glycérine (et) eau	1,00
eau	84,60
Gomme de xanthane	1,10
Butylène glycol	0,00
Butylène Glycol, Eau, Dextran, Acétyl Tetrapeptide-3, Extrait hydroalcoolique de fleurs de Trifolium Pratense (Capixyl™) – Combinaison selon l'invention	1,50

[0179] Formule du revitalisant

INCI	Formule Active %
Tetrasodium EDTA	0,10
Gomme de xanthane	0,30
Alcool Cétéaryl (et) Cetearéth-20	5,00
Alcool Cétéaryl	4,00
Capric/Caprylic Triglycérides	9,00
Phénoxyéthanol, Méthylparaben, Ethylparaben, Butylparaben, Propylparaben	0,80
Tocopherol (et) Huile de graines d'Helianthus Annuus	0,20
Cocamidopropyl betaine	3,00
Eau	76,02
Butylène glycol	0,00
Eau (et) Acide Citrique	0,08
Butylène Glycol, Eau, Dextran, Acétyl Tetrapeptide-3, Extrait hydroalcoolique de fleurs de Trifolium Pratense	1,50

(Capixyl™) - Combinaison selon l'invention	
--	--

- Traitement

[0180] Les volontaires ont appliqué la combinaison shampooing et revitalisant tous les deux jours pendant 90 jours. Le cuir chevelu a été massé avec le shampooing pendant au moins une minute, avant d'être rincé à l'eau abondamment. Ensuite le revitalisant a été appliqué et massé pendant au moins deux à trois minutes, avant d'être rincé à l'eau abondamment.

- Collecte d'échantillons de microbiome

[0181] Le prélèvement du microbiote du scalp a été fait à Jour 0, avant l'application des formules actives de rinçage, et 90 jours après leurs applications selon le protocole établis. Les prélèvements ont été réalisés à l'aide du kit Sequential Skin utilisé suivant les instructions du fabricant (Sequential Skin Ltd., UK). Brièvement, un patch adhésif Sequential Skin a été appliqué sur le scalp du participant pendant 10 s, puis mis dans une solution de conservation de manière à conserver l'ADN microbien qui est ensuite extrait selon le protocole d'extraction d'ADN de Sequential Skin (Sequential Skin Ltd., UK). Après l'extraction de l'ADN total microbien, la pureté et la qualité des échantillons ont été évaluées avant de procéder à la détection des bactéries. Pour ce faire, une qPCR à haut débit a été réalisée en utilisant le marqueur ARN 16S ce qui permet de quantifier la communauté bactérienne par séquençage.

- Évaluation des principales bactéries

[0182] L'abondance absolue a été calculée pour les principales bactéries présentes sur la peau et le cuir chevelu, notamment *S. epidermidis*, *S. aureus* et *C. acnes*, pour mettre en évidence les ratio *C. acnes*/*S. epidermidis*, *C. acnes* / *S. aureus*, *S. epidermidis*/*S. aureus* et *S. epidermidis*/*C. acnes*. Le pourcentage des familles et genres de bactéries à Jour 90 a été obtenue en normalisation la moyenne du jour 0 à 100%.

- Méthode statistique

[0183] Selon le test de normalité dans le résultat d'homogénéisation de variance, le test T apparié ou le test Wilcoxon ont été utilisés pour quantifier les bactéries présentes le cuir chevelu. La valeur de signification statistique est $p < 0,05$ (# $p < 0,1$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

Résultats

[0184] **Études des abondances absolues des espèces bactériennes dont la modulation est associée à une peau sensible.**

[0185] Les résultats sont illustrés en [Fig.1]. Après 90 jours d'application du shampooing et du revitalisant comprenant Capixyl™, le nombre absolu de *S. epidermidis* est significativement augmenté, celui de *S. aureus* tend à significativement diminuer alors que la quantité absolue de *C. acnes* ne varie pas. La combinaison selon l'Invention a la

capacité de moduler spécifiquement la quantité absolue des bactéries associées à une peau sensible et favorise le rétablissement d'un microbiote sain au niveau de la peau.

[0186] **Étude du ratio bactérien spécifique des peaux sensibles**

[0187] Le ratio *S. epidermidis*/*C. acnes* est diminué chez les peaux sensibles (Keum et al., Microorganisms, 2020 (Structures of the Skin Microbiome and Mycobiome Depending on Skin Sensitivity)).

[0188] Le résultat est illustré à la [Fig.2]. Comparer au jour 0, le ratio *S. epidermidis*/*C. acnes* augmente significativement après 90 jours d'application de la combinaison selon l'invention. La combinaison selon l'Invention permet de rétablir le ratio *S. epidermidis* / *C. acnes* et favorise le rééquilibrage du microbiote de la peau.

[0189] **Résultats concernant les populations de bactéries associées à la dysbiose du cuir chevelu**

[0190] - **Étude des familles bactériennes principales du cuir chevelu**

[0191] Les résultats sont illustrés à la [Fig.3].

[0192] Comparer au jour 0, après 90 jours d'application de la combinaison selon l'Invention, comme attendu le nombre absolu des *Actinobactérium* ne varie pas. En revanche, l'abondance absolue de *Proteobacterium* diminue significativement et celle des *Firmicutes* augmente significativement.

[0193] L'application de la combinaison selon l'Invention sur un cuir chevelu sensible agit de manière spécifique sur les familles bactériennes impliquées dans la dysbiose. La combinaison selon l'Invention permet de rétablir l'équilibre du microbiote et favorise ainsi la santé du cuir chevelu.

[0194] - **Études des différents genres de bactéries présentent au niveau du cuir chevelu.**

[0195] Les résultats sont illustrés en [Fig.4].

[0196] Comparer au jour 0, l'application de la combinaison selon l'Invention pendant 90 jours ne modifie pas de manière significative l'abondance absolue des bactéries du genre *Cutibacterium*. En revanche, les populations bactériennes globales des genres *Acinetobacter*, *Bacteroidetes*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Rothia* et *Acinetobacter* diminuent significativement. Inversement, la population absolue des bactéries du genre *Staphylococcus* augmente significativement.

[0197] La combinaison selon l'Invention est capable de moduler les populations de certains genres bactériens et pour permet le rétablissement d'un microbiote sain au niveau du cuir chevelu

[0198] **Étude des principaux ratios de bactéries du cuir chevelu**

[0199] Les résultats sont illustrés à la [Fig.5]

[0200] Comparer au jour 0, après 90 jours d'application de la combinaison selon l'Invention, le ratio *C. acnes*/*S. epidermidis* est et celui de *C. acnes*/*S. aureus* sont significativement diminués. Comme attendu, le ratio *S. epidermidis*/*S. aureus* ne varie pas de

manière significative.

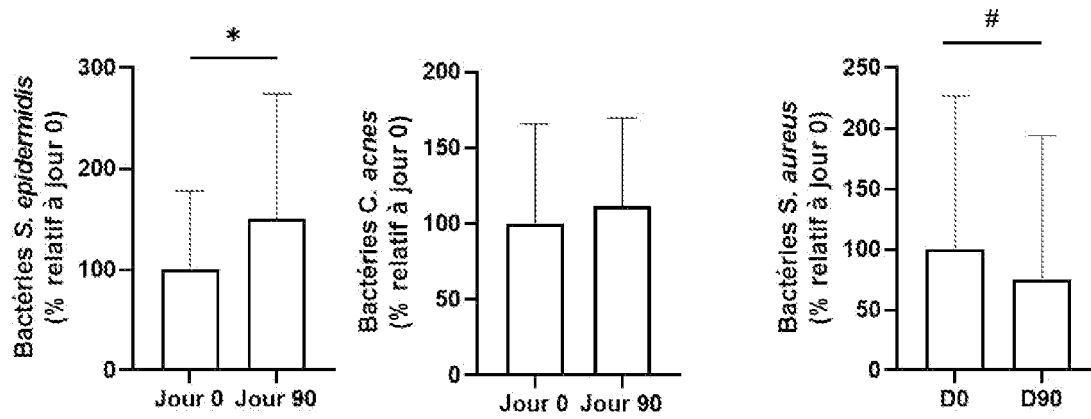
- [0201] L'application de la combinaison selon l'Invention sur un cuir chevelu sensible présentant une dysbiose permet de rétablir l'équilibre du microbiote, favorisant ainsi la santé du cuir chevelu.

Revendications

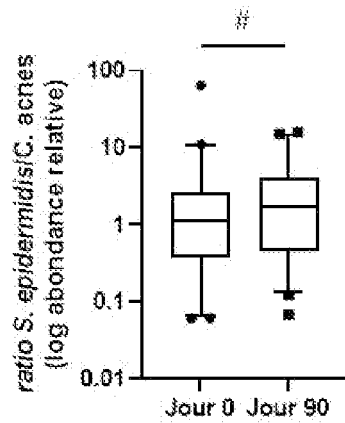
- [Revendication 1] Utilisation cosmétique d'un peptide de formule générale (I) :
 A-X-Gly-His-Lys-Y (I) dans laquelle :
 X représente une chaîne de 1 à 3 résidus de lysine, éventuellement méthylés,
 Y représente OH ou NH₂, et
 A représente H ou un radical R-C(O)- dans lequel :
 - R représente une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, de 1 à 24 de carbones, linéaire ou ramifiée, ou R-C(O)- représente le radical de l'acide lipoïque ou la forme réduite de celui-ci, le radical de l'acide dihydrolipoïque ou le radical de l'acide rétinoïque,
 en combinaison avec un extrait de trèfle rouge en tant qu'agent pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote de la peau saine.
- [Revendication 2] Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle le peptide de formule (I) est un tétrapeptide de formule (IIa) ou (IIb) :
 - A-MeLys-Gly-His-Lys-Y (IIa) (A-[SEQ ID NO:4]-Y) ou
 - A-Lys-Gly-His-Lys-Y (A-[SEQ ID NO:1]-Y) (IIb)
 A et Y étant tels que définis dans la revendication 1.
- [Revendication 3] Utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle
 - le peptide est tel que Y est NH₂ et A est H ou un radical R-C(O)- dans lequel R représente une chaîne hydrocarbonée, saturée ou insaturée, de 1 à 6 atomes de carbone, et
 - l'extrait est un extrait hydroalcoolique de fleurs de trèfle rouge.
- [Revendication 4] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le peptide de formule (I) en combinaison avec l'extrait de trèfle rouge est utilisé pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote du cuir chevelu sain, notamment pour promouvoir la santé du cuir chevelu.
- [Revendication 5] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le peptide de formule (I) en combinaison avec l'extrait de trèfle rouge est utilisé pour rééquilibrer les, ou maintenir l'équilibre des, populations bactériennes de *S. epidermidis*, *C. acnes*, et *S. aureus* au niveau du microbiote de la peau saine, y compris le cuir chevelu.
- [Revendication 6] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge sont utilisés chez un individu ayant une peau fragilisée ou sensible, de préférence un cuir chevelu fragilisé ou sensible.
- [Revendication 7] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes dans

- laquelle le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge sont présents en tant qu'agents actifs dans un produit cosmétique.
- [Revendication 8] Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le produit cosmétique est choisi parmi un produit de maquillage, un produit de soin ou un produit d'hygiène corporelle.
- [Revendication 9] Utilisation selon la revendication 7 ou 8 dans laquelle le produit cosmétique est un produit capillaire choisi parmi dans le groupe constitué par un shampoing y compris un shampoing sec ou solide, un après-shampoing, un baume capillaire une huile capillaire, un sérum capillaire, une laque capillaire, un gel fixant capillaire, et un spray capillaire.
- [Revendication 10] Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 9 dans laquelle le peptide de formule (I) et l'extrait de trèfle rouge sont incorporés dans le produit cosmétique sous la forme d'un ingrédient fonctionnel comprenant (i) ledit peptide, (ii) ledit extrait de trèfle rouge et un véhicule acceptable sur le plan cosmétique.
- [Revendication 11] Utilisation selon la revendication 10 dans laquelle le véhicule acceptable sur le plan cosmétique est choisi parmi le citrate de triéthyle, le glycérol (également appelé glycérine), les C_2 - C_8 , de préférence les C_2 - C_5 alcanediols tels que le propanediol, le butylène glycol, le pentylène glycol et leurs isomères, les esters de cétal par ex. les lévulinales de cétales tels que le lévulinate de méthyle ou d'éthyle, l'eau, et leurs mélanges.
- [Revendication 12] Utilisation selon la revendication 10 or 11 dans laquelle l'ingrédient fonctionnel comprend un mélange butylène glycol/eau en tant que véhicule acceptable sur le plan cosmétique, et en option du dextran.
- [Revendication 13] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le peptide en combinaison avec l'extrait de trèfle rouge est utilisé pour traiter, atténuer ou prévenir une ou plusieurs altérations non-pathologiques causées par une dysbiose au niveau de la peau saine, de préférence choisies parmi une diminution de la fonction barrière de la peau, une perte de souplesse de la peau, une perte d'élasticité de la peau, une perte d'hydratation de la peau, et une perte d'homogénéité du teint de la peau.

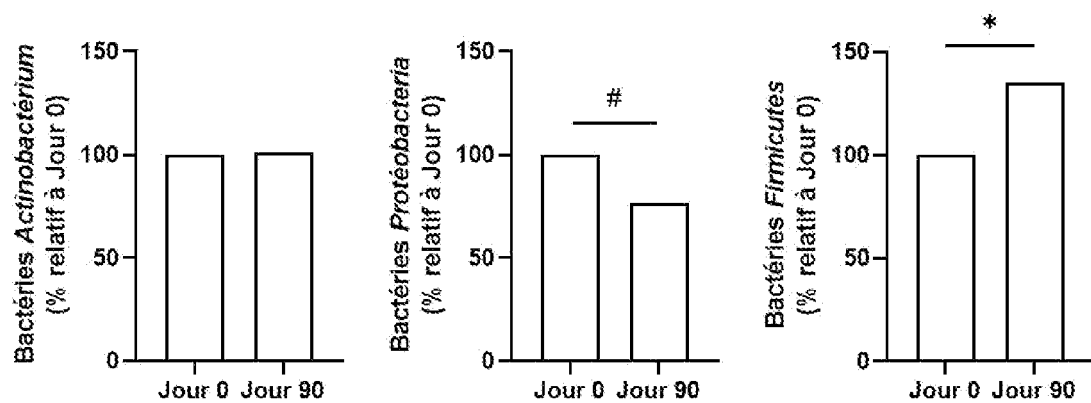
[Fig. 1]



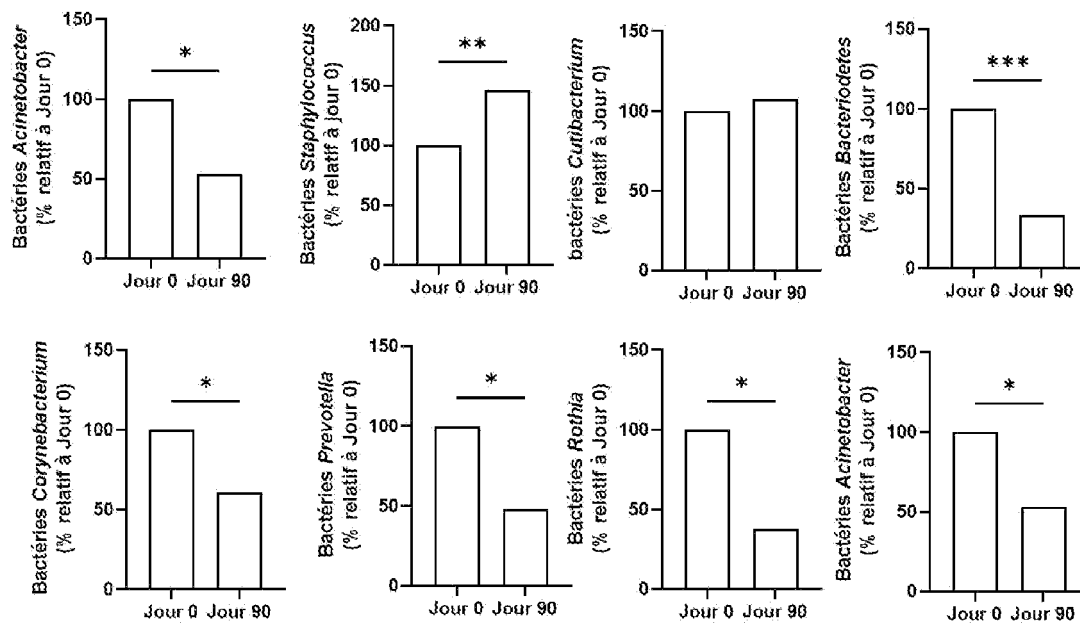
[Fig. 2]



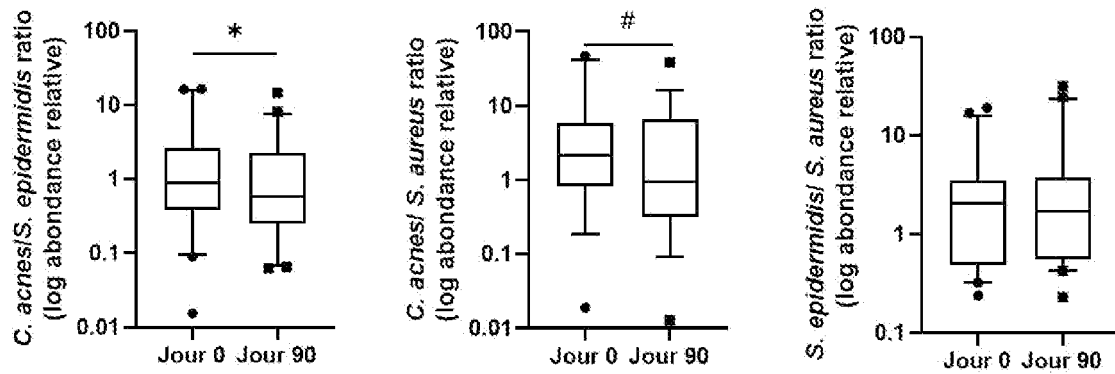
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



Sequence de nucléotide

Sequence Listing

1	Sequence Listing Information	
1-1	File Name	B4142FR00 - Seq List.xml
1-2	DTD Version	V1_3
1-3	Software Name	WIPO Sequence
1-4	Software Version	2.3.0
1-5	Production Date	2024-07-09
1-6	Original free text language code	
1-7	Non English free text language code	
2	General Information	
2-1	Current application: IP Office	FR
2-2	Current application: Application number	
2-3	Current application: Filing date	
2-4	Current application: Applicant file reference	B4142FR00
2-5	Earliest priority application: IP Office	
2-6	Earliest priority application: Application number	
2-7	Earliest priority application: Filing date	
2-8en	Applicant name	Lucas Meyer Cosmetics
2-8	Applicant name: Name Latin	
2-9	Inventor name	
2-9	Inventor name: Name Latin	
2-10fr	Invention title	Combinaison d'actifs cosmétiques pour maintenir ou rééquilibrer le microbiote cutané
2-11	Sequence Total Quantity	14
3-1	Sequences	
3-1-1	Sequence Number [ID]	1
3-1-2	Molecule Type	AA
3-1-3	Length	4
3-1-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..4 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-1-5	Residues KGHK	
3-2	Sequences	
3-2-1	Sequence Number [ID]	2
3-2-2	Molecule Type	AA
3-2-3	Length	5

3-2-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..5 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-2-5	Residues KKGHK	
3-3	Sequences	
3-3-1	Sequence Number [ID]	3
3-3-2	Molecule Type	AA
3-3-3	Length	6
3-3-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-3-5	Residues KKKGHK	
3-4	Sequences	
3-4-1	Sequence Number [ID]	4
3-4-2	Molecule Type	AA
3-4-3	Length	4
3-4-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..4 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-4-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-4-5	Residues KGHK	
3-5	Sequences	
3-5-1	Sequence Number [ID]	5
3-5-2	Molecule Type	AA
3-5-3	Length	5
3-5-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..5 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-5-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-5-5	Residues KKGHK	
3-6	Sequences	
3-6-1	Sequence Number [ID]	6
3-6-2	Molecule Type	AA

3-6-3	Length	5
3-6-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..5 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-6-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 2 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-6-5	Residues KKGHK	
3-7	Sequences	
3-7-1	Sequence Number [ID]	7
3-7-2	Molecule Type	AA
3-7-3	Length	5
3-7-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..5 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-7-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-7-4-3	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 2 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-7-5	Residues KKGHK	
3-8	Sequences	
3-8-1	Sequence Number [ID]	8
3-8-2	Molecule Type	AA
3-8-3	Length	6
3-8-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-8-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-8-5	Residues KKKGHK	
3-9	Sequences	
3-9-1	Sequence Number [ID]	9
3-9-2	Molecule Type	AA
3-9-3	Length	6

3-9-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-9-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-9-4-3	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 2 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-9-5	Residues KKKGHK	
3-10	Sequences	
3-10-1	Sequence Number [ID]	10
3-10-2	Molecule Type	AA
3-10-3	Length	6
3-10-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-10-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-10-4-3	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 2 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-10-4-4	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 3 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-10-5	Residues KKKGHK	
3-11	Sequences	
3-11-1	Sequence Number [ID]	11
3-11-2	Molecule Type	AA
3-11-3	Length	6
3-11-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-11-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 2 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-11-5	Residues KKKGHK	

3-12	Sequences	
3-12-1	Sequence Number [ID]	12
3-12-2	Molecule Type	AA
3-12-3	Length	6
3-12-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-12-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 2 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-12-4-3	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 3 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-12-5	Residues KKKGHK	
3-13	Sequences	
3-13-1	Sequence Number [ID]	13
3-13-2	Molecule Type	AA
3-13-3	Length	6
3-13-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-13-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 3 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-13-5	Residues KKKGHK	
3-14	Sequences	
3-14-1	Sequence Number [ID]	14
3-14-2	Molecule Type	AA
3-14-3	Length	6
3-14-4-1	Features Location/Qualifiers	source 1..6 mol_type= protein organism= synthetic construct
	NonEnglishQualifier Value	
3-14-4-2	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 1 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	
3-14-4-3	Features Location/Qualifiers	MOD_RES 3 note= MeLys
	NonEnglishQualifier Value	

3-14-5	Residues KKKGHK
--------	--------------------

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 927870
FR 2400195

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	WO 2022/221491 A1 (VIRTUE LABS LLC [US]) 20 octobre 2022 (2022-10-20) * page 1, alinéa 2 - page 2, alinéa 1 * * page 7, alinéa 3 - page 9, ligne 1 * * page 24, alinéa 2 - alinéa 4 * * page 26, alinéa 2 - page 27, dernier alinéa * * page 37, dernier alinéa - page 38, alinéa 4; revendications; exemples * -----	1-13	A61K 8/34 A61K 8/64 A61K 8/73 A61K 8/9789 A61Q 1/00 A61Q 19/00 A61Q 5/00
A	WO 2005/009456 A2 (INST EUROPEEN BIOLOG CELLULAIRE [FR]; PINEL ANNE-MARIE [FR] ET AL.) 3 février 2005 (2005-02-03) * le document en entier * -----	1-13	
A	Unknown: "CAPIXYL(TM) Anti-Aging Hair Care Complex", , 1 décembre 2015 (2015-12-01), pages 1-6, XP093186889, Extrait de l'Internet: URL:https://www.foligain.nl/media/download s/Capixyl.pdf * le document en entier * -----	1-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q
A	Estelle Loing ET AL: "A new strategy to modulate alopecia using a combination of two specific and unique ingredients", Journal of cosmetic science, 1 janvier 2013 (2013-01-01), pages 45-58, XP055513917, United States Extrait de l'Internet: URL:https://offer.amplixin.com/supportsyst em2a/active_ingredient_study.pdf * le document en entier * ----- - / - -	1-13	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 juillet 2024		Steffen, Pierre	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 927870
FR 2400195

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		
A	WO 2022/108439 A1 (WIPRO MFG SERVICES SDN BHD [MY]) 27 mai 2022 (2022-05-27) * le document en entier * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 juillet 2024		Steffen, Pierre	
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			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2400195 FA 927870

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **18 - 07 - 2024**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2022221491	A1	20-10-2022	AU	2022258561	A1	26-10-2023
			CA	3215184	A1	20-10-2022
			EP	4322916	A1	21-02-2024
			JP	2024517403	A	22-04-2024
			KR	20240007905	A	17-01-2024
			US	2022331223	A1	20-10-2022
			WO	2022221491	A1	20-10-2022

WO 2005009456	A2	03-02-2005	CA	2532679	A1	03-02-2005
			EP	1663285	A2	07-06-2006
			ES	2401686	T3	23-04-2013
			FR	2857597	A1	21-01-2005
			JP	6006582	B2	12-10-2016
			JP	6149053	B2	14-06-2017
			JP	2007516209	A	21-06-2007
			JP	2013010769	A	17-01-2013
			JP	2015134777	A	27-07-2015
			US	2007004633	A1	04-01-2007
			WO	2005009456	A2	03-02-2005

WO 2022108439	A1	27-05-2022	CN	116234554	A	06-06-2023
			TW	202228748	A	01-08-2022
			WO	2022108439	A1	27-05-2022
