

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 avril 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/040447 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 8/64 (2006.01) *A61K 8/60* (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01) *A61Q 5/04* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002467

(22) Date de dépôt international :
6 octobre 2005 (06.10.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0410584 7 octobre 2004 (07.10.2004) FR
60/623,577 29 octobre 2004 (29.10.2004) US

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : THIBAUT, Sébastien [FR/FR]; 8 square Léon BLUM, F-92800 Puteaux (FR). BERNARD, Bruno [FR/FR]; 13, avenue de Bretteville, F-92200 Neuilly sur Seine (FR). BARBARAT, Philippe [FR/FR]; 49, rue Raspail, F-92270 Bois-Colombes (FR). BERNARD, Dominique [FR/FR]; 4, rue du sommet des Alpes, F-75015 Paris (FR).

(74) Mandataire : L'OREAL; ALLAB Myriam - D.I.P.I., 25-29 Quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR COSMETIC TREATMENT OF KERATIN FIBRES AND USE OF A TRANSGLUTAMINASE MODULATOR

(54) Titre : PROCÉDÉ DE TRAITEMENT COSMÉTIQUE DES FIBRES KÉRATINIQUES ET UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE TRANSGLUTAMINASE

(57) Abstract: The invention relates to a method for cosmetic treatment of keratin fibres in a mammal to modify the form thereof, characterised in that at least one transglutaminase modulator is applied to the keratin fibres or the support thereof, said modulator agent being a transglutaminase inhibitor.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques chez un mammifère, en vue de modifier leur forme, caractérisé en ce qu'on applique sur les fibres kératiniques ou sur leur support au moins un agent modulateur de transglutaminase, ledit agent modulateur étant un inhibiteur de transglutaminase.

WO 2006/040447 A1

La présente invention concerne un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques, en particulier des cheveux, en vue de modifier durablement leur forme, c'est-à-dire pour les défriser et les lisser, ou au contraire pour favoriser leur ondulation.

On sait que deux techniques sont utilisées classiquement pour obtenir une déformation permanente des cheveux. Elles sont basées sur une rupture des liaisons disulfures présentes dans la kératine (cystine) :

- la première consiste, dans un premier temps à réaliser cette ouverture des liaisons disulfures à l'aide d'une composition contenant un agent réducteur, puis après avoir, de préférence, rincé les cheveux, à reconstituer dans un second temps les dites liaisons disulfures en appliquant sur les cheveux préalablement mis sous tension par des bigoudis ou autres ou mis en forme ou lissés par d'autres moyens, une composition oxydante encore appelée fixateur, de façon à donner à la chevelure la forme recherchée. Cette technique permet indifféremment de réaliser, soit l'ondulation des cheveux, soit leur défrisage ou leur décrêpage ou leur lissage.

- La seconde consiste à effectuer une opération dite de lanthionisation, à l'aide d'une composition contenant une base appartenant à la famille des hydroxydes. Elle conduit à remplacer des liaisons disulfures (-CH₂-S-S-CH₂-) par des liaisons lanthionines (-CH₂-S-CH₂-). Cette technique ne nécessite pas de réaction de fixation et s'effectue donc en une seule étape.

Ces techniques donnent de bons résultats et la nouvelle forme imposée au cheveu est durable dans le temps et résiste notamment à l'action des lavages à l'eau ou par des shampoings. Toutefois, elles impliquent l'emploi de substances dont l'odeur peut être jugée désagréables par l'utilisateur et peuvent être de mise en œuvre délicate.

Il existe donc toujours un besoin de trouver de nouvelles méthodes adaptées au domaine cosmétique, peu agressives pour le cheveu et le cuir chevelu et permettant de modifier durablement leur forme naturelle.

Les transglutaminases sont des enzymes calcium-dépendantes qui provoquent la formation de ponts interchaines ϵ -(γ -glutamyl)lysine entre des résidus lysine et glutamine de protéines adjacentes, générant un agrégat macromoléculaire insoluble (Folk et al., *Adv. Prot. Chem.* 31 :1-133, 1977). Quatre isoformes sont exprimées pendant la différenciation terminale d'épithélia stratifiés tels que l'épiderme mais le rôle de chaque transglutaminase n'est pas encore parfaitement établi.

La transglutaminase 3 est une pro-enzyme impliquée lors des dernières étapes de la différenciation de l'épiderme ainsi que de certains types cellulaires du follicule pileux. Sur modèle murin, cette enzyme est exprimée dans la gaine interne du poil et la medulla mais pas le cortex (Tarcsa et al., *J. Biol. Chem.* 272(44) :27893-901, 1997). De par cette

localisation, la transglutaminase 3 est supposée jouer un rôle dans le cross-linking de protéines structurales telles que la trichohyaline, et de participer à la détermination de la forme des cellules corticales adjacentes à la gaine interne (Lee et *al.*, *J. Biol. Chem.* 271(8):4561-68, 1996).

5

De façon surprenante, la demanderesse a maintenant trouvé que la transglutaminase 3 est exclusivement exprimée dans la tige pileuse : cortex et cuticule, des follicules anagènes humains.

10 C'est pourquoi la présente invention a pour objet un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques chez un mammifère, en vue de modifier leur forme, caractérisé en ce qu'on applique sur les fibres kératiniques ou sur leur support au moins un agent modulateur de transglutaminase.

Par "fibres kératiniques", on entend, selon l'invention, des fibres d'origine humaine ou
15 animale telles que les cheveux, les poils, les cils, la laine, l'angora, le cachemire ou la fourrure. Bien que l'invention ne soit pas limitée à des fibres kératiniques particulières, il sera néanmoins fait plus particulièrement référence aux cheveux.

En effet, la tige pileuse est caractérisée par l'expression de protéines spécifiques que sont
20 les kératines acides (hHa1-8) (Langbein et *al.*, *J. Biol. Chem.* 274(28):19874-84, 1999) et basiques (hHb1-6) (Langbein et *al.*, *J. Biol. Chem.* 276(37):35123-32, 2001) ainsi que les protéines associées à ces kératines (KAPs) (Rogers et *al.*, *J. Biol. Chem.* 276(22):19440-51, 2001 ; Shimomura et *al.*, *J. Invest. Dermatol.* 118:226-31, 2002). L'association équimolaire de ces kératines de type I et II est indispensable à la formation
25 du réseau de filaments intermédiaires (FI) au sein des cellules corticales. Dans le cortex, les filaments intermédiaires de kératines sont intégrés dans une matrice constituées de KAPs, essentielles à la formation d'une tige rigide. Or, l'étude des séquences des kératines du cheveu montre l'existence de nombreux motifs conservés riches en résidus lysines, tandis que l'étude des séquences des KAPs montre la présence de motifs
30 répétés riches en résidus glutamines. Ces domaines représentant des substrats potentiels de la transglutaminase 3, celle-ci favoriserait la formation de ponts interfilaments (FI-FI), inter KAPs (KAP-KAP), ainsi que la formation de liaisons covalentes entre les filaments de kératines et les KAPs (FI-KAP). La transglutaminase 3 est ainsi
35 responsable de la formation du « squelette interne » de la fibre pileuse et joue un rôle essentiel dans la structure et la forme de la tige.

De nombreuses études portent également sur les liens entre la forme de la tige pileuse et certaines enzymes cuivre dépendantes. Par exemple le syndrome de Menkes, caractérisé par une déficience en cuivre, provoque chez les sujets atteints une frisure des cheveux. La principale protéine à l'origine de ce phénotype semble être la protéine ATP7A (Voskoboinik et al., *J. Bioenerg. Biomembr.*, 34(5) :563-71, 2002).

Le procédé de traitement cosmétique selon l'invention est particulièrement destiné au traitement des cheveux et/ou des cils humains, et le modulateur de transglutaminase est appliqué sur les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou sur les cils.

10 Avantageusement, l'agent modulateur de transglutaminase est un inhibiteur de transglutaminase.

Dans l'état de la technique, il a été proposé d'utiliser des transglutaminases exogènes ou des substrats de ces enzymes, pour le traitement des matières kératiniques et en particulier du cheveu.

15 WO 99/60200 décrit ainsi une méthode de traitement de la laine ou des poils d'animaux par un mélange d'enzyme protéolytique et de transglutaminase, pour améliorer leur apparence et leur résistance, notamment au feutrage.

WO 02/07707 propose l'utilisation de microparticules présentant un site réactif pour les transglutaminases, afin d'attacher ces microparticules à la peau.

20 WO 02/080867 se rapporte à des compositions de coloration des cheveux, qui contiennent composé pouvant être un substrat de la transglutaminase endogène et comprenant un chromophore, et un agent réducteur. Ces systèmes permettraient la liaison covalente du colorant à la fibre kératinique et donc une meilleure stabilité de la coloration.

25 FR2 740331 décrit des compositions cosmétiques pour lutter contre la chute des cheveux comprenant des esters d'acide butyrique en tant qu'activateurs de transglutaminase, en association avec des substrats de la transglutaminase et/ou une protéine de type lectine végétale.

30 WO 00/64405 propose d'utiliser des effecteurs d'enzymes présentes dans le cheveu comme agents bénéfiques pour le cheveu, notamment à titre d'agents conditionnants, colorants, protecteurs contre les rayonnements UV ou anti-oxydants. L'efficacité de ces agents sera améliorée par leur interaction avec les enzymes telles que la transglutaminase ou la lipase.

WO 01/21139 concerne une méthode pour restructurer la kératine du cheveu dans laquelle on applique un mélange de transglutaminase et d'au moins un des ses substrats sur la fibre capillaire, qui sera ainsi gainée.

JP 09110647 décrit également un traitement pour renforcer le cheveu par un mélange de
5 transglutaminase et d'au moins une amine primaire ou une protéine contenant un groupement lysine ou glutamine.

JP 02204407 vise des compositions pour le traitement des cheveux endommagés et renforcer leur structure, comprenant un mélange de transglutaminase en solution hydro-alcoolique et d'un sel de calcium, qui améliore l'activité de la transglutaminase exogène.

10 US 5 490980 concerne des compositions qui peuvent être appliquées sur la peau, les cheveux ou les ongles pour les réparer et comprenant un mélange de transglutaminase et de peptides; la fixation de ces derniers sur les zones endommagées est favorisée par réticulation sous l'action de la transglutaminase exogène.

US 5 525336 a pour objet la formation d'une couche protectrice à la surface de la peau,
15 des ongles ou des cheveux, par application d'un mélange de transglutaminase, d'ions calcium et de protéines cornéocytaires, qui interagissent.

JP 2003-113047 divulgue des cosmétiques pour les cheveux à base de tensioactifs cationiques et un composé choisi parmi les polyamines et les stéroïdes.

WO 92/11007 décrit l'utilisation d'un inhibiteur de transglutaminase pour inhiber la pousse
20 des poils.

JP 2005-218366 concerne un set pour permanente à 2 compartiments liquides, comprenant d'une part de la transglutaminase et d'autre part une solution aqueuse d'hydrolysate de sérine et de polyamine, qui doivent être appliqués successivement sur
25 les cheveux.

Cependant, à la connaissance de la demanderesse, l'utilisation de modulateurs de transglutaminase n'a jamais été proposé comme agent pour modifier la forme des fibres kératiniques de mammifères, en particulier de cheveu humain.

Avantageusement, selon l'invention, l'agent modulateur est un modulateur de l'activité de
30 la transglutaminase 3.

Par agent modulateur de la transglutaminase on entend un produit capable d'interférer avec l'activité enzymatique transglutaminase des fibres kératiniques et en particulier du cheveu. Le modulateur peut interférer en modifiant la quantité d'enzyme endogène
35 produite, notamment en favorisant ou au contraire en diminuant son expression et/ou sa traduction et/ou son activation. Quelques données ont notamment été rapportées quant

à l'activité du promoteur du gène codant pour la transglutaminase 3. Les auteurs montrent que la partie proximale de ce promoteur présente des sites de liaisons aux facteurs de transcription *Sp1* et *ets*, et les analyses de liaisons protéines - ADN indiquent qu'une interaction complexe entre ces facteurs et leurs motifs de reconnaissance est
5 nécessaire à la fonction du promoteur (Lee et *al.*, *J. Biol. Chem.*, 271(8) :4561-68, 1996). Tout agent modulant l'expression de ces facteurs de transcription ou leur liaison au promoteur interfère donc avec l'expression/activité de la transglutaminase 3.

Le modulateur peut également interférer avec la réaction enzymatique catalysée par la transglutaminase, il s'agit par exemple d'activateur ou d'inhibiteur enzymatique, de co-
10 facteurs enzymatiques ou de substance pouvant se lier à ces co-facteurs, et/ou de substrat catalytique pour cette enzyme. Les cibles principales sont alors la disponibilité en calcium, indispensable à l'activité de la transglutaminase 3, ou la liaison au GMP (guanosine-5'-monophosphate) (Ahvazi et *al.*, *J. Biol. Chem.*, 2004).

15 En particulier, l'agent modulateur de transglutaminase utile selon l'invention peut être un inhibiteur de la transglutaminase, choisi dans le groupe constitué par les agents diminuant la quantité d'enzyme endogène produite, en diminuant son expression, sa traduction et/ou son activation; les analogues du substrat de la réaction enzymatique catalysée par la transglutaminase; et les produits pouvant se lier à des co-facteurs
20 enzymatiques choisi parmi le calcium ou le GMP.

L'inhibiteur de transglutaminase peut notamment être un fragment ou polypeptide de la Calmodulin-like skin protein (CLSP). La CLSP est un polypeptide ayant un poids moléculaire théorique compris entre 13 et 17 kilodaltons (kD), particulièrement entre 14
25 et 16 kilodaltons (kD), isolé dans l'épiderme humain et décrit dans la demande EP1204744, dont le contenu est incorporé ici par référence. De manière inattendue, il a maintenant été trouvé que ce polypeptide interagissait avec la cinétique d'activité de la transglutaminase 3 en favorisant l'apparition d'agrégats macromoléculaires. A l'inverse, des fragments de CLSP, n'ayant plus les propriétés du polypeptide total interagissent et
30 inhibent l'activité de la Transglutaminase 3. Les fragments de CLSP utiles selon l'invention comportent au moins 3 acides aminés; on peut citer par exemple des polypeptides de longueur inférieure ou égale à 100 acides aminés mais aussi tout fragment obtenu par délétion ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés, ou par protéolyse ménagée de la CLSP, de préférence, les fragments comporteront au moins 6
35 résidus aminoacides.

Les polypeptides de CLSP ou de ses fragments peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Par synthétique on entend ici tout polypeptide obtenu chimiquement ou par production dans un organisme après introduction dans cet organisme des éléments nécessaires à cette production.

5

Selon l'un de ses aspects, l'invention concerne un procédé de traitement cosmétique pour défriser et/ou lisser les cheveux, en particulier pour défriser les cheveux naturellement crépus. Dans ce mode de réalisation, les agents modulateurs de transglutaminase sont inhibiteurs de transglutaminase.

10 Le terme "défrisage" englobe, selon l'invention, le défrisage, le lissage ou le décrêpage de cheveux caucasiens, asiatiques, nord-africains ou africains.

Il est entendu que dans le présent texte, à moins qu'il n'en soit spécifié autrement, le terme "modulateur de transglutaminase" désigne indifféremment un seul ou plusieurs agents modulateurs de transglutaminase en association, en particulier un ou plusieurs inhibiteurs de transglutaminase. Les modulateurs de transglutaminase peuvent être utilisés selon l'invention seuls ou en mélange en toutes proportions.

15

Cependant, de préférence, on n'associera pas des inhibiteurs de transglutaminase avec des activateurs de transglutaminase.

20

Le ou les agents modulateurs de transglutaminase dans le procédé pour défriser et/ou lisser les cheveux auront notamment pour fonction d'inhiber la formation de la matrice interfilamenteuse en inhibant les interactions entre les kératines, empêchant ainsi la formation de ponts interfilaments, et/ou d'inhiber les interactions des protéines associées aux kératines (KAP) entre elles et/ou avec les kératines.

25

Des inhibiteurs adaptés à la mise en œuvre de l'invention sont ainsi des produits capables de diminuer d'au moins 20% la réaction enzymatique catalysée par la transglutaminase, en particulier la transglutaminase 3, et de préférence capables de diminuer d'au moins 50% cette réaction, par rapport à un témoin ne comportant pas d'inhibiteur. Il peut s'agir d'un agent diminuant la quantité d'enzyme endogène produite, par exemple en diminuant son expression, sa traduction et/ou son activation. On peut également utiliser des agents interférant avec la réaction enzymatique, notamment d'analogues du substrat de cette réaction enzymatique, ou de produits pouvant se lier à des co-facteurs enzymatiques, comme le calcium ou le GMP, et donc diminuer leur disponibilité.

35

Avantageusement dans le procédé selon l'invention, on n'appliquera pas de transglutaminase exogène, ou à des concentrations efficaces inférieures à celles nécessaires pour obtenir une réaction enzymatique. En particulier, quand l'inhibiteur est un analogue du substrat de la réaction enzymatique, la composition utilisée sera

5 sensiblement exempte de transglutaminase exogène, c'est-à-dire qu'on appliquera pas de transglutaminase à des doses ou sous une forme permettant d'observer une activité enzymatique significative et/ou permettant d'antagoniser l'action de l'inhibiteur.

Pour la mise en œuvre de l'invention, le substrat ou l'analogue de substrat est utilisé à des doses inhibitrices, c'est-à-dire à une concentration saturante où il entre en

10 compétition avec le substrat naturel et ne permet pas à la réaction, en particulier la réaction de réticulation catalysée par la transglutaminase de s'effectuer. De telles concentrations sont déterminées par l'homme du métier par des méthodes de routine.

L'inhibiteur peut notamment comprendre des substrats compétiteurs des substrats de la transglutaminase, en particulier des molécules comprenant au moins un groupement

15 RNH₂, et de préférence au moins deux, dans lequel R est une chaîne hydrocarbonée éventuellement fonctionnalisée; de préférence R est une chaîne aliphatique linéaire de 1 à 8 atomes de carbone. On peut également utiliser des peptides riches en lysine et/ou en glutamine, notamment en mélange; de tels peptides peuvent notamment être obtenus par

20 hydrolyse des protéines végétales d'origine céréalières et sont décrits dans FR 2740331.

L'inhibiteur de transglutaminase peut notamment être choisi parmi les substrats de la transglutaminase 3 et leurs dérivés, le GTP, les agents chélateurs, les inhibiteurs du promoteur de l'expression de la transglutaminase 3, les inhibiteurs de l'activation du

25 zymogène en transglutaminase 3, les oligonucléotides d'ARN double brin (ou siRNA) dérivés de la séquence de la transglutaminase 3, les ARN anti-sens inhibant l'expression de la transglutaminase 3.

L'inhibiteur de transglutaminase selon l'invention peut ainsi être choisi parmi les peptides

30 contenant des résidus lysine mimant les motifs exposés des kératines, et dont la structure en hélice expose les résidus lysine, ou les peptides contenant des résidus glutamine mimant les motifs exposés des KAP, ainsi que les motifs exposés de la trichohyaline.

Des inhibiteurs de transglutaminase adaptés à la mise en œuvre du procédé selon

35 l'invention pourront par exemple être

(i) un peptide de formule: R – Lys_i – R' – Gln_j – R'',

dans laquelle

R, R' et R'' représentent chacun indépendamment une séquence de 0 à 15 acides aminés, éventuellement modifiés sur les fonctions acides ou basiques libres ,

R' représentant de préférence une séquence comportant au moins un acide aminé

5 éventuellement modifié sur les fonctions acides ou basiques libres

i, j représentant des valeurs de 0 à 39, à la condition qu'au moins i ou j est supérieur ou égal à 1.

(ii) un dérivé d'un tel peptide, par exemple sous forme de sels ou d'esters d'acides gras.

Ces peptides pourront notamment comporter de 2 à 15 résidus aminoacides, éventuellement substitués. Avantageusement, la somme de i+j est supérieure ou égale à 1, notamment supérieure ou égale à 3.

Ces peptides peuvent ainsi être choisis parmi

(a) des peptides de formule : R – Lys_i – R'

15 (b) des peptides de formule: R – Gln_j – R'

(c) des dérivés de tels peptides, par exemple sous forme de sels ou d'esters d'acides gras.

dans les formules desquels

R et R' représentent chacun indépendamment une séquence de 0 à 15 acides aminés,

20 éventuellement modifiés sur les fonctions acides ou basiques libres ,

R' représentant de préférence une séquence comportant au moins un acide aminé éventuellement modifié sur les fonctions acides ou basiques libres

i, j représentant des valeurs de 1 à 39, en particulier supérieures ou égales à 3.

25 L'inhibiteur de transglutaminase peut également être choisi parmi les amines, polyamines ou leurs dérivés substrats de la transglutaminase 3, notamment la cadavérine, dansyl-cadavérine, putrescine ou spermine, de préférence parmi dansyl-cadavérine, spermine, spermidine, ou bien encore on peut utiliser l'acétylcholine.

Les inhibiteurs du promoteur de l'expression de la transglutaminase 3 seront notamment un agent diminuant l'expression des facteurs de transcription Sp1 et ets et/ou un agent 30 inhibant la liaison de ces facteurs au promoteur.

Des inhibiteurs utiles selon l'invention peuvent agir en amont de la réaction enzymatique proprement dite, en s'opposant à la production de l'enzyme sous forme active.

35 Par exemple, on peut citer les molécules inhibant la protéase responsable du clivage du zymogène (pro-enzyme) au niveau du résidu 465, permettant l'activation de la

transglutaminase 3, c'est-à-dire les inhibiteurs de la protéase hydrolysant la liaison Pro-Phe.

L'inhibiteur peut aussi être choisi parmi les si-RNA, permettant d'inhiber spécifiquement l'expression de la transglutaminase 3. L'utilisation de si-RNA, aussi désigné comme ds-RNA (pour ARN double brin) est décrite dans la demande WO 03/101376.

Des exemples non limitatifs de si-RNA pouvant être utilisés selon l'invention sont :

si-RNA sens : CUUGGGACGUUCAUACUGCdTdT

si-RNA anti-sens : GCAGUAUGAACGUCCCAAGdTdT

si-RNA sens : UCUUGGAUAGGAGUCUGAAdTdT

si-RNA anti-sens : UUCAGACUCCUAUCCAAGdTdT

Les agents modulateurs des co-facteurs de la transglutaminase 3 sont également des modulateurs d'activité de cette enzyme.

Par exemple la présence de GTP inhibe l'activité de transamidation de la transglutaminase 3. Cette dernière étant calcium-dépendante, elle peut être aussi inhibée par des agents chélateurs de calcium, bloquants de canaux calciques ou par la présence de taurine qui présente des effets comparables (D. V. Michalk et al., *Plenum Press*, 1996).

A titre d'exemple non limitatif d'agent chélateur, on peut citer l'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA) et ses sels de sodium, potassium, calcium, disodium, diamonium, triéthanolamine (TEA-EDTA), l'acide hydroxyéthyl éthylène diamine tétracétique (HEDTA) et son sel trisodique, et leurs mélanges.

L'invention a également pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un modulateur de transglutaminase tel que défini précédemment comme agent pour défriser et/ou lisser les cheveux. En particulier elle concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur de transglutaminase dans une composition destinée à être ingérée ou appliquée sur la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques, comme agent pour défriser et/ou lisser les cheveux.

Avantageusement, l'agent modulateur de transglutaminase selon l'invention est appliqué sous forme d'une composition contenant un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire un milieu compatible avec la peau et/ou les muqueuses. Les compositions selon l'invention sont notamment des compositions cosmétiques ou dermatologiques; il s'agit

en particulier de composition adaptée au soin, au conditionnement, maquillage, démaquillage, protection, nettoyage ou lavage des fibres kératiniques.

Pour une administration par la voie orale, la composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes adaptées, particulièrement sous forme d'une solution buvable, d'un comprimé, d'une gélule, d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'un complément nutritionnel.

Ladite composition comprend en outre au moins un excipient approprié adapté à l'administration orale.

Dans ces compositions, la concentration en agent modulateur de transglutaminase peut être comprise entre 10^{-3} et 30% en poids; elle est en général supérieure ou égale à 0,01% en poids par rapport au poids total de la composition, notamment supérieure ou égale à 0,1 %; les quantités efficaces seront adaptées par l'homme du métier en fonction du résultat recherché et des modulateurs utilisés, mais sont généralement inférieures ou égales à 30%, notamment inférieures ou égales à 15% en poids, voire inférieures ou égales à 10%.

Les compositions pourront se présenter sous toutes les formes adaptées au soin des cheveux et/ou du cuir chevelu, en particulier sous forme de lotion de soin capillaire par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampoing ou d'un après shampoing capillaire, en particulier d'application hebdomadaire ou bi-hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de la coiffure (laque, gel coiffant) d'un masque traitant, d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux.

Une composition adaptée à la mise en œuvre du procédé selon l'invention peut avoir la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique, ou d'une suspension huileuse, d'une émulsion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide, semi-liquide ou solide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou l'inverse (E/H) ou d'une émulsion multiple, d'un gel aqueux, hydro-alcoolique ou huileux, d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, de microcapsules ou micro particules, de dispersions ioniques ou non ionique.

Avantageusement, l'agent modulateur de transglutaminase est appliqué sous forme d'une formulation favorisant la pénétration de l'agent au niveau du follicule pileux.

Selon un mode de réalisation, les compositions contiennent également un agent tensioactif de type non-ionique, anionique, cationique ou amphotère et parmi ceux-ci, on

peut citer les alkylsulfates, les alkylbenzènesulfates, les alkyléthersulfates, les alkylsulfonates, les sels d'ammonium quaternaire, les alkylbétaïnes, les alkylphénols oxyéthylénés, les alcanolamides d'acides gras, les esters d'acides gras oxyéthylénés ainsi que d'autres tensioactifs non-ioniques du type hydroxypropyléthers.

5

Lorsque les compositions contiennent au moins un agent tensioactif, celui-ci est généralement présent à une concentration maximale de 30 % en poids, et de préférence, comprise entre 0,5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10 Dans le but d'améliorer les propriétés cosmétiques des cheveux ou encore d'en atténuer ou d'éviter leur dégradation, la composition peut également contenir un agent traitant de nature cationique, anionique, non-ionique ou amphotère.

Parmi les agents traitants particulièrement préférés, on peut notamment citer ceux décrits dans les brevets français n° 2.598.613 et n° 2.470.596. On peut également utiliser

15 comme agents traitants des silicones volatiles ou non, linéaires ou cycliques et leurs mélanges, les polydiméthylsiloxanes, les polyorganosiloxanes quaternisés tels que ceux décrits dans la demande de brevet français n° 2.535.730, les polyorganosiloxanes à groupements aminoalkyles modifiés par des groupements alcoxycarbonylalkyles tels que ceux décrits dans le brevet US n° 4.749.732, des polyorganosiloxanes tels que le
20 copolymère polydiméthylsiloxane- polyoxyalkyle du type Diméthicone Copolyol, un polydiméthylsiloxane à groupements terminaux stéaroxy (stéaroxydiméthicone), un copolymère polydiméthylsiloxane- dialkylammonium acétate ou un copolymère polydiméthyl-siloxane polyalkylbétaïne décrits dans le brevet britannique n° 2.197.352, des polysiloxanes organo modifiés par des groupements mercapto ou mercaptoalkyles
25 tels que ceux décrits dans le brevet français n° 1.530.369 et dans la demande de brevet européen n° 295.780, ainsi que des silanes tels que le stéaroxytriméthylsilane.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir d'autres ingrédients traitants tels que des polymères cationiques tels que ceux utilisés dans les compositions
30 des brevets français n° 79.32078 (2.472.382) et 80.26421 (2.495.931), ou encore des polymères cationiques du type ionène tels que ceux utilisés dans les compositions du brevet luxembourgeois n°83703, des aminoacides basiques (tels que la lysine, l'arginine) ou acides (tels que l'acide glutamique, l'acide aspartique), des peptides et leurs dérivés, des hydrolysats de protéines, des cires, des agents de gonflement et de pénétration tels
35 que le mélange SiO₂/PDMS (polydiméthylsiloxane), le diméthylisosorbitol, l'urée et ses dérivés, la pyrrolidone, les N-alkyl-pyrrolidones, la thiamorpholinone, les alkyléthers

d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol tels que par exemple le monométhyléther de propylèneglycol, le monométhyléther de dipropylèneglycol, le monoéthyléther de l'éthylèneglycol et le monoéthyléther du diéthylèneglycol, l'imidazolidinone-2 ainsi que d'autres composés tels que des alcools gras, des dérivés de la lanoline, des ingrédients
5 actifs tels que l'acide panthothénique, des agents antichute, des agents antipelliculaires, des épaississants, des agents de suspension, des agents séquestrants ou complexants, des agents opacifiants, des filtres solaires ainsi que des parfums et des conservateurs.

Les compositions selon l'invention se présentent notamment sous forme d'une crème
10 épaissie de façon à maintenir les cheveux aussi raides que possible. On réalise ces crèmes, sous forme d'émulsions "lourdes", par exemple à base de stéarate de glycéryle, de stéarate de glycol, de cires auto-émulsionnables ou d'alcools gras.

On peut également utiliser des liquides ou des gels contenant des agents épaississants
15 tels que des polymères ou des copolymères carboxyvinyliques qui "collent" les cheveux et les maintiennent dans la position lisse pendant le temps de pose.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir, en outre, au moins un adjuvant choisi parmi les silicones sous forme soluble, dispersée, micro-dispersée, les agents
20 tensio-actifs non-ioniques, anioniques, cationiques et amphotères, les céramides, les glycocéramides et pseudo-céramides, les vitamines et pro-vitamines dont le panthénol, les huiles végétales, animales, minérales et synthétiques, les cires autres que les céramides, les glycocéramides et pseudo-céramides, les filtres solaires hydrosolubles et liposolubles, siliconés ou non siliconés, les agents nacrants et opacifiants, les agents
25 séquestrants, les agents plastifiants, les agents solubilisants, les agents acidifiants, les agents épaississants minéraux et organiques, les agents anti-oxydants, les hydroxyacides, les agents de pénétration, les parfums et les agents conservateurs. Parmi les agents solubilisants, on peut par exemple citer les alcools inférieurs tels que par exemple l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol.

30 Les compositions adaptées à l'invention contiennent au moins un, et notamment au moins deux inhibiteurs de transglutaminase.

Selon un mode de réalisation particulier, les compositions contiennent en outre au moins un autre actif bénéfique pour la santé et la vigueur des cheveux et des poils, notamment
35 au moins un actif favorisant la repousse et/ou limitant la chute des cheveux. Il peut s'agit notamment d'un inhibiteur de l'enzyme 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase, tels

que ceux décrits dans la demande WO 2004/073594, ou d'esters de vitamine F et de glucose décrits dans la demande EP 1371658.

Ces actifs additionnels pourront également être choisis parmi les inhibiteurs de lipoxigénase tels que décrits dans EP648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits
5 notamment dans EP 845700, les prostaglandines et leurs dérivés, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891 et EP1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268.

Les prostaglandines, pourront notamment être la prostaglandine PGE1, PGE2, leurs sels, leurs esters, leurs analogues et leurs dérivés, notamment ceux décrits dans WO
10 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96134242, en particulier les agonistes des récepteurs des prostaglandines. La composition peut notamment contenir au moins un composé tel les agonistes (sous forme acide ou sous forme d'un précurseur notamment sous forme ester) du récepteur de la prostaglandine F2 alpha (FP-R) à l'exemple du latanoprost, du fluprostenol, du cloprostenol, du travoprost, le bimatoprost, les agonistes
15 (et leurs précurseurs notamment les esters) des récepteurs de la prostaglandine E2 (EP1-R, EP2-R, EP3-R, EP4-R) tel le 17 phényle PGE2, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, le sulprostone, le 16,16 diméthyle PGE2, 11 désoxy-PGE1, le 1 désoxy PGE1, les agonistes et leurs précurseurs notamment les esters du récepteur de la prostacycline (IP) tel le cicaprost, l'iloprost, l'isopcarbacycline, le beraprost, les agonistes
20 et leurs précurseurs notamment les esters du récepteur de la prostaglandine D2 tel le BW245C ((4S)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)4-imidazolidineheptanoic acid), le BW246C ((4R)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)4-imidazolidineheptanoic acid) les agonistes et leurs précurseurs notamment les esters du récepteur aux thromboxanes A2 (TP) tel le I-BOP ([1S-[1a,2a(Z), 3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-
25 hydroxy-4-[4-(iodophenoxy)-1-butenyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid

Des agents favorisant la pousse du cheveux pouvant être présents dans les compositions selon l'invention incluent les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-microbiens, les rétinoïdes, les tri-terpènes,
30 seuls ou en mélange.

Les vasodilatateurs tels que les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil et les composés cités dans les brevets US 3 382247, 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5466694, 5 438058, 4 973474, la chromakaline, le nicorandil et le diaxozide peuvent ainsi être présents dans les compositions.

35 Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs de 5 α réductase, comme le finastéride et les composés décrits dans US 5 516779, ou encore les dérivés

d'indole-carboxyliques décrits dans US 6 448285, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide et les composés décrits dans les brevets US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.

5 Les composés anti-microbiens peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, le kétoconazole, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, notamment les compositions décrites dans FR 2839448, l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitiol, mipirocine, et les composés décrits dans EP680745, le chlorhydrate de clinycine, le peroxyde de benzoyle ou de benzyl et la minocycline.

10 Les rétinoïdes pourront être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le tazarotène et l'adapalène.

D'autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des cheveux présents dans les compositions pourront également être choisis dans le groupe comprenant l'aminexil (2-4 diamino pyrimidine N-oxyde), décrit dans le document WO 96/09048 et ses dérivés, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, chlorure
15 de benzakonium, chlorure de benzethonium, phénol, oestradiol, maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, cholestérol, cystéine, méthionine, nicotinate de benzyle, menthol, huile de menthe poivrée, panthoténate de calcium, panthénol, résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique,
20 les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, éthylènes aryl substitués, les amino acides N-acylés, les flavonoïdes sans action sur les COX aux doses utilisées, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans US 5529769, US 5468888, US 5631282, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes
25 d'estrogènes, pseudotriènes, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les vitamines, comme la vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol, les hydroxyacides, benzophénones, l'hydantoïne et la taurine éventuellement associée à des acides gras et/ou des polyphénols, comme décrits dans les demandes FR2 841129 et
30 WO 2004/000293.

Le procédé selon l'invention peut par exemple être réalisé en appliquant le ou les modulateurs de transglutaminase ou les compositions les contenant, tels que définis précédemment, sur les cheveux et /ou le cuir chevelu, quotidiennement ou deux fois par
35 jour, pendant une période de préférence d'au moins une semaine, et notamment de 2 à 6 semaines. Le modulateur ou la composition peuvent être rincés après un temps de

contact suffisant, notamment de 5 à 60 minutes, ou bien être appliqués par exemple sous forme d'une crème nourrissante ou d'une lotion non rincée et rester en contact avec le cheveu et/ou le cuir chevelu jusqu'au prochain shampooing. Le procédé selon l'invention permet d'obtenir une modification durable de la forme du cheveu car il agit sur la structure de la gaine du cheveu, dès sa formation. Il sera particulièrement adapté pour des individus ayant des cheveux naturellement frisés ou crépus; dans un mode de réalisation particulier, les cheveux seront mis sous tension ou mis en forme ou lissés par des moyens appropriés.

10 L'invention a également pour objet l'utilisation de modulateurs de transglutaminase, en particulier de transglutaminase 3, comme agent pour obtenir une déformation permanente de la fibre kératinique et en particulier du cheveu. L'un de ses objets est ainsi l'utilisation d'au moins un inhibiteur de transglutaminase, en particulier de transglutaminase 3, comme agent de défrisage et/ou de lissage du cheveu, en particulier du cheveu crépu.

15 Les compositions permettant la mise en œuvre du procédé font aussi partie de l'invention.

D'autres avantages de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent.

20 Dans ces exemples, on se référera aux figures suivantes:

Figure 1: mise en évidence de l'expression de la transglutaminase 3 exclusivement dans la tige du follicule pileux humain

Figure 2: mise en évidence de l'inhibition in situ de la transglutaminase par un peptide substrat: la tri-lysine

25 Figure 3: culture de follicule pileux in vitro en présence d'inhibiteur de transglutaminase: inhibition de l'activité transglutaminase dans la tige pileuse néo-formée

Figure 4: culture de follicule pileux in vitro en présence d'inhibiteur de transglutaminase: désorganisation de la tige pileuse néo-formée se traduisant par un retard d'expression de la kératine hHa8

30

Exemple 1 : Mise en évidence de l'expression de la transglutaminase 3 dans la tige de follicule pileux humain.

1. a) Dissection des follicules pileux

Des follicules pileux provenant de biopsies de scalps humains sont disséqués selon la méthode décrite dans le brevet B. Bernard / O. Gaillard FR2736721A1 du 17/01/97 ; US5712169A du 28/01/98.

Les follicules isolés sont conservés dans le composé Tissue-Tek OCT (Miles, Naperville, IL, USA) et congelés dans un mélange glace carbonique/éthanol.

1. b) Préparation des cryosections

Des coupes longitudinales de 7 µm d'épaisseur sont réalisées à partir de follicules pileux isolés ou de biopsies de scalps à l'aide du cryostat CM3050 (Leica, Rueil Malmaison, France) dont la température de l'objet est maintenue à -40°C, et celle de la chambre à -35°C. Les sections sont fixées à l'air puis conservées pendant 24 heures à +4°C.

1. c) Immuno-marquage

Les sections sont fixées à l'acétone à -20°C pendant 10 minutes puis rincées dans un tampon phosphate salin (PBS) (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France). Les peroxydases endogènes sont saturées à l'aide de peroxyde d'hydrogène à 0,1 % (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France). L'anticorps primaire anti-transglutaminase 3, issu du lapin, est dilué au 1/200^{ème} dans du PBS-Tween (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France) contenant 10% de sérum de chèvre et appliqué pendant 30 minutes à température ambiante. L'anticorps secondaire de chèvre anti-lapin couplé à la biotine (Dako, Trappes, France) est appliqué 30 minutes à température ambiante. Cet anticorps secondaire est ensuite révélé par l'utilisation d'un complexe avidine-biotine-peroxydase (ABC) (Dako, Trappes, France) et du 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France) comme substrat.

Le marquage est analysé au microscope Zeiss Axioscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Allemagne).

CONCLUSION :

Cet immuno-marquage permet de mettre en évidence la distribution exclusive de la transglutaminase 3 dans la tige pileuse humaine : cuticule, cortex et medulla (les gaines interne et externe sont négatives) cf. figure 1.

Exemple 2 : Mise en évidence de l'inhibition *in situ* de la transglutaminase exprimée dans la tige pileuse par un des substrats mentionnés en paragraphe 3 : la tri-lysine.

a) Révélation de l'activité transglutaminase dans la tige pileaire

Les sections de follicules isolés ou de biopsies de scalps sont incubées 30 minutes dans un tampon Tris-HCl, 100 mM, pH 8 (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France), contenant 1% de sérum de chèvre.

- 5 Le substrat révélateur de l'activité transglutaminase, la dansyl-cadaverine (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France), 4 μ M, est appliqué pendant 1 heure en tampon Tris-HCl, 5 mM CaCl_2 .

La réaction est arrêtée par une solution à 10 mM en acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France).

- 10 La dansyl-cadaverine est ensuite détectée par un anticorps primaire anti-dansyl issu du lapin (Molecular Probes, Eugene, OR, USA) reconnu par un anticorps secondaire couplé à la fluorescéine (Jackson, Baltimore, PE, USA).

b) Inhibition de l'activité transglutaminase dans la tige pileaire par la try-lysine

- 15 L'inhibiteur de transglutaminase 3, la tri-lysine (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France), est incubé à 100 μ M en tampon Tris-HCl, 5 mM CaCl_2 pendant 1 heure avant l'incubation de la dansyl-cadaverine.

CONCLUSION :

- 20 La présence de try-lysine inhibe l'activité transglutaminase *in situ*, cf. figure 2.

Exemple 3 : Effet de l'inhibition de la transglutaminase 3 sur follicule pileux *in vitro* (modification de la structure du cortex en cours de synthèse).

25 a) Culture *in vitro*

Les follicule pileux fraîchement disséqués sont introduits dans des plaques multi-puits contenant 500 μ L de milieu William's, Invitrogen référence 22551022, enrichi en insuline à 2mM, 10 ng/mL d'hydrocortisone, 10 μ g/mL de L-Glutamine et 0,5 % d'antibiotiques Gibco de référence 15240-096.

- 30 Ils sont ensuite traités à des doses de 10 μ M, 100 μ M et 1mM en inhibiteur de transglutaminase 3 et placés dans l'incubateur (37°C, 5% de CO_2).

b) Au cours de la croissance des follicules, l'organisation de la tige pileaire néo-synthétisée est suivie en vérifiant l'inhibition de la transglutaminase 3,

35

c) en observant la distribution d'un marqueur de structure : la kératine hHa8.

CONCLUSION :

En présence d'inhibiteur de transglutaminase, la croissance des follicules pileux est maintenue. Nous notons une inhibition de l'activité transglutaminase dans la tige pileuse 5 néo-formée (figure 3).

De plus, nous observons une désorganisation de cette fibre qui se traduit par un retard d'expression de la kératine hHa8 (figure 4).

Exemple 4 : Composition

10

Tri-lysine	0,5 g
Propylène Glycol	20 g
Ethanol 95°	30 g
Eau qsp	100 g

15

La composition est appliquée quotidiennement sur les cheveux et/ou le cuir chevelu.

REVENDECATIONS

- 1- Procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques chez un mammifère, en vue de modifier leur forme, caractérisé en ce qu'on applique sur les fibres
5 kératiniques ou sur leur support au moins un agent modulateur de transglutaminase, ledit agent modulateur étant un inhibiteur de la transglutaminase, choisi dans le groupe constitué par les agents diminuant la quantité d'enzyme endogène produite, en diminuant son expression, sa traduction
10 et/ou son activation; les analogues du substrat de la réaction enzymatique catalysée par la transglutaminase; et les produits pouvant se lier à des co-facteurs enzymatiques choisi parmi le calcium ou le GMP.
- 2- Procédé de traitement cosmétique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les fibres kératiniques sont des cheveux humains, et en ce que le modulateur de
15 transglutaminase est appliqué sur les cheveux et/ou le cuir chevelu.
- 3- Procédé de traitement cosmétique selon l'une au moins des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'agent modulateur est un modulateur de l'activité de la
20 transglutaminase 3.
- 4- Procédé de traitement cosmétique selon l'une au moins des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le procédé est destiné à défriser et/ou lisser les cheveux.
- 5- Procédé de traitement cosmétique selon l'une au moins des revendications 1 à 4,
25 caractérisé en ce que l'agent modulateur de transglutaminase inhibe la formation de la matrice interfilamenteuse et/ou les interactions entre les protéines associées aux kératines (KAP) et/ou les kératines.
- 6- Procédé de traitement cosmétique selon l'une au moins des revendications 1 à 5,
30 caractérisé en ce que l'inhibiteur de transglutaminase est choisi parmi les substrats de la transglutaminase 3 et leurs dérivés, le GTP, les fragments de CLSP, les agents chélateurs, les inhibiteurs du promoteur de l'expression de la transglutaminase 3, les inhibiteurs de l'activation du zymogène en transglutaminase 3, les oligonucléotides d'ARN double brin (ou siRNA) dérivés de
35 la séquence de la transglutaminase 3, les ARN anti-sens inhibant l'expression de la transglutaminase 3.

7- Procédé de traitement cosmétique selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'inhibiteur de transglutaminase est (i) un peptide de formule:

$R - \text{Lys}_i - R' - \text{Gln}_j - R''$

5 dans laquelle

R, R' et R'' représentent chacun indépendamment une séquence de 0 à 15 acides aminés, éventuellement modifiés sur les fonctions acides ou basiques libres,

i, j représentant des valeurs de 0 à 39, à la condition qu'au moins i ou j est supérieur ou égal à 1

10 (ii) un dérivé d'un tel peptide, notamment sous forme de sels ou d'esters d'acides gras.

8- Procédé de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'inhibiteur de transglutaminase est choisi parmi les amines, polyamines ou leurs dérivés substrats de la transglutaminase 3, notamment la cadavérine, dansyl-cadavérine, putrescine ou spermine.

9- Procédé de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'inhibiteur de transglutaminase est un si RNA choisi parmi:

si-RNA sens : CUUGGGACGUUCAUACUGCdTdT

si-RNA anti-sens : GCAGUAUGAACGUCCCAAGdTdT

si-RNA sens : UCUUGGAUAGGAGUCUGAAdTdT

25 si-RNA anti-sens : UUCAGACUCCUAUCCAAGdTdT

10- Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'agent modulateur de transglutaminase est appliqué sous forme d'une composition contenant un milieu physiologiquement acceptable, adaptée au soin, au conditionnement, maquillage, démaquillage, protection, nettoyage ou lavage des fibres kératiniques.

11- Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que l'agent modulateur est appliqué sous forme d'une composition favorisant sa pénétration au follicule pileux.

- 12- Procédé de traitement cosmétique selon l'une au moins des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que la composition contient, en outre, au moins un adjuvant choisi parmi les silicones sous forme soluble, dispersée, micro-dispersée, les agents tensio-actifs non-ioniques, anioniques, cationiques et amphotères, les céramides, les glycocéramides et pseudo-céramides, les vitamines et pro-vitamines dont le panthénol, les huiles végétales, animales, minérales et synthétiques, les cires autres que les céramides, les glycocéramides et pseudo-céramides, les filtres solaires hydrosolubles et liposolubles, siliconés ou non siliconés, les agents nacrants et opacifiants, les agents séquestrants, les agents plastifiants, les agents solubilisants, les agents acidifiants, les agents épaississants minéraux et organiques, les agents anti-oxydants, les hydroxyacides, les agents de pénétration, les parfums et les agents conservateurs.
- 13- Composition destinée à la mise en œuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un modulateur de transglutaminase 3.
- 14- Utilisation cosmétique d'au moins un inhibiteur de transglutaminase 3 tel que défini dans l'une des revendications 3 à 9 comme agent pour obtenir une déformation permanente de la fibre kératinique et en particulier du cheveu.
- 15- Utilisation selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'inhibiteur de transglutaminase 3 est présent dans une composition contenant en outre un milieu physiologiquement acceptable.
- 16- Utilisation selon la revendication 15, caractérisé en ce que la composition contient en outre au moins un actif favorisant la repousse et/ou limitant la chute des cheveux.

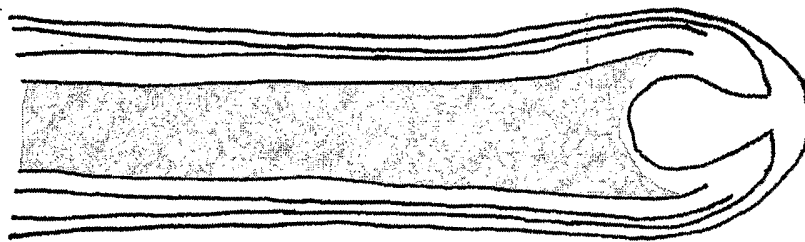


Figure 1

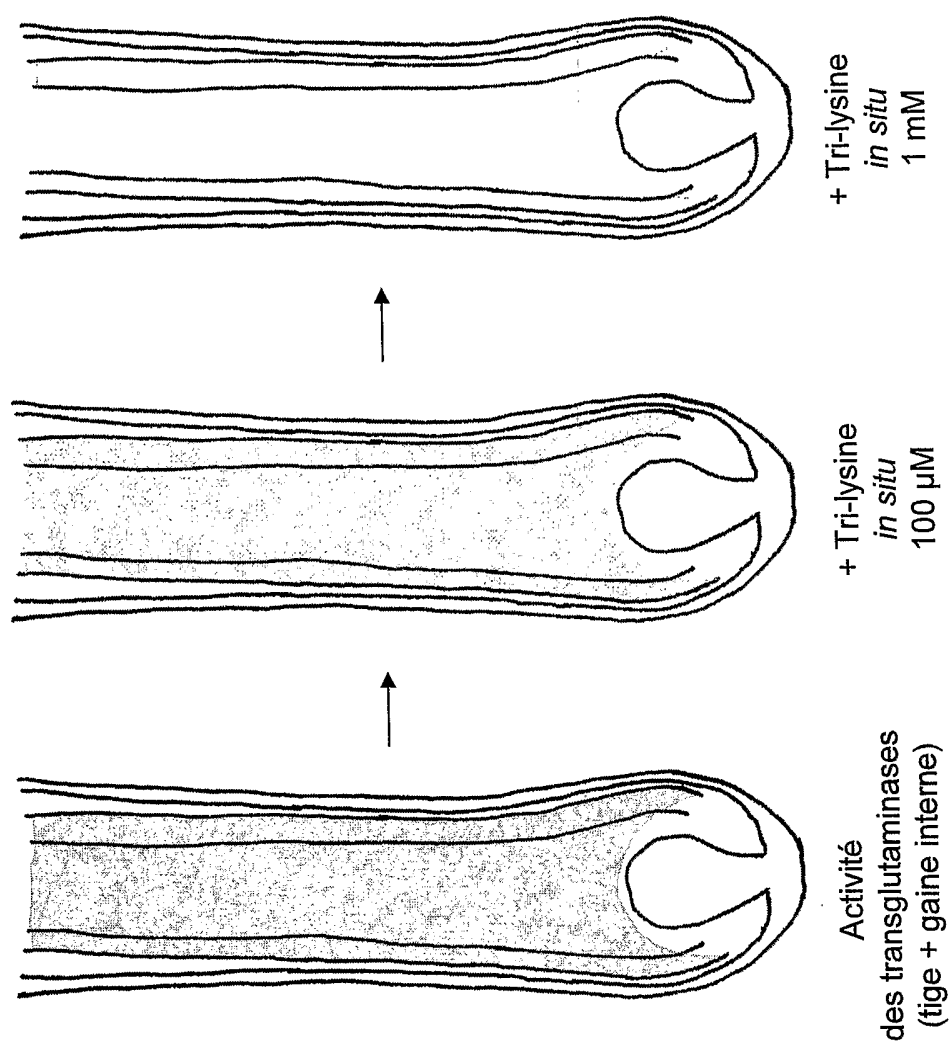
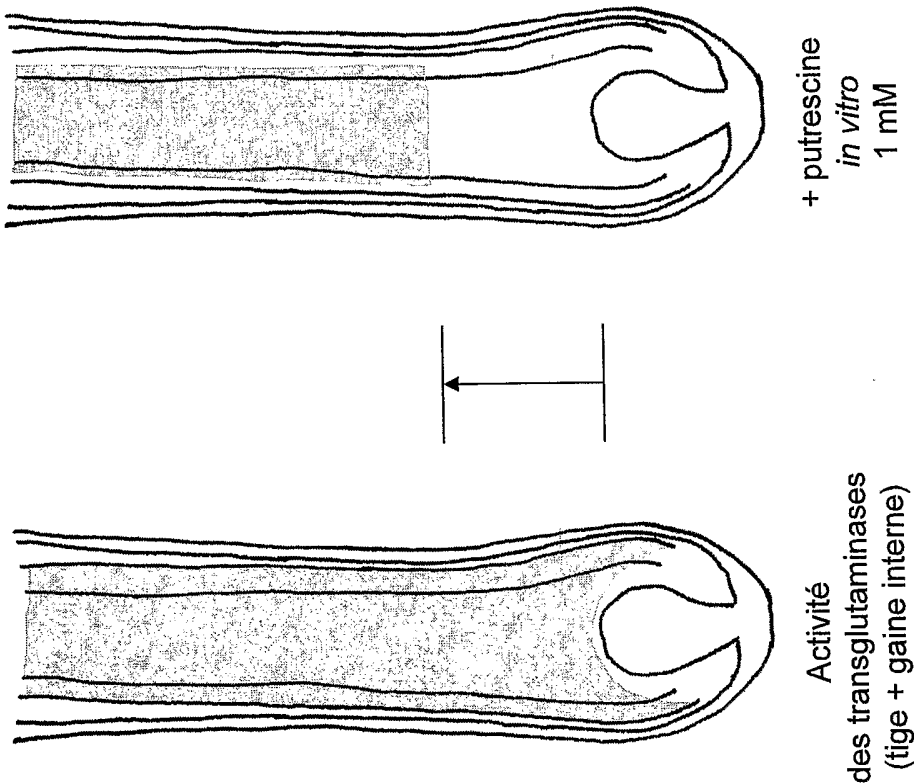


Figure 2

Figure 3



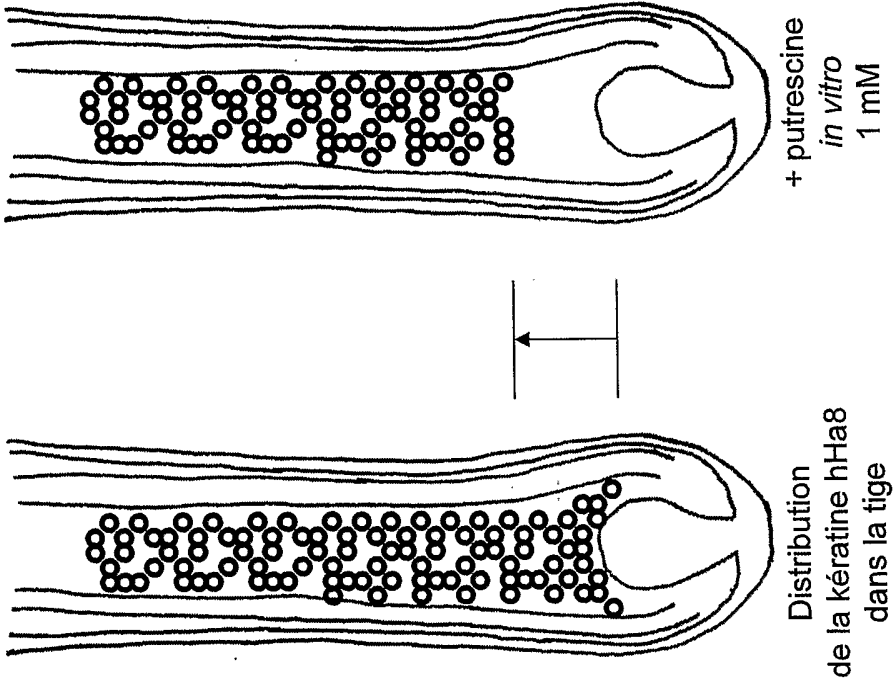


Figure 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/64 A61K8/41 A61K8/60 A61Q5/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/21139 A (HENKEL) 29 March 2001 (2001-03-29) claims 1,3,8,11 page 2, paragraph 3 page 4, paragraph 4 - paragraph 5 page 18, line 21	1-8, 10-15
X	WO 00/64405 A (UNILEVER) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 1-3 page 5, line 22 - page 8, line 21 page 38, line 29 - line 30	1-8,10, 12,15
Y	----- -/--	13,16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2006

Date of mailing of the international search report

27/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2005/002467

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 199727 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-294819 XP002332022 & JP 09 110647 A (LION) 28 April 1997 (1997-04-28) abstract	1-8, 13-15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 08, 6 August 2003 (2003-08-06) & JP 2003 113047 A (TOSHIN KAGAKU KK), 18 April 2003 (2003-04-18) abstract	13
Y		13
Y	WO 92/11007 A (J. HANDELMAN) 9 July 1992 (1992-07-09) cited in the application page 3, line 1 - line 8	16
A	WO 03/101376 A (L'OREAL ET AL.) 11 December 2003 (2003-12-11) cited in the application claims 1,5,24 page 6, paragraph 4 - page 7, line 6 page 11, paragraph 4 page 12, paragraph 2 page 13, paragraph 4 - paragraph 5 page 14, paragraph 1 - paragraph 5	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/002467

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121139	A	29-03-2001	AU 1271001 A DE 19945487 A1 EP 1214044 A2	24-04-2001 29-03-2001 19-06-2002
WO 0064405	A	02-11-2000	AU 3818300 A EP 1171083 A2 JP 2002542273 T	10-11-2000 16-01-2002 10-12-2002
JP 9110647	A	28-04-1997	JP 3567951 B2	22-09-2004
JP 2003113047	A	18-04-2003	NONE	
WO 9211007	A	09-07-1992	AT 192644 T AU 656550 B2 AU 9165391 A CA 2098102 A1 DE 69132191 D1 DE 69132191 T2 EP 0563301 A1 ES 2145005 T3 JP 6504057 T	15-05-2000 09-02-1995 22-07-1992 20-06-1992 15-06-2000 14-12-2000 06-10-1993 01-07-2000 12-05-1994
WO 03101376	A	11-12-2003	AU 2003255621 A1 CA 2485111 A1 EP 1513482 A2 JP 2005530812 T	19-12-2003 11-12-2003 16-03-2005 13-10-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002467

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE A61K8/64 A61K8/41 A61K8/60 A61Q5/04		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/21139 A (HENKEL) 29 mars 2001 (2001-03-29) revendications 1,3,8,11 page 2, alinéa 3 page 4, alinéa 4 - alinéa 5 page 18, ligne 21	1-8, 10-15
X	WO 00/64405 A (UNILEVER) 2 novembre 2000 (2000-11-02) revendications 1-3 page 5, ligne 22 - page 8, ligne 21 page 38, ligne 29 - ligne 30	1-8, 10, 12, 15
Y	----- -/--	13, 16
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 février 2006		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/02/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Alvarez Alvarez, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002467

C(sulte). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE WPI Week 199727 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-294819 XP002332022 & JP 09 110647 A (LION) 28 avril 1997 (1997-04-28) abrégé -----	1-8, 13-15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 08, 6 août 2003 (2003-08-06) & JP 2003 113047 A (TOSHIN KAGAKU KK), 18 avril 2003 (2003-04-18) abrégé -----	13
Y		13
Y	WO 92/11007 A (J. HANDELMAN) 9 juillet 1992 (1992-07-09) cité dans la demande page 3, ligne 1 - ligne 8 -----	16
A	WO 03/101376 A (L'OREAL ET AL.) 11 décembre 2003 (2003-12-11) cité dans la demande revendications 1,5,24 page 6, alinéa 4 - page 7, ligne 6 page 11, alinéa 4 page 12, alinéa 2 page 13, alinéa 4 - alinéa 5 page 14, alinéa 1 - alinéa 5 -----	9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002467

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0121139	A	29-03-2001	AU 1271001 A	24-04-2001
			DE 19945487 A1	29-03-2001
			EP 1214044 A2	19-06-2002
WO 0064405	A	02-11-2000	AU 3818300 A	10-11-2000
			EP 1171083 A2	16-01-2002
			JP 2002542273 T	10-12-2002
JP 9110647	A	28-04-1997	JP 3567951 B2	22-09-2004
JP 2003113047	A	18-04-2003	AUCUN	
WO 9211007	A	09-07-1992	AT 192644 T	15-05-2000
			AU 656550 B2	09-02-1995
			AU 9165391 A	22-07-1992
			CA 2098102 A1	20-06-1992
			DE 69132191 D1	15-06-2000
			DE 69132191 T2	14-12-2000
			EP 0563301 A1	06-10-1993
			ES 2145005 T3	01-07-2000
			JP 6504057 T	12-05-1994
WO 03101376	A	11-12-2003	AU 2003255621 A1	19-12-2003
			CA 2485111 A1	11-12-2003
			EP 1513482 A2	16-03-2005
			JP 2005530812 T	13-10-2005