

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 22.09.22.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 29.03.24 Bulletin 24/13.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : PIERRE FABRE DERMO-COSME-
TIQUE Société par actions simplifiée (SAS) — FR.

⑦② Inventeur(s) : DUPLAN HELENE et MAITRE MAR-
TINE.

⑦③ Titulaire(s) : PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE
Société par actions simplifiée (SAS).

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ Compositions cosmétiques ou dermatologiques pour équilibrer le microbiote de la peau.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition cos-
métique ou dermatologique comprenant un extrait de *Garci-
nia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au
moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiqu-
ment acceptable, pour équilibrer le microbiote cutané.



Description

Titre de l'invention : Compositions cosmétiques ou dermatologiques pour équilibrer le microbiote de la peau

Domaine technique de l'invention

[0001] La présente invention concerne des compositions cosmétiques ou dermatologiques comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* L. et un jus d'*Avena sativa* fraîche, pour leur utilisation pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique.

Etat de la technique

[0002] L'acné est une affection cutanée chronique inflammatoire de l'unité pilo-sébacée entraînant une formation de comédons, touchant le visage, la région scapulaire, les bras et les régions intertrigineuses. Elle est la principale cause des dermatoses les plus fréquentes. Il est important de ne pas banaliser cette affection et de la traiter correctement car elle peut entraîner des conséquences psychosociales invalidantes notamment du fait de la formation de cicatrices.

[0003] L'acné est une pathologie multifactorielle. En effet, divers facteurs de risques peuvent conduire au développement de l'acné ou l'accentuer. Ces facteurs concernent l'imprégnation hormonale et le patrimoine génétique mais aussi des facteurs externes environnementaux, comme la pollution et les UVs. Enfin, le mode de vie peut également influencer l'apparition ou l'amplification de l'acné, à savoir l'alimentation et le stress. Il existe plusieurs formes d'acné. Elle peut d'abord se traduire par l'apparition de simples comédons (points noirs et points blancs). On parle alors d'acné rétentionnelle. Mais ces lésions rétentionnelles peuvent aussi évoluer vers des lésions inflammatoires plus sévères : les papules, pustules, et nodules. On parle dans ce cas d'acné inflammatoire. Cependant, il est désormais établi que l'inflammation est présente à tous les stades de l'acné même les plus précoces, c'est-à-dire les stades infracliniques : on parle de micro-inflammation. Classiquement, ces deux formes co-existent : il s'agit de l'acné mixte, concernant près de 60% des acnéiques.

[0004] L'acné commune ou acné vulgaire, également appelée acné polymorphe juvénile, est la plus courante et comprend quatre stades :

- Le stade 1 correspond à l'acné comédonienne ou rétentionnelle et est caractérisé par un grand nombre de comédons ouverts et/ou fermés et de microkystes ;
- Le stade 2, ou acné papulo-pustuleuse, est de gravité légère à modérée et est caractérisé par la présence de comédons ouverts et/ou fermés, de microkystes, mais également de papules et pustules rouges. Il affecte principalement le visage et laisse quelques cicatrices ;

- Le stade 3, ou acné papulo-comédonienne, est plus grave et s'étend au dos, au thorax et aux épaules. Il est accompagné d'un grand nombre de cicatrices ;
- Le stade 4, ou acné nodulo-hystique, présente des nodules et également des pustules pourpres volumineux et douloureux. Il est accompagné de nombreuses cicatrices.

- [0005] Sous la forme la plus légère, l'acné concerne presque chaque être humain. Sa fréquence est maximale à l'âge de la puberté, mais elle peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 7 à 9 ans et jusqu'à des âges dépassant 40 ans. Il est fréquent de souffrir d'acné encore après 25 ans. L'acné touche en outre aussi bien les hommes que les femmes. Au cours de la puberté, sous l'influence des sécrétions hormonales et en particulier des androgènes, mais aussi associé à différents facteurs externes, il est observé une surproduction de sébum appelée hyperséborrhée. Chez des sujets prédisposés à l'acné, cet environnement est propice au développement de la bactérie clé de l'acné, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), (anciennement appelée *Propionibacterium acnes*). Cette bactérie métabolise les triglycérides cutanés en acide gras irritants via des lipases qui agressent la paroi du follicule et du derme environnant, produit également divers enzymes et chimioattractants des cellules phagocytaires de l'immunité, et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires par différents types de cellules (sébocytes, kératinocytes, monocytes, notamment) qui aggravent l'inflammation.
- [0006] On a longtemps pensé que la lutte contre cette espèce bactérienne était prioritaire dans le traitement de l'acné. L'usage de divers antimicrobiens topiques sont aujourd'hui encore largement utilisés (peroxyde de benzoyle, érythromycine, triclosan). Mais depuis peu, les chercheurs ont compris que le but n'est pas d'éradiquer *C. acnes* qui est une bactérie commensale, nécessaire à l'homéostasie tissulaire, mais de rétablir un équilibre. En effet, on pense aujourd'hui que l'acné serait directement liée à l'appauvrissement du microbiote cutané (dysbiose), beaucoup moins diversifié chez les personnes souffrant d'acné que chez les individus sains. Par ailleurs, l'altération du microbiote cutané entraîne des modifications de pH cutané et déclenche l'inflammation.
- [0007] De même, une antibiothérapie systémique plus ou moins prolongée était parfois associée au traitement selon la gravité de l'affection (tétracyclines, doxycycline). Les dermatologues vont aujourd'hui plus se tourner vers des anti-inflammatoires locaux, séborégulateurs.
- [0008] On a constaté des échecs fréquents à tous ces traitements, dus souvent à une forte proportion de souches résistantes de *C. acnes*.
- [0009] Ainsi, il existe toujours un besoin de fournir des traitements plus efficaces contre l'acné et ne présentant pas d'effets indésirables chez le patient. En particulier, il n'existe pas à ce jour d'agents qui agissent à la fois sur les zones lésionnelles mais

également sur les zones infracliniques, c'est-à-dire les zones où l'acné n'est pas encore visible. Le but des futurs traitements n'est donc plus de tuer la bactérie *C. acnes* mais de rééquilibrer le microbiote cutané, essentiel pour l'homéostasie de la peau.

[0010] Le microbiote cutané joue un rôle clé dans les fonctions protectrices de la peau. Appelée également flore cutanée, il se situe au niveau de l'épiderme, et est constitué de microorganismes comme des bactéries, des virus, des champignons et parasites. Le microbiote cutané se développe au fur et à mesure de l'avancée en âge, pour atteindre en moyenne 1 000 milliards de bactéries, et 1 000 espèces de virus, parasites et champignons. Pour les bactéries, les souches les plus connues et étudiées sont *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Cutibacterium acnes*. Certaines sont aérobies et vivent donc avec l'apport d'oxygène, d'autres sont anaérobies et vivent plus en profondeur dans le *stratum corneum* sans apport d'oxygène. Certaines de ces bactéries produisent des acides gras, d'autres des peptides antimicrobiens et même dans certains cas des acides aminés. La plupart de ces bactéries utilisent les lipides du sébum pour croître et produire ces composés. Le microbiote cutané varie de manière quantitative et qualitative d'une personne à l'autre. Des variables telles que l'âge, le sexe, le système immunitaire, le pH, la température ou encore l'humidité peuvent modifier la composition du microbiote de la peau. Par exemple, l'utilisation de produits cosmétiques ou pharmaceutiques créent des différences. Toutefois, deux catégories distinctes peuvent être identifiées au sein du microbiote cutané : la flore « résidente » et la flore « transitoire ». Comme son nom l'indique, la flore cutanée résidente vit en totale symbiose avec la peau. On parle d'organismes commensaux. Elle est importante pour la défense contre les micro-organismes pathogènes, car la place qu'elle occupe sature l'espace et empêche la fixation d'organismes indésirables. La flore transitoire ne s'établit pas de façon permanente à la surface de la peau, elle varie au cours de la journée, dépend des activités réalisées et des variations des conditions environnantes. Elle peut être présente quelques heures, ou quelques jours. Les micro-organismes qui la composent sont pour la plupart inoffensifs, dits saprophytes. Cette flore peut également être constituée de bactéries pathogènes opportunistes et entraîner des maladies comme des troubles cutanés, si les défenses de l'hôte faiblissent. Les micro-organismes présents sur la peau et composent la flore résidente ne sont pas opportunistes, ils remplissent des fonctions très utiles pour la protection de l'organisme. En effet, le microbiote cutané joue un rôle barrière et protège son hôte. Par conséquent, l'altération du microbiote cutané, du fait de facteurs exogènes ou endogènes, favorise les troubles cutanés dont l'acné. L'utilisation de crèmes, lotions, nettoyants, déodorants, antibiotiques ou antitranspirants peut avoir un impact important sur la composition des communautés microbiennes cutanées, en particulier l'utilisation excessive et/ou prolongée de savons antibactériens. On parle de dysbiose lorsque qu'il

y a déséquilibre du microbiote. Il est donc important d'utiliser des produits cosmétiques adaptés permettant de garder une diversité de la flore cutanée.

[0011] Ainsi, un besoin demeure pour la mise à disposition de compositions permettant d'équilibrer le microbiote cutané, tant pour des applications thérapeutiques que cosmétiques.

Résumé de l'invention

[0012] La présente invention porte sur une composition dermatologique comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable, pour son utilisation pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique.

[0013] La présente invention porte également sur l'utilisation cosmétique d'une composition comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient cosmétiquement acceptable, pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique.

[0014] D'autres aspects de l'invention sont tels que décrits ci-dessous et dans les revendications.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

[0016] La présente invention a pour objet de répondre à ses besoins. En effet, les inventeurs ont mis en évidence, de façon tout à fait inattendue, que des compositions cosmétiques ou dermatologiques comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* L. et un jus d'*Avena sativa* fraîche avaient la capacité d'équilibrer les microbiotes bactériens de la peau, en particulier des peaux acnéiques, et ce dès les stades précoces de la pathologie.

[0017] L'extrait de *Garcinia mangostana* et le jus d'*Avena sativa* fraîche, utiles dans le cadre de la présente invention peuvent être tels que décrits ci-après.

[0018] Le terme « environ » tel qu'employé ci-après signifie que la valeur concernée peut être inférieure ou supérieure de 10%, notamment de 5%, en particulier de 1%, par rapport à la valeur indiquée.

Extrait de *Garcinia mangostana*

[0019] *Garcinia mangostana* L. est un arbre tropical originaire d'Asie du Sud-Est, aujourd'hui cultivé dans de nombreux pays tropicaux pour son fruit comestible, le mangoustan, également appelé « fruit de Dieux » ou « rien des fruits ».

[0020] *Garcinia mangostana* L. est un arbre dioïque pouvant atteindre 20 mètres de hauteur à l'état sauvage. Ses feuilles sont lisses, luisantes, coriaces, elliptiques à elliptiques-oblongues, mesurant 14 à 25 cm sur 5 à 10cm. Leur base est cunéiforme à subarrondie, l'apex est courtement acuminé. Les fleurs, mâles, rares, sont groupées 2 à 9 à l'extrémité de brindilles, tandis que les fleurs femelles, un peu plus grandes que les fleurs mâles, sont solitaires ou par paires. Le fruit est constitué d'un épais péricarpe de

couleur rose à violacé très sombre à maturité, renfermant une chair blanche comestible et enveloppant 4 à 5 graines.

- [0021] Le mangoustan est connu depuis des siècles dans la médecine traditionnelle asiatique pour ses activités antioxydante, anti-inflammatoire et antibactérienne. Le péricarpe notamment est utilisé en cas d'infection cutanée, de diarrhées, de douleurs abdominales, d'infection urinaire ou de contusions. Il peut également être utilisé en cas de fièvre (Ovalle-Magallanes et al., Food Chem Toxicol 109 : 102-122, 2017). On observe également en occident un fort engouement pour le mangoustan depuis une dizaine d'années. De nombreux jus de fruits à base de chair et de péricarpe, compléments alimentaires et produits topiques contenant du mangoustan sont commercialisés et de récentes études cliniques montrent leur intérêt dans diverses indications telles que la perte de poids (Udani et al., Nutr J, 8 : 48, 2009) et la parodontite (Mahendra et al., J Investig Clin Dent, 8(4), 2017). On trouve également des extraits de mangoustan comme actifs dans plusieurs références cosmétiques pour leurs propriétés anti-âge ou amincissante.
- [0022] Le péricarpe de mangoustan est une source importante de xanthones dont les principales sont l'a-mangostine et la g-mangostine (Ovalle-Magallanes et al., 2017). Le péricarpe de mangoustan contient par ailleurs des tanins, des anthocyanes et des sucres. Des extraits de fruits, et plus particulièrement de péricarpe de mangoustan plus ou moins enrichis en xanthones ont fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques, à la fois *in vitro* et *in vivo*. Les principales activités mises en évidence sont des propriétés antitumorales, notamment au niveau de la prostate, du poumon, du sein et du côlon, anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-diabétiques, anti-hyperlipidémiques et antibactériennes.
- [0023] Dans la présente invention, la plante *Garcinia mangostana* L. est désignée de manière abrégée par le terme « *Garcinia mangostana* ».
- [0024] Par « extrait de *Garcinia mangostana* », on entend désigner le produit d'extraction de tout ou partie de la plante *Garcinia mangostana*.
- [0025] Par « produit d'extraction », on entend le produit obtenu après extraction d'une partie de la plante, avec un solvant, appelé solvant d'extraction, c'est-à-dire un produit présent dans le solvant d'extraction qui peut ensuite être éventuellement sous une forme concentrée ou sèche après évaporation partielle ou totale du solvant d'extraction. Il peut s'agir d'un extrait sec.
- [0026] Par « extrait sec », on entend au sens de la présente invention, un extrait dépourvu de solvant d'extraction ou de support, ou en contenant uniquement à l'état de trace non significative. Un tel extrait sec contient ainsi uniquement de la matière issue de *Garcinia mangostana*. Il peut contenir également des traces non significatives de solvant d'extraction. Cette définition s'applique en particulier lorsque l'on définit la teneur en

poids d'alpha-mangostine par rapport au poids de l'extrait sec.

- [0027] Typiquement, l'extrait de *Garcinia mangostana* est obtenu à partir d'une ou plusieurs parties aériennes de la plante *Garcinia mangostana* telles que le fruit, le péricarpe du fruit, la pulpe du fruit, les graines, les feuilles, les tiges et/ou l'écorce.
- [0028] Dans certains modes de réalisation, l'extrait est obtenu à partir des fruits et/ou des péricarpes du fruit de *Garcinia mangostana*. De façon avantageuse, l'extrait est obtenu à partir des péricarpes du fruit de *Garcinia mangostana*.
- [0029] Dans certains modes de réalisation, l'extrait est obtenu à partir d'une culture de cellules de *Garcinia mangostana*.
- [0030] Dans certains modes de réalisation, l'extrait de *Garcinia mangostana*, en particulier l'extrait des péricarpes du fruit de *Garcinia mangostana*, est un extrait hydroalcoolique, en particulier un extrait hydro-éthanolique.
- [0031] L'extrait de *Garcinia mangostana*, en particulier l'extrait des péricarpes du fruit de *Garcinia mangostana*, est susceptible d'être obtenu par un procédé tel que décrit ci-après.
- [0032] L'extrait de *Garcinia mangostana* utile dans le cadre de la présente invention peut ainsi être préparé par un procédé de préparation comprenant une étape d'extraction de tout ou partie de plante *Garcinia mangostana* par un solvant hydrophile à apolaire, de préférence un solvant moyennement polaire à apolaire. La plante ou partie de plante *Garcinia mangostana* utile à la préparation de l'extrait de *Garcinia mangostana* peut être fraîche ou sèche, entière, coupée, ou broyée puis soumise à une étape d'extraction.
- [0033] Par « solvant hydrophile », on entend un solvant choisi dans le groupe constitué notamment de l'eau, de l'eau subcritique, des alcools miscibles à l'eau comme par exemple l'éthanol, des glycols en C3 à C5, du glycérol, de l'acétone, et des mélanges de ceux-ci.
- [0034] Par « solvant apolaire », il faut entendre au sens de la présente invention, un solvant choisi par exemple parmi l'heptane, l'hexane, le limonène, les hydrocarbures halogénés (chloroforme, dichlorométhane), le CO₂ supercritique, un mélange CO₂ supercritique et éthanol.
- [0035] Par « solvant moyennement polaire », on entend au sens de la présente invention, un solvant choisi dans le groupe constitué notamment des alcools en C1 à C5, des glycols comme le propylène glycol, le butylène glycol, le butanediol ou le pentylène glycol, de glycérol, d'acétone, d'esters d'alkyles tels qu'acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, de solvants miscibles à l'eau (un mélange hydroalcoolique ou un mélange acétone/eau par exemple). Figurent également dans ce groupe des solvants alternatifs de type hydrotropes (molécules amphiphiles solubles dans l'eau et qui, à partir d'une concentration suffisante, peuvent extraire des composés moyennement polaires tels que décrits dans la caractérisation de l'extrait).

- [0036] Dans certains modes de réalisation de l'invention, le solvant d'extraction est choisi parmi l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, un mélange CO₂ supercritique et éthanol, un glycol en C3 à C5, un alcool de C1 à C5, un mélange alcool/eau, une solution hydrotropique ou un mélange de ceux-ci. Avantageusement, il s'agit d'un mélange éthanol/eau ou d'une solution hydrotropique. De façon plus avantageuse, il s'agit d'un mélange éthanol/eau. De façon encore plus avantageuse, ce mélange éthanol/eau est caractérisé par une proportion éthanol/eau de 9 : 1 à 7 : 3 (v/v). Et de façon encore plus avantageuse, le solvant moyennement polaire est un mélange éthanol/eau dans la proportion 9 : 1 (v/v).
- [0037] L'extraction peut être réalisée sous agitation ou de façon statique, à reflux, à température ambiante, ou à une température comprise entre la température ambiante et le reflux. Elle peut être assistée par ultra-sons, par micro-ondes, par flash détente ou par extrusion, dans un ratio poids de plante/volume de solvant pouvant varier de 1/3 à 1/30, pendant une durée de 1 minute à 48 heures. L'extraction peut être renouvelée 2 à 3 fois.
- [0038] Le marc peut être ensuite séparé de l'extrait par centrifugation ou filtration afin de récupérer une phase liquide limpide exempte de particules. La phase liquide représentant l'extrait peut être plus ou moins concentrée pouvant aller jusqu'à l'obtention d'un extrait sec. Ainsi, le procédé de préparation de l'extrait de *Garcinia mangostana* peut comprendre une étape de concentration.
- [0039] Dans certains modes de réalisation, un support peut être rajouté lors de l'étape de concentration de façon à obtenir un extrait de *Garcinia mangostana* contenant 1 à 75% en poids d'extrait sec. Le support peut être de la maltodextrine, du lactose, de la silice, de la glycérine, un glycol, une huile végétale, un hydrotrope, un mélange eau/solubilisant ou eau/tensioactif, ou tout autre support cosmétologiquement acceptable et solubilisant l'extrait, préférentiellement d'origine biosourcée comme par exemple des glycols biosourcés (1,2-pentanediol ; 1,3-butanediol ; 1,3-propanediol...), des acides gras estérifiés et également les hydrotropes comme par exemple les alkyls glycosides (Sepiclear, Apyclean, APXC4...).
- [0040] Dans certains modes de réalisation, le procédé de préparation de l'extrait de *Garcinia mangostana* comprend une étape de décoloration. Ainsi, l'extrait de *Garcinia mangostana* peut être décoloré, par exemple sur charbon actif. De façon avantageuse, l'extrait de *Garcinia mangostana* n'est pas décoloré.

Jus d'*Avena sativa* fraîche

- [0041] L'avoine ou *Avena sativa* L. est une plante annuelle de la famille des poacées pouvant atteindre 1m 50 de haut. A la germination, la jeune plante est gazonnante puis donne plusieurs tiges. La tige ou chaume est creuse, de quelques millimètres de diamètre, interrompue de place en place, à l'endroit où s'insèrent les feuilles, par des

diaphragmes pleins appelés nœuds. Les entre-nœuds, d'abord très courts à la base de la tige, deviennent de plus en plus longs.

[0042] Le fruit ou grain de l'avoine est reconnu comme une matière première médicinale par voie orale comme laxatif pour son effet de lest mais également dans le cas de cholestérol ou de diabète de type 2 pour sa teneur en β -glucanes. Par voie topique, le fruit d'avoine est utilisé principalement sous forme de farine dont une qualité, appelée extrait colloïdal d'avoine, a une monographie à la Pharmacopée Américaine USP 22, 1990. Cet extrait colloïdal présente des propriétés émollientes et adoucissantes, et est défini comme étant la poudre résultant du broyage et autres traitements du grain entier, cette qualité correspond à une farine d'avoine. A partir de cette même partie de l'avoine, on peut extraire également de l'huile utilisée en cosmétologie et des protéines. Ces dernières, insolubles ne sont pas utilisées directement mais après hydrolyse enzymatique ou chimique. On réalise un hydrolysât plus ou moins poussé qui permet d'obtenir, soit des peptides d'avoine de poids moléculaires variables, soit des acides aminés selon la force de l'hydrolyse. Les protéines d'avoine hydrolysées ont été examinées pour leurs propriétés dans les domaines cosmétique et dermatologique. Ainsi, il a été démontré des propriétés sur le cheveu comme la faculté qu'ont ces peptides à former un film sur la tige capillaire, de pénétrer dans la cuticule et ainsi par l'effet gainant résultant d'apporter un effet conditionneur.

[0043] En dehors des grains, l'avoine est utilisée comme plante fourragère. Coupée jeune, elle donne un fourrage vert très estimé. La paille est quant à elle donnée aux chevaux, vaches et moutons, mais n'est pas utilisée en alimentation humaine. En médecine traditionnelle, la paille d'avoine sert à la préparation de bains apaisants des douleurs rhumatismales, de la sciaticque et des affections hépatiques. En Inde, des décoctions d'avoine ordinaire servaient au sevrage de toxicomanes sous l'emprise d'opium. Un extrait alcoolique préparé à partir de plantes fraîches a été utilisé dans le sevrage tabagique avec des résultats statistiquement significatifs.

[0044] L'avoine « herbe » fait l'objet d'une monographie EMEA (Référence EMEA/HMPC/202966/2007) dans laquelle est mentionnée l'utilisation soit des parties aériennes récoltées avant floraison et séchées, soit d'un extrait liquide (1 : 5, éthanol 45% v/v) préparé à partir des parties aériennes fraîches de la plante récoltée pendant la période de floraison. L'utilisation traditionnelle de ces parties aériennes est décrite en cas de léger stress mental et pour favoriser l'endormissement. D'après la bibliographie, les parties aériennes d'avoine sont composées de :

- Flavonoïdes :
 - C-glycosyl-flavones de type apigénine (vitexine, isovitexine...) ou luteoline (orientine, isoorientine, isoscoparine...),
 - Flavones de type tricine, O-glycosylés,

- Flavolignanes (salcolines A et B),
- Saponines stéroïdes bidesmosidiques : Avenacosides A et B (aglycone : nuatigenin),
- Protéines,
- Autres : composés phénoliques (Avénanthramides, acides hydroxycinnamiques...), stérols, cérébrosides...

[0045] Dans la présente invention, la plante *Avena sativa* L. ainsi que sa variété Rhéa, renommée Rhealba est désignée de manière abrégée par le terme *Avena sativa*.

[0046] Par « *Avena sativa* fraîche », on entend au sens de la présente invention les parties aériennes de l'avoine, à l'exclusion des graines seules, utilisées fraîches ou (dé)congelées, composées de 30 à 90% d'eau, de préférence 40 à 90% d'eau, de préférence encore de 40 à 80% d'eau, en poids. On comprend ainsi que les parties aériennes de l'avoine utilisées pour produire le jus n'ont pas subi de dessiccation et sont traitées rapidement après leur récolte pour limiter la perte en eau. Elles peuvent être congelées pour être traitées plus tard.

[0047] De manière préférée, les parties aériennes de l'avoine sont les parties aériennes de plantules d'avoine.

[0048] Le jus d'*Avena sativa* fraîche utile dans le cadre de l'invention est ainsi un jus de parties aériennes d'avoine. Plus particulièrement le jus d'*Avena sativa* fraîche est un jus de parties aériennes de plantules d'avoine.

[0049] Les plantules représentent la partie de la plante récoltée avant épiaison au stade mi-montaison, soit environ 2 mois après la mise en culture, c'est-à-dire avant l'apparition des fleurs et des fruits (ou grains). A ce stade la plante est dépourvue de protéines de pollen et des grains.

[0050] Par « parties aériennes », on entend ici les tiges et les feuilles et les fleurs et dans le cas de plantules seulement les tiges et les feuilles. Ces parties aériennes ne comprennent pas les fruits (appelés aussi grains) et, dans le cas de plantules, elles ne comprennent pas non plus les fleurs.

[0051] La plante n'est pas séchée mais peut être congelée afin de garder ses caractéristiques de fraîcheur.

[0052] Par « jus d'*Avena sativa* fraîche », on entend au sens de la présente invention l'eau d'*Avena sativa*, contenant les molécules d'intérêt, sans aucune dénaturation. Les plantes fraîches, c'est-à-dire non déshydratées, en particulier les plantules, et plus particulièrement les parties aériennes de plantules, sont soumises à un traitement thermomécanique consistant à extruder l'*Avena sativa* fraîche dans un extrudeur, associé à un traitement thermique permettant d'inactiver les enzymes endogènes et de conserver les molécules de composés d'intérêt sous leur forme native, en l'absence de solvant, suivi d'une opération de récupération du jus. Il est ainsi clair qu'un « jus » est distinct d'un

« extrait ». dans le cadre de la préparation d'un « extrait », les molécules d'intérêt sont retirées de la plante au moyen d'un solvant qui peut être de l'eau, un solvant organique ou leur mélange. L'obtention d'un jus ne nécessite le recours à aucun solvant. Le jus correspond donc à la fraction liquide contenue dans la plante et extraite de la plante, dans le cas présent par traitement thermomécanique.

- [0053] Le jus d'avoine fraîche (INCI : *Avena sativa* (OAT) Flower/Leaf/Stem Juice) correspond ainsi à l'eau naturellement présente dans les parties aériennes de l'avoine, et plus particulièrement les parties aériennes de plantules d'avoine.
- [0054] Lors d'un pressage de plantes fraîches selon des techniques traditionnelles, la paroi végétale freine parfois la récupération de certains composés d'intérêt. De plus, les enzymes natives présentes dans la plante sont facilement libérées et peuvent commencer à modifier les composés extraits dans le jus et à les dénaturer : hydrolyses, oxydations, déglycosylations, etc.
- [0055] L'adaptation d'une technique d'extrusion largement utilisée en alimentaire pour cuire et expanser des matières, à des fins d'extraction a ainsi permis de récupérer un jus natif de la plante fraîche sans utilisation de solvant ni d'eau dans lequel les molécules actives n'ont pas été modifiées ou altérées par les enzymes endogènes.
- [0056] En effet, l'extrusion permet de déstructurer complètement les parois végétales de la plante et le traitement thermique très court (quelques secondes) permet de neutraliser les enzymes sans détériorer les molécules d'intérêt présentes.
- [0057] Cette technique est décrite en détail dans la demande de brevet WO 2015/040135.
- [0058] Selon le procédé appliqué pour obtenir le jus d'avoine fraîche, particulièrement le jus de parties aériennes de plantules d'avoine fraîche, par « extrusion », on entend un traitement thermomécanique consistant à extruder la plante fraîche, particulièrement les parties aériennes de plantules d'avoine fraîche, dans un extrudeur, de préférence un extrudeur bi-vis, associé à un traitement thermique.
- [0059] Ainsi pour obtenir un jus d'avoine fraîche, particulièrement le jus de parties aériennes de plantules d'avoine fraîche, l'extrusion se caractérise par le passage de la plante fraîche, particulièrement les parties aériennes de plantules d'avoine fraîche, dans un extrudeur bi-vis composé de :
 - Une zone d'introduction des plantes fraîches, particulièrement des parties aériennes de plantules d'avoine fraîche : trémie d'alimentation ;
 - Le corps principal de l'extrudeuse est constitué d'un ou plusieurs fourreaux dans lesquels tournent les vis sans fin (corotatives ou contrarotatives), ou segments de vis. De préférence, il s'agit de plusieurs fourreaux successifs adjacents. De préférence, il s'agit de deux vis sans fin corotatives. Le profil des vis peut varier selon la forme du filet des vis, (par exemple trapézoïdal, conjugué, simple ou double...) et du pas de vis. Chacune de ces vis peut

également présenter différents tronçons (ou segments) qui peuvent éventuellement être différents les uns des autres, par la forme du filet et/ou par le pas de vis. Eventuellement, certains des tronçons constitutifs de ces vis peuvent également correspondre à des éléments malaxeurs monolobes, ou trilobés ;

- Au moins un fourreau filtrant qui : intervient le cas échéant pour la séparation solide/liquide ; comprend en outre un moyen de filtration, tel qu'une grille et ; se trouve en particulier situé à la sortie de l'extrudeur ;
- Des moyens de chauffage et de refroidissement car le fourreau doit être régulé en température de 60 à 300°C ;
- Des moyens de pilotage de l'extrudeur tels que : un groupe d'entraînement composé d'un moteur réducteur et d'un diviseur de couple, qui fournissent la puissance mécanique nécessaire à la rotation des vis ; automates de pilotage qui permettent le suivi et la commande du procédé. Les paramètres pouvant être réglés sont : la vitesse de rotation des vis et la température de chaque fourreau.

[0060] Dans un mode de réalisation particulier, l'extrudeur est un extrudeur bi-vis à vis co-rotatives et copénétrantes.

[0061] Dans certains modes de réalisation, le procédé met en œuvre un extrudeur et de préférence un extrudeur bi-vis, à plusieurs fourreaux et terminé par un fourreau filtrant, permettant de faire varier la température et en même temps d'appliquer un cisaillement, un malaxage intense de la matière première végétale, avec pour conséquence d'entraîner un grand nombre de composés, de déstructurer la matière mais aussi d'inhiber en même temps les enzymes endogènes par un traitement thermique.

[0062] Le procédé de préparation d'un jus d'avoine fraîche consiste donc à extruder des plantes fraîches ou congelées d'avoine, en particulier les parties aériennes de ces plantes, et plus particulièrement les parties aériennes de plantules d'avoine fraîches, voire congelées. Ceci afin d'en extraire un jus, puis à procéder à la récupération et la purification (collecte) de ce jus et enfin dans une dernière étape optionnelle, stabiliser le jus ainsi collecté.

[0063] Selon une variante, le jus récupéré peut être soumis à une étape ultérieure de stabilisation, clarification et/ou filtration.

[0064] Le jus d'avoine fraîche, particulièrement le jus des parties aériennes d'avoine fraîche ou de plantules d'avoine fraîche, utile dans le cadre de l'invention, est obtenu par un traitement thermomécanique comprenant ou consistant en une opération de trituration des plantes fraîches, en particulier desdites parties aériennes, par cisaillement à des températures comprises entre 60°C et 300°C, de préférence entre 60°C et 150°C, plus

particulièrement entre 75°C et 140°C, plus particulièrement encore entre 80°C et 130°C, et encore plus particulièrement aux environs de 120°C.

- [0065] Avantageusement, le traitement thermomécanique est mis en œuvre dans un extrudeur bi-vis comportant une première zone bi-vis corotatives et copénétrantes où se réalise la trituration des plantes, plantules ou parties de plantules, et une seconde zone bi-vis séparées où se réalise la séparation solide/liquide. L'écoulement dans la zone bi-vis est généré par un effet de pompage et non par des forces de frottements entre vis et fourreau comme cela apparaît dans un extrudeur mono-vis.
- [0066] Avantageusement, l'alimentation, le transport, le cisaillement mécanique et le traitement thermomécanique permettant la trituration des plantes fraîches et l'extraction du jus sont réalisés dans la première zone de l'extrudeur, et l'opération de séparation liquide/solide est réalisée dans la seconde zone.
- [0067] De manière avantageuse, la première zone comporte plusieurs fourreaux successifs dont les températures sont réglées de façon à présenter des étapes de températures croissantes échelonnées entre 60°C et 130°C, et la deuxième zone comporte au moins un fourreau porté à une température comprise entre 30°C et 130°C, de préférence entre 30°C et 100°C.
- [0068] Ainsi, les plantes fraîches, en particulier les parties aériennes d'avoine fraîche, ou les plantules d'avoine fraîches, en particulier les parties aériennes de plantules d'avoine fraîches sont extraites par un procédé mécanique d'extrusion en utilisant un extrudeur bi-vis, aux environs de 100 à 130°C, en particulier aux environs de 120°C. C'est à cette température que l'extrusion des flavonoïdes de la matière végétale est optimale. Le jus ainsi obtenu peut être filtré et subir une ultrafiltration, par exemple avec un seuil de coupure de 3,5kDa. En plus de l'inactivation des protéines dans l'extrudeur, cette filtration permet de se débarrasser des dernières traces de protéines. Enfin, le jus peut subir une filtration stérilisante et une stabilisation en présence de glycérine végétale. L'extrusion des plantes fraîches d'avoine, particulièrement des parties aériennes de plantules d'avoine fraîche, permet d'obtenir :
- Un bon rendement en jus,
 - Un bon rendement en matière sèche extraite,
 - Un bon rendement en flavonoïdes,
 - La présence dans le jus des saponines non hydrolysées.
- [0069] L'analyse d'un jus d'avoine fraîche obtenu par un tel procédé donne ainsi :
- Des flavonoïdes : isovitexine-2''-O-arabinoside, isoorientine-2''-O-arabinoside, teneur : 2 à 4%, particulièrement environ 2,5% en poids par rapport à la matière sèche (0,1 à 1, particulièrement environ 0,2% en poids par rapport au jus pur),
 - Des sucres totaux : glucose, galactose, fructose, teneur de 40 à 50% en poids

- par rapport à la matière sèche, particulièrement environ 44%,
- Des minéraux : Mg (0,3 à 0,4% en poids, particulièrement environ 0,6% par rapport à la matière sèche), Ca (0,1 à 0,5% en poids, particulièrement 27%, par rapport à la matière sèche),
- Des protéines : pas de protéines détectées dans le perméat (<1,2 ppm par électrophorèse),
- Un taux de matière sèche compris entre 2 et 20% de matière sèche, particulièrement entre 4 et 18%, plus particulièrement encore entre 5 et 15% de matière sèche en poids, par rapport au poids du jus.

[0070] Les compositions de la présente invention comprennent typiquement un ratio massique « extrait sec de *Garcinia mangostana* L./jus d'*Avena sativa* fraîche » allant de 0,0002/1 à 5000/1, de préférence allant de 0,005/1 à 1/1 ou de 0,01/1 à 0,5/1 ou de 0,04/1 à 0,16/1.

[0071] COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMATOLOGIQUES

[0072] La présente invention concerne des compositions dermatologiques comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable, pour leur utilisation pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique.

[0073] L'expression « équilibrer le microbiote de la peau » signifie réguler la population microbienne de certains genres de bactéries de manière à atteindre une abondance de leur population respective représentative d'une peau saine. En particulier « équilibrer le microbiote de la peau » signifie réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries considérées comme virulentes ou d'au moins un genre de bactéries qui présente une croissance qui n'est pas représentative d'une peau saine, tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries considérées comme bénéfiques ou d'au moins un genre de bactéries dont la population a diminué, c'est-à-dire dont l'abondance de la population n'est pas représentative d'une peau saine. Une peau saine désigne une peau exempte de toute infection. Il est préférable que les populations bactériennes soient réduites au niveau indicatif d'une peau saine et que les populations bactériennes soient augmentées au niveau indicatif d'une peau saine. De tels niveaux font partie du domaine de connaissance des personnes compétentes dans l'art des produits dermatologiques et cosmétiques.

[0074] L'expression « population microbienne d'au moins un genre de bactéries » désigne le nombre total de bactéries appartenant au genre considéré. Le nombre total de bactéries appartenant au genre considéré peut être déterminé selon des méthodes bien connues de l'homme du métier.

[0075] Par « microbiote cutané » ou « microbiote de la peau », on entend, au sens de la présente invention, un ensemble de microorganismes présent sur la peau d'un sujet, de

préférence d'un sujet humain. Typiquement, la composante microbienne comprend au moins quatre, cinq, six, sept, huit, neuf, ou dix genres de microorganismes sélectionnés parmi les genres *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Paracoccus*, *Micrococcus*, *Brevundimonas*, *Brachybacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Mycobacterium*, *Prevotella*, plus préférentiellement l'ensemble de genres décrits ci-dessus. La composante microbienne comprend généralement au moins les genres suivants : *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, et *Corynebacterium*. La composante microbienne peut également comprendre un ou plusieurs genres ou espèces de champignon et/ou de virus.

[0076] Bien entendu, la composition du microbiote peut varier selon le site de la peau. De préférence, le microbiote cutané correspond au microbiote de la peau du visage d'un sujet.

[0077] Les compositions dermatologiques selon l'invention permettent en particulier d'enrichir le microbiote cutané en augmentant les populations microbiennes des ou de certaines bactéries de genre les moins représentés (bactéries minoritaires) ou absentes dans le microbiote cutané d'un individu, en particulier d'un individu présentant une dysbiose. Les compositions dermatologiques selon l'invention permettent donc de diversifier les populations microbiennes du microbiote cutané, en particulier d'un individu présentant une dysbiose.

[0078] Les compositions dermatologiques selon l'invention permettent tout particulièrement d'équilibrer la population microbienne d'un ou plusieurs genres de bactéries choisis parmi *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Paracoccus*, *Micrococcus*, *Brevundimonas*, *Lactobacillus*, *Brachybacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Gemella*, *Prevotella*, *Brevibacterium*, *Kocuria* et *Veillonella*. Ainsi, dans certains aspects, équilibrer le microbiote de la peau comprend équilibrer la population microbienne d'un ou plusieurs genres de bactéries choisis parmi *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Paracoccus*, *Micrococcus*, *Brevundimonas*, *Lactobacillus*, *Brachybacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Gemella*, *Prevotella*, *Brevibacterium*, *Kocuria* et *Veillonella*. Plus précisément, les compositions dermatologiques selon l'invention permettent de réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries considérées comme virulentes ou qui présente une croissance qui n'est pas représentative d'une peau saine, tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries considérées comme bénéfiques ou dont la population a diminué, c'est-à-dire dont l'abondance de la population n'est pas représentative d'une peau saine, les bactéries appartenant à l'un ou plusieurs des genres suivants : *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Paracoccus*, *Micrococcus*, *Brevundimonas*, *Lactobacillus*, *Brachybacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*,

Gemella, Prevotella, Brevibacterium, Kocuria, Veillonella.

- [0079] Les compositions dermatologiques selon l'invention permettent tout particulièrement de réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Staphylococcus* et *Cutibacterium*, tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Corynebacterium* et *Streptococcus*. Ainsi, dans certains aspects, équilibrer le microbiote de la peau comprend réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Staphylococcus* et *Cutibacterium*, tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Corynebacterium* et *Streptococcus*.
- [0080] De manière avantageuse, les compositions dermatologiques selon l'invention permettent de réduire la population microbienne des bactéries du genre *Staphylococcus* et *Cutibacterium*, tout en augmentant la population microbienne des bactéries du genre *Corynebacterium* et *Streptococcus*. Ainsi, dans certains aspects, équilibrer le microbiote de la peau comprend réduire la population microbienne des bactéries du genre *Staphylococcus* et *Cutibacterium*, tout en augmentant la population microbienne des bactéries du genre *Corynebacterium* et *Streptococcus*.
- [0081] Les compositions dermatologiques selon l'invention sont tout particulièrement utiles pour équilibrer le microbiote des peaux acnéiques, en particulier dans les zones non-lésionnelles des peaux acnéiques.
- [0082] Par « zones non-lésionnelles », on entend, au sens de la présente invention, des zones de la peau ne présentant pas de papules, de pustules et de nodules. On parle encore de stade d'inflammation locale infraclinique.
- [0083] Chez les sujets présentant une peau acnéique, les bactéries virulentes ou présentant une croissance anormale comprennent en particulier des bactéries appartenant à au moins un des genres *Staphylococcus* et *Cutibacterium* et les bactéries bénéfiques ou dont le nombre a anormalement diminué comprennent en particulier des bactéries appartenant à au moins un des genres *Corynebacterium* et *Streptococcus*.
- [0084] Lors de l'utilisation des compositions dermatologiques selon l'invention, il est préférable que les populations bactériennes d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Staphylococcus* et *Cutibacterium* soient réduites au niveau indicatif d'une peau saine et que les populations bactériennes d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Corynebacterium* et *Streptococcus* soient augmentées au niveau indicatif d'une peau saine. De tels niveaux font partie du domaine de connaissance des personnes compétentes dans l'art des produits dermatologiques et cosmétiques.
- [0085] Ainsi, les compositions dermatologiques selon l'invention permettent tout particulièrement de réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Staphylococcus* et *Cutibacterium* au niveau indicatif d'une peau saine, tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi

Corynebacterium et *Streptococcus* au niveau indicatif d'une peau saine.

- [0086] Avantageusement, les compositions dermatologiques selon l'invention permettent tout particulièrement de réduire la population microbienne des bactéries du genre *Staphylococcus* et *Cutibacterium* au niveau indicatif d'une peau saine, tout en augmentant la population microbienne des bactéries du genre *Corynebacterium* et *Streptococcus* au niveau indicatif d'une peau saine.
- [0087] Avantageusement, les compositions dermatologiques selon l'invention permettent de réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Staphylococcus*, *Finegoldia* et *Cutibacterium*, tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Corynebacterium*, *Paracoccus*, *Fusobacterium* et *Streptococcus*. De manière avantageuse, les compositions dermatologiques selon l'invention permettent de réduire la population microbienne des bactéries du genre *Staphylococcus*, *Finegoldia* et *Cutibacterium*, tout en augmentant la population microbienne des bactéries du genre *Corynebacterium*, *Paracoccus*, *Fusobacterium* et *Streptococcus*.
- [0088] La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique d'une composition comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient cosmétiquement acceptable, pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique.
- [0089] Les compositions décrites ci-avant peuvent donc être également utiles pour des usages cosmétiques, le microbiote de la peau pouvant être déséquilibré par des facteurs externes tels que l'utilisation de détergents ou de nettoyants cutanés agressifs (par exemple l'utilisation excessive et/ou prolongée de savons antibactériens), l'utilisation de déodorants, antibiotiques ou antitranspirants, par une exposition à des rayons UV ou à la lumière bleue, ou encore par l'augmentation de la température corporelle et/ou une transpiration (par exemple résultant d'un exercice physique). Les compositions sont donc particulièrement utiles pour équilibrer le microbiote en cas de dysbiose.
- [0090] Les compositions cosmétiques peuvent être utiles pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique en réduisant certaines populations microbiennes tout en augmentant certaines autres populations microbiennes. Les populations microbiennes réduites ou augmentées peuvent être telles que décrites précédemment en lien avec les usages thérapeutiques.
- [0091] Les compositions cosmétiques selon l'invention permettent en particulier d'enrichir le microbiote cutané en augmentant les populations microbiennes des ou de certaines bactéries de genre les moins représentés (bactéries minoritaires) ou absentes dans le microbiote cutané d'un individu, en particulier d'un individu présentant une dysbiose, par exemple induite par des facteurs externes tels que présentés ci-dessus. Les compositions cosmétiques selon l'invention permettent donc de diversifier les populations

microbiennes du microbiote cutané, en particulier d'un individu présentant une dysbiose.

- [0092] En d'autres termes, la présente invention concerne également des compositions cosmétiques ou dermatologiques comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, pour leur utilisation par voie topique dans le traitement et/ou la prévention de l'acné par le maintien d'un équilibre du microbiote cutané.
- [0093] L'invention vise des compositions cosmétiques ou dermatologiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'acné, notamment au niveau de zones non-lésionnelles en maintenant un équilibre du microbiote cutané.
- [0094] Dans la présente invention, on entend désigner par « cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable », ce qui est utile dans la préparation d'une composition cosmétique, dermatologique, qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation cosmétique ou dermatologique, notamment par application topique sur la peau, notamment au niveau du visage.
- [0095] La présente invention concerne des compositions cosmétiques ou dermatologiques comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, pour utilisation par voie topique dans le traitement et/ou la prévention de l'acné par le maintien d'un équilibre du microbiote bactérien et/ou fongique cutanés.
- [0096] L'invention vise des compositions cosmétiques ou dermatologiques selon l'invention se présentant sous une forme adaptée à une application topique.
- [0097] Par « application topique », on entend une application sur la peau, les muqueuses, notamment au niveau du visage.
- [0098] Les compositions cosmétiques ou dermatologiques selon l'invention peuvent se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour une administration topique, c'est-à-dire notamment les lotions, les shampoings, les baumes, les mousses, les gels, les dispersions, les émulsions, les sprays, les sérums, les masques, les crèmes ou les sticks, en particulier avec des excipients permettant notamment, pour certains, une pénétration afin d'améliorer les propriétés et l'accessibilité des principes actifs.
- [0099] Dans certains modes de réalisation, l'extrait de *Garcinia mangostana* et le jus d'*Avena sativa* fraîche sont les seuls principes actifs de la composition cosmétique ou dermatologique.
- [0100] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend un extrait de péricarpe du fruit de *Garcinia mangostana*.
- [0101] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend un extrait hydro-alcoolique de *Garcinia mangostana*, de préférence un

extrait hydro-alcoolique de péricarpe du fruit de *Garcinia mangostana*.

- [0102] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend un jus d'*Avena sativa* fraîche, en particulier un jus de parties aériennes d'avoine, tout particulièrement un jus de parties aériennes de plantules d'avoine. De manière préférentielle, ce jus est obtenu par un traitement thermomécanique comprenant ou consistant en une opération de trituration desdites plantes fraîches, en particulier les parties aériennes, par cisaillement à des températures comprises entre 60°C et 300°C, de préférence entre 60°C et 150°C, plus particulièrement entre 75°C et 140°C, plus particulièrement encore entre 80°C et 130°C et encore plus particulièrement aux environs de 120°C.
- [0103] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend avantageusement un jus d'*Avena sativa* fraîche, particulièrement un jus de parties aériennes d'avoine ou un jus de parties aériennes de plantules d'avoine, qui comprend un taux de matière sèche compris entre 2 et 20% en poids de matière sèche, particulièrement entre 4 et 18% en poids, plus particulièrement encore entre 5 et 15% en poids de matière sèche, par rapport au poids du jus.
- [0104] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend avantageusement un extrait hydro-alcoolique de *Garcinia mangostana*, de préférence un extrait hydro-alcoolique de péricarpe du fruit de *Garcinia mangostana* et un jus de parties aériennes d'*Avena sativa* fraîche, en particulier un jus de parties aériennes de plantules d'avoine.
- [0105] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend de 0,001 à 5% en poids d'un extrait sec de *Garcinia mangostana*, de préférence de 0,002 à 2% en poids, de manière préférée de 0,005 à 1% en poids, de manière encore préférée de 0,01 à 0,5% en poids d'un extrait sec de *Garcinia mangostana* par rapport au poids total de la composition.
- [0106] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend notamment d'environ 0,01 à 10% en poids de jus d'*Avena sativa* fraîche par rapport au poids total de la composition, en particulier d'environ 0,1 à 5% en poids, en particulier d'environ 0,2 à 5% en poids, plus particulièrement de 0,3 à 4% en poids, encore plus particulièrement de 0,4 à 3% en poids, et de façon encore plus particulière de 0,5 à 2% en poids de jus d'*Avena sativa* fraîche par rapport au poids total de la composition, voire environ 1% en poids de jus d'*Avena sativa* fraîche par rapport au poids total de la composition.
- [0107] Dans certains modes de réalisation, la composition cosmétique ou dermatologique comprend notamment :
- De 0,001 à 5% en poids d'un extrait sec de *Garcinia mangostana*, de préférence de 0,002 à 2% en poids, de manière plus préférée de 0,005 à 1% en

- poids, de manière encore plus préférée de 0,01 à 0,5% en poids d'extrait sec de *Garcinia mangostana* par rapport au poids total de la composition, et
- D'environ 0,01 à 10% en poids de jus d'*Avena sativa* fraîche, en particulier d'environ de 0,1 à 5% en poids, en particulier d'environ 0,2 à 5% en poids, plus particulièrement de 0,3 à 4% en poids, encore plus particulièrement de 0,4 à 3% en poids, et de façon encore plus particulière de 0,5 à 2% en poids de jus d'*Avena sativa* fraîche par rapport au poids total de la composition, voire environ 1% en poids de jus d'*Avena sativa* fraîche par rapport au poids total de la composition.

[0108] De préférence, le jus d'*Avena sativa* fraîche est présent dans la composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention à une teneur d'environ 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

[0109] De façon également préférée, le jus d'*Avena sativa* fraîche est présent dans la composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention à une teneur d'environ 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

[0110] Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée.

[0111] EXEMPLES

Exemple 1 : extraction à reflux à l'éthanol 90 %

[0112] 377 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits à reflux sous agitation par 3,8 litres d'un mélange éthanol/eau 90 : 10 (v/v) pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 100 grammes d'une poudre orangée avec un rendement massique de 26%. L'extrait sec obtenu contient 15,9% en poids d'alpha-mangostine.

[0113] Exemple 2 : Extraction à reflux à l'éthanol 90% suivie d'une mise sur support

[0114] 200 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits à reflux sous agitation par 2 litres d'un mélange éthanol/eau 90 : 10 (v/v) pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et est ensuite séché sur maltodextrine de façon à obtenir 142 grammes d'extrait sous forme d'une poudre beige orangée. L'extrait contient 75% de maltodextrine et 3,5% d'alpha-mangostine en poids de l'extrait.

[0115] Exemple 3 : Extraction à reflux à l'éthanol 90% suivie d'une mise sur support

[0116] 1000 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits à reflux sous agitation par 10 litres d'un mélange éthanol/eau 90 : 10 (v/v) pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et est ensuite séché sur 1,2-pentanediol de façon à obtenir 747 grammes d'extrait sous forme d'un liquide visqueux sombre. L'extrait contient 70% de 1,2-pentanediol et 4,9% d'alpha-mangostine en poids de l'extrait.

Exemple 4 : Extraction à reflux à l'hexane

[0117] 17 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits à reflux sous agitation par 170 millilitres d'hexane pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 200 milligrammes d'une pâte jaune orangé avec un rendement massique de 1,2%. L'extrait sec obtenu contient 75,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 5 : Extraction à l'éthanol 96% assistée par ultra-sons

[0119] 36 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont mis en contact avec 350 millilitres d'éthanol 96% puis extraits sous l'action des ultra-sons (20kHz) pendant 3 fois une minute à une amplitude de 100%. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 7,9 grammes d'une poudre rouge violacée avec un rendement massique de 22%. L'extrait sec obtenu contient 16,4% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 6 : Extraction à reflux à l'éthanol 96%

[0120] 20 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits à reflux sous agitation par 200 millilitres d'éthanol 96% pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 5,3 grammes d'une poudre rouge violacée avec un rendement massique de 26%. L'extrait sec obtenu contient 16,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 7 : Extraction hydrotropique avec une solution aqueuse d'heptylglucoside 1,5M

[0122] 26 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits pendant 2 heures à 40°C sous agitation par 260 millilitres d'une solution aqueuse d'heptylglucosides 1,5M. Après filtration sur plaque de filtration K900, le filtrat est acidifié à pH=2 puis dilué avec 11 volumes d'eau acidifiée à pH=2. Après centrifugation, le culot est repris et séché de manière à obtenir une pâte orangée avec un rendement massique de 7,3%. L'extrait sec obtenu contient 17,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 8 : extraction hydrotropique avec une solution aqueuse de butyl xylosides à 25%

[0124] 20 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits pendant 2 heures à température ambiante sous agitation par 200 millilitres d'une solution aqueuse de butyl xylosides à 25% massique. Après filtration sur plaque de filtration K900, le filtrat est dilué par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est récupéré. Le surnageant est dilué par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est de nouveau récupéré et rassemblé avec le culot précédent, de façon à obtenir l'extrait sec de *Garcinia mangostana* sous forme d'une poudre marron avec un

rendement massique de 4,9%. L'extrait sec obtenu contient 53,0% en poids d'alpha-mangostine.

[0125] Exemple 9 : Extraction hydrotropique avec une solution aqueuse de butyl xylosides (APXC4) assistée par extraction

[0126] 670 grammes de péricarpes secs de *Garcinia mangostana* sont introduits dans le premier fourreau d'un extrudeur bi-vis Clextral BC45 avec un débit de 40 kg/h. Est ensuite introduite une solution aqueuse de butyl xylosides à 26% massique avec un débit de 120 kg/h. La température appliquée aux différents fourreaux est de 60°C. Au bout d'une minute, l'extrait de péricarpes de *Garcinia mangostana* est récupéré en sortie d'extrudeur grâce à un fourreau filtrant permettant une séparation solide/liquide. Après clarification, la solution est diluée par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est récupéré. Le surnageant est dilué par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est de nouveau récupéré et rassemblé avec le culot précédent, de façon à obtenir l'extrait sec de *Garcinia mangostana* sous forme d'une pâte orangée avec un rendement massique de 0,4%. L'extrait sec obtenu contient 50,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 10 : Extraction par CO₂ supercritique

[0127] 470 grammes de péricarpes secs broyés de *Garcinia mangostana* sont extraits pendant 2 heures à 50°C et sous 50 bars par du CO₂ supercritique dont le débit est de 10 kg/h. L'extrait est ensuite solubilisé dans de l'éthanol puis filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 3,4 grammes d'une pâte jaune orangé avec un rendement massique de 0,7%. L'extrait sec obtenu contient 9,45% en poids d'alpha-mangostine.

[0128] Le marc (466 grammes) est ensuite extrait pendant 1 heure à 50°C et sous 50 bars par du CO₂ supercritique avec pour co-solvant de l'éthanol (débits de 10 kg/h et 1 kg/h, respectivement). L'extrait est filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 2,3 grammes d'une pâte jaune orangé avec un rendement massique de 0,5%. L'extrait sec obtenu contient 22,3% en poids d'alpha-mangostine.

[0129] Exemple 11 : Obtention d'un jus d'avoine fraîche par traitement thermomécanique

[0130] 12,75 kg de parties aériennes fraîches décongelées (24h à 2°C) d'avoine (*Avena sativa* L.) récoltées à l'ensileuse après 2 mois de croissance (plantules d'avoine) ont été introduit dans le premier fourreau d'un extrudeur bi-vis-à-vis corotatives et copé-nétrans CLEXTRAL BC45 qui en comporte 5. La température appliquée aux différents fourreaux est de 30°C / 120°C / 120°C / 120°C / 60°C.

[0131] Le schéma du procédé s'établit comme suit (durée totale de l'étape d'extrusion = 20 minutes ; débit de traitement 38 kg de plantes /h et 22 kg de jus / h) :

[0132] Parties aériennes fraîches → Extrusion 120°C → Marc extrudé

[0133] → Jus brut (rendement 57,2% (p/p))

- [0134] → Clarification
- [0135] → Filtration stérilisante
- [0136] Jus limpide contenant 11% de matière sèche (MS), rendement 53,1% (p/p)
- [0137] → 5,8% MS / plante fraîche
- [0138] Après extrusion, on obtient 57,2% de jus p/p par rapport à la matière engagée. Des étapes de clarification et de filtration stérilisante ont ensuite été réalisées afin d'obtenir un jus limpide, avec un rendement final en jus de 53,1% contenant 11% en poids de matière sèche, soit un rendement en matière sèche extraite de 5,8% (p/p).
- [0139] Le rendement en jus obtenu par pressage (broyage-pressage-filtration) de la même matière première est de 50%, contenant 4,5% de matière sèche en poids, soit un rendement de 2,25% (p/p).
- [0140] La technologie d'extrusion permet donc d'obtenir plus de jus, et un jus plus riche en composés, et notamment en composés bioactifs. En effet, la teneur, en % en poids, en flavonoïdes du jus obtenu par cet exemple est de 0,26%, alors qu'il n'est que de 0,02% dans le jus obtenu par pressage avec la même matière première. La teneur en flavonoïdes a donc été multipliée par 10 dans ce cas. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 1 (MF= matière fraîche, ES= extrait sec).
- [0141] Il peut également être remarqué l'intérêt d'extruder à chaud pour la teneur en flavonoïdes : la température permet d'extraire plus de composés (dont 4 fois plus de flavonoïdes) et d'obtenir les molécules natives, non dénaturées par les enzymes.
- [0142] C'est également ce qu'on remarque avec les saponines de l'avoine, les avénacosides, qui sont rapidement déglycosylées par pressage. Les molécules natives sont retrouvées seulement par traitement thermomécanique : les jus obtenus par extrusion à 120°C et 200°C contiennent bien des avénacosides (A et B) à hauteur de 89 mg et 93 mg pour 100 g de matière sèche. Ils n'ont donc pas été dégradés par les déglucosidases endogènes.

[0143] [Tableaux1]

					% Flavonoïdes (% en poids)			
Technique	Paramètres	Rdt Jus *	MS (% en poids)	Rdt MS/plante fraîche	/MS	/jus	/MF	Avénacosides
		%						
Pressage	Broyage, (1)	51	3,78	1,94	0,44	0,02	0,01	Desglucoavenacosides
Extrusion	25°C	59,70	7,50	4,47	0,80	0,06	0,04	0%
	120°C	53,13	11,0	5,84	2,40	0,26	0,15	89 mg pour 100 g ES
	200°C	48,07	10,0	4,81	2,30	0,22	0,12	93 mg pour 100 g ES
Extraction H ₂ O	1h reflux			3,10	1,10		0,03	

[0144] Tableau 1

[0145] * : après filtration ; (1) : Broyage, presseoir viticole et filtration

[0146] Exemple 12 : Etude du microbiote cutané de sujets sains ou acnéiques

[0147] Le microbiome de la peau est composé des microorganismes (microbiote) présents sur la peau et des sécrétions cutanées de l'hôte et du microbiote (lipides, peptides antimicrobiens, enzymes, sels minéraux et autres composés). Il est maintenant connu qu'une dysbiose du microbiote de la peau est impliquée dans la pathologie de l'acné. *C. acnes*, *S. epidermidis* et le genre *Malassezia* ont été décrits comme jouant un rôle dans la dysbiose de l'acné, mais aucune étude n'a été publiée sur le microbiote des zones non lésionnelles (hors papules et pustules) de l'acné. Est-il identique à celui d'un microbiote sain ? Pour répondre à cette question, les inventeurs ont comparé des échantillons prélevés sur des patients acnéiques à des échantillons prélevés chez des sujets sains. Le séquençage ciblé des bactéries a été réalisé.

[0148] 30 sujets acnéiques et 21 sujets sans acné ont participé à cette étude. Chez les sujets acnéiques, les prélèvements à l'écouvillon sont réalisés sur le front sur des zones non lésionnelles (c'est-à-dire hors papules et pustules), ces sujets présentant une acné

légère à modérée. Chez les sujets sains, les prélèvements sont également réalisés au niveau du front.

- [0149] Après extraction de l'ADN des écouvillons, le séquençage du microbiote a été réalisé à l'INRAE (Plateforme Génomique GeT) en utilisant les cibles : bactéries V1-V3 16S.
- Identification des populations microbiennes par séquençage haut débit
- [0150] L'identification taxonomique des bactéries est basée sur le séquençage de la région V1-V3 du gène codant pour la sous-unité 16S du ribosome. Ce gène, présent dans tous les génomes bactériens a été amplifiés par PCR à l'aide d'oligonucléotides ciblant des régions conservées communes à toutes les bactéries, entourant des zones variables. Les fragments amplifiés sont alors séquencés. Les séquences ainsi obtenues sont nettoyées, seules les séquences présentant 100% d'homologie entre elles ont été regroupées en séquences uniques puis en OTUs (Operational Taxonomic Units : seuil de 97%). La comparaison des OTU obtenus avec les bases de données internationales permet d'identifier phylogénétiquement (Phylum et genres) les microorganismes présents dans chaque échantillon, dans la limite des organismes déjà identifiés.
- [0151] L'analyse permettant l'affiliation phylogénétique jusqu'au niveau du genre a été réalisée à l'aide d'outils bioinformatiques pour le traitement de grandes quantités de données de séquences (Mothur). L'identification a été réalisée sur la base de la taxonomie des bactéries Greengenes DATA BASE.
- [0152] Analyse biostatistique des données
- [0153] Pour comparer les profils des microbiotes obtenus chez les sujets sains et sur les sujets avec acné (zones non-lésionnelles soit hors papules et pustules), une analyse de la diversité alpha et bêta a été effectuée après normalisation par raréfaction. La significativité des différences observées entre les deux groupes a été réalisée en utilisant les tests statistiques appropriés à chaque type de données.
- [0154] Résultats
- [0155] Une zone hypervariable flanquée de régions conservées a été amplifiée. Après le séquençage, les OTUs ont été identifiées par comparaison avec la base de la taxonomie des bactéries Greengenes DATA BASE, et les abondances des OTUs provenant de chaque sujet ont été quantifiées.
- [0156] Les populations bactériennes sont analysées en prenant en compte d'une part la richesse et l'équitabilité des populations de microorganisme, nous parlerons alors de diversité alpha, et d'autres part la position dans l'arbre phylogénétique des microorganismes présents dans chacun des groupes (diversité beta). La diversité alpha : la richesse et l'équitabilité sont évaluée par trois indices de diversité alpha, nommés Observed ou CHAO1, SHANNON et Inv-simpson. CHAO1 est calculé avec le nombre d'OTU différents de 0 présents pour chaque sujet + le nombre d'OTU absent. Shannon tient compte de la richesse (nombre d'OTU différents) et de l'équitabilité (abondance

de chacun des différents OTU).

- [0157] Le calcul de l'indice Inv-simpson prend en compte l'équitabilité et la richesse de chacun des OTU étudiés, avec, pour cet indice un impact plus important de l'équitabilité que de la richesse.
- [0158] Ces différents indices sont calculés pour chacun des sujets, les moyennes de ces indices par groupe sont comparées à l'aide de tests statistiques appropriés à ce type de données.
- [0159] La diversité alpha (richesse et équitabilité) des populations bactériennes du microbiote de sujets sains est significativement plus importante que celle des zones non lésionnelles (hors papules et pustules) des sujets avec acné (CHAO1 $p=0,0439$, SHANNON $p=0,0302$ et Inv-simpson $p=0,0415$).
- [0160] La composition phylogénétique du microbiote bactérien des zones non lésionnelles (hors papules et pustules) du front des sujets avec acné (diversité beta – Indices de Jaccard ($p=0,023$), Bray Curtis ($p=0,033$) et Unifrac ($p=0,038$) est significativement différente de celle des sujets sains.
- [0161] Les populations bactériennes qui composent le microbiote cutané du front sont plus riches, leur abondance plus équitable chez des sujets sains que sur les zones non lésionnelles (hors papules et pustules) des sujets avec acné. Les microorganismes qui composent le microbiote du front des sujets sains sont phylogénétiquement différents des microorganismes présents sur les zones non lésionnelles des sujets avec acné.
- [0162] Les résultats de l'analyse descriptive au niveau du genre : moyenne des abondances relatives par groupe (sujets sains ou acnéiques) des microorganismes les plus représentés. A titre d'exemple les microorganismes les plus présents sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

[0163] [Tableaux2]

Genre	Sujets sains	Sujets acnéiques (zone non-lésionnelle)
<i>Propionibacterium</i> (<i>Cutibacterium</i>)	4049	5072
<i>Staphylococcus</i>	843	1014
<i>Corynebacterium</i>	334	195
<i>Streptococcus</i>	227	95
<i>Paracoccus</i>	157	41
<i>Micrococcus</i>	33	17
<i>Roseomonas</i>	8	28
<i>Brevundimonas</i>	35	11
<i>Lactobacillus</i>	3	23
<i>Chryseobacterium</i>	42	12
<i>Janibacter</i>	12	14
<i>Finegoldia</i>	6	13
<i>Dermacoccus</i>	6	11
<i>Neisseria</i>	21	9
<i>Brachybacterium</i>	16	3
<i>Fusobacterium</i>	15	5
<i>Porphyromonas</i>	25	6
<i>Gemella</i>	14	5
<i>Mycobacterium</i>	24	5
<i>Prevotella</i>	27	16
<i>Brevibacterium</i>	25	2
<i>Peptoniphilus</i>	3	5
<i>Wautersiella</i>	10	4
<i>Granulicatella</i>	12	5
<i>Anaerococcus</i>	4	9
<i>Kocuria</i>	5	4

<i>Veillonella</i>	7	3
<i>Clostridium</i>	0	4
<i>Aurantimonas</i>	7	1
<i>Gordonia</i>	8	4
<i>Aerococcus</i>	7	1
<i>Skermanella</i>	2	2
<i>Sphingomonas</i>	9	5
<i>Dietzia</i>	7	0
<i>Comamonas</i>	1	2
<i>Leuconostoc</i>	0	1
<i>Abiotrophia</i>	3	1
<i>Lutibacterium</i>	2	1
<i>Amaricoccus</i>	3	3
<i>Massilia</i>	2	2
<i>Chroococcidiopsis</i>	12	1

[0164] Tableau 2

[0165] Parmi les microorganismes majoritaires, ce tableau montre une abondance supérieure des populations de *Cutibacterium* (précédemment appelé *Propionibacterium*) et de *Staphylococcus*, et une moindre présence des genres *Corynebacterium* et *Streptococcus* dans les zones hors papules et pustules au niveau du front des patients acnéiques par rapport aux sujets sains. En ce qui concerne les microorganismes minoritaires, leur abondance est moindre chez les sujets avec Acné par rapport aux sujets sains.

[0166] En conclusion, dans cette étude, les inventeurs ont comparé la diversité, l'équitabilité et l'éloignement phylogénétique des populations de microorganismes qui composent le microbiote des zones non lésionnelles (hors papules et pustules) du front de 30 sujets acnéiques avec le microbiote du front de 21 sujets sains. Cette comparaison a permis de mettre en évidence que le microbiote des zones non lésionnelles (hors papules et pustules) du front des sujets acnéiques était significativement différent de celui des sujets sains. Le résultat principal étant une différence significative dans la diversité, l'équitabilité des espèces bactériennes et l'éloignement phylogénétique, à savoir une plus grande richesse et une population différente entre sujets sains et sujets avec acné.

[0167] Exemple 13 : Formulation d'une composition utile dans le cadre de la présente invention

[0168] La composition sous forme de crème présente une formulation telle que décrite dans le tableau 3 ci-dessous (formule A):

[0169] [Tableaux3]

Composants	Quantité (% en poids)
Eau	Qsp 100 g
Benzoate de sodium	0,2
Hydroxyde de sodium	Qsp pH=5
Capric Caprylic / Triglycerides	5-12
Glycérine	7,0
Stéarate de glycéryle	1-3
Alcool béhénique	1-2
Sodium stéaroyl glutamate	0,5-1
Pentylène glycol	3-5
Cellulose microcristalline	2-3
Gomme xanthane	0,3-0,5
Extrait sec de <i>Garcinia mangostana</i>	0,15
Jus d' <i>Avena sativa</i> fraîche	1,0

[0170] Tableau 3

[0171] Exemple 14 : Etude d'une composition selon l'invention sur l'efficacité contre l'acné

[0172] Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une composition comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* L. et un jus d'*Avena sativa* fraîche appliquée deux fois par jour pendant environ 2 mois sur des sujets souffrant d'acné légère à modérée.

[0173] L'étude est menée chez 44 sujets âgés de 17 ans en moyenne, la composition répondant à la formule A (exemple 13) est appliquée deux fois par jour pendant 56 jours au niveau du visage de sujets présentant une acné légère à modérée.

[0174] Les principaux résultats sont que la composition répondant à la formule A présente un effet anti-imperfections en comptant les lésions rétentionnelles et inflammatoires selon la méthode LUCKY.

[0175] En effet après 56 jours de traitement par la composition répondant à la formule A, il est observé une diminution significative du nombre de points noirs de 32% en moyenne, une diminution significative de microkystes de 17% en moyenne. De plus, une diminution significative des lésions globales de 25% est mise en évidence en fin d'étude.

[0176] En conclusion l'application deux fois par jour de la composition répondant à la

formule A permet d'améliorer le score GEA (Global Acne Evaluation) évalué par un dermatologue, avec une diminution significative de 15%.

[0177] Exemple 15 : Etude d'une composition selon l'invention sur le microbiote cutané de sujets acnéiques

[0178] Le but de cette étude est de suivre l'évolution du microbiote cutané par analyse métagénomique d'échantillons prélevés sur le front de sujets souffrant d'acné légère à modérée, avant et après 29 jours d'application d'une composition comprenant l'association selon l'invention.

[0179] L'étude est réalisée chez 33 sujets, des prélèvements à l'écouvillon sont réalisés sur le front au niveau de zones non lésionnelles (c'est-à-dire hors papules et pustules), ces sujets présentent une acné légère à modérée.

[0180] Deux applications par jour pendant 29 jours d'une composition répondant à la formule A (exemple 13) sont réalisées. Une visite à J0 permet l'inclusion des sujets et une première évaluation.

[0181] L'analyse du microbiote a été réalisé comme dans l'étude de connaissance ci-dessus par séquençage ciblé des régions V1-V2 de l'ADN codant pour la sous unité 16S des ribosomes bactériens. Après extraction de l'ADN des écouvillons, le séquençage a été réalisée à l'INRAE (Plateforme Génomique GeT) en utilisant la technologie Illumina Miseq, comme décrit dans l'exemple 12.

[0182] Résultats

[0183] Une zone hypervariable flanquée de régions conservées a été amplifiée. Après le séquençage, les OTUs ont été identifiées par comparaison avec la base de la taxonomie des bactéries Greengenes DATA BASE, et les abondances des OTUs provenant de chaque sujet ont été quantifiées. Un tableau avec la quantification des OTUs de chaque échantillon a été généré.

[0184] Après l'analyse statistique, les résultats suivants ont été obtenus.

[0185] L'évolution de la population bactérienne révèle un enrichissement du nombre de genres bactériens après 29 jours de traitement avec la composition répondant à la formule A (exemple 13).

[0186] La richesse et l'équitabilité (diversité Alpha) des bactéries et les différences phylogénétiques des populations bactériennes (diversité beta) ont été évalués et comparés entre le prélèvement initial (T0) et après 29 jours d'application de la composition répondant à la formule A. La diversité et la richesse ont été significativement modifiées par l'application de la composition répondant à la formule A : ainsi, les indices de diversité Alpha (Observed $p=0,04$, Shannon $p=0,006$ et inv-simpson $p=0,03$) ont été significativement augmentés entre T0 et T29.

[0187] Les populations bactériennes présentes après 29 jours de traitement par la composition répondant à la formule A sont phylogénétiquement différentes des populations

bactériennes initiales. Cette différence est évaluée par les indices de diversité Béta : Jaccard $p=0,003$, Bray Curtis $p=0,048$, Unifrac $p=0,046$.

- [0188] Les prélèvements après 29 jours d'application de la composition répondant à la formule A sont significativement plus riches, l'abondance des microorganismes minoritaires est significativement plus équitable qu'à T0. L'identité phylogénétique est significativement modifiée par le traitement.
- [0189] L'analyse descriptive de la population du genre bactérien avant et après l'application de la composition répondant à la formule A, montre un enrichissement des populations bactériennes. Le tableau 4, ci-dessous, montre les modifications des abondances observées pour les genres bactériens les plus représentés du sujet moyen de l'étude avant et après 29 jours de traitement.

[0190] [Tableaux4]

Genre	J0	J29
<i>Cutibacterium</i>	7019	5921
<i>Staphylococcus</i>	3020	2783
<i>Streptococcus</i>	52	464
<i>Corynebacterium</i>	173	496
<i>Micrococcus</i>	13	57
<i>Prevotella</i>	0	89
<i>Gemella</i>	3	46
<i>Veillonella</i>	0	48
<i>Brevundimonas</i>	4	33
<i>Anaerococcus</i>	23	79
<i>Neisseria</i>	28	28
<i>Porphyromonas</i>	0	25
<i>Lactobacillus</i>	4	17
<i>Janibacter</i>	6	17
<i>Peptoniphilus</i>	10	21
<i>Fusobacterium</i>	1	11
<i>Capnocytophaga</i>	3	16
<i>Leptotrichia</i>	13	18
<i>Actinomyces</i>	7	7
<i>Finegoldia</i>	2	6
<i>Paracoccus</i>	4	14
<i>Streptobacillus</i>	0	6
<i>Tessaracoccus</i>	11	6
<i>Aurantimonas</i>	1	5
<i>Granulicatella</i>	1	10
<i>Kocuria</i>	7	13
<i>Aerococcus</i>	0	4
<i>Sphingomonas</i>	0	4
<i>Brachybacterium</i>	0	3

<i>Brevibacterium</i>	0	3
-----------------------	---	---

[0191] Tableau 4

[0192] Parmi les microorganismes majoritaires, ce tableau montre une diminution des populations de *Cutibacterium* et de *Staphylococcus*, et une augmentation des genres *Corynebacterium* et *Streptococcus* chez le sujet moyen de l'étude après 29 jours de traitement avec la composition répondant à la formule A. En ce qui concerne les microorganismes minoritaires, leur abondance est augmentée après 29 jours d'utilisation du traitement, avec la composition répondant à la formule A, chez le sujet moyen de l'étude.

[0193] Ainsi, la composition répondant à la formule A restore, rééquilibre le microbiome cutané, notamment le microbiote bactérien des peaux acnéiques dès les stades précoces de la pathologie.

Revendications

- [Revendication 1] Composition dermatologique comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable, pour son utilisation pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique dans le traitement de l'acné.
- [Revendication 2] Composition dermatologique pour son utilisation selon la revendication 1, dans laquelle équilibrer le microbiote de la peau comprend équilibrer la population microbienne d'un ou plusieurs genres de bactéries choisis parmi *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Paracoccus*, *Micrococcus*, *Brevundimonas*, *Lactobacilus*, *Brachybacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Gemella*, *Prevotella*, *Brevibacterium*, *Kocuria* et *Veillonella*.
- [Revendication 3] Composition dermatologique pour son utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle équilibrer le microbiote de la peau comprend réduire la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisi parmi *Staphylococcus* et *Cutibacterium* tout en augmentant la population microbienne d'au moins un genre de bactéries choisis parmi *Corynebacterium* et *Streptococcus*.
- [Revendication 4] Composition dermatologique pour son utilisation l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le microbiote est le microbiote de la peau dans des zones non-lésionnelles des peaux acnéiques.
- [Revendication 5] Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'extrait de *Garcinia mangostana* est un extrait de péricarpe du fruit de *Garcinia mangostana*.
- [Revendication 6] Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'extrait de *Garcinia mangostana* est un extrait hydro-alcoolique.
- [Revendication 7] Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le jus d'*Avena sativa* fraîche est un jus de parties aériennes de plantules d'avoine.
- [Revendication 8] Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,001% à 5%, de préférence de 0,005 à 1% en poids d'extrait sec de *Garcinia mangostana* par rapport au poids total de la composition.

- [Revendication 9] Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,01 à 10% en poids, particulièrement de 0,2 à 5% en poids, plus particulièrement encore de 0,5 à 2% en poids, voire encore 1% en poids, du jus d'*Avena sativa* fraîche, particulièrement du jus des parties aériennes d'avoine fraîche ou de plantules d'avoine fraîche, par rapport au poids total de la composition.
- [Revendication 10] Utilisation cosmétique d'une composition comprenant un extrait de *Garcinia mangostana* et un jus d'*Avena sativa* fraîche, avec au moins un excipient cosmétiquement acceptable, pour équilibrer le microbiote de la peau par voie topique dans les dysbioses induites par l'utilisation de détergents ou de nettoyants cutanés agressifs, l'utilisation de déodorants, antibiotiques ou antitranspirants, par une exposition à des rayons UV ou à la lumière bleue, ou par l'augmentation de la température corporelle et/ou une transpiration.
- [Revendication 11] Utilisation cosmétique selon la revendication 10 dans laquelle la composition est telle que décrite dans l'une des revendications 5 à 9.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 912269
FR 2209642

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	KR 2021 0020817 A (MEDI BIO LAB CO LTD [KR]) 24 février 2021 (2021-02-24) * abrégé * * alinéa [0013] - alinéa [0026] * * revendications * -----	1-11	A61K36/38 A61K36/899 A61P17/10 A61K8/9789 A61K8/9794 A61Q19/00
Y	WO 2006/055688 A1 (RENAISSANCE HERBS INC [US]; MOFFETT ALEX [US]; SHAH PARAG [IN]) 26 mai 2006 (2006-05-26) * alinéa [0013] * * revendications * -----	1-11	
Y	FR 2 938 439 A1 (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE [FR]) 21 mai 2010 (2010-05-21) * exemples 1-3 * * revendications * -----	1-11	
Y	FR 3 095 591 A1 (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE [FR]) 6 novembre 2020 (2020-11-06) * revendications * -----	1-11	
A	WO 2011/106417 A2 (TAHITIAN NONI INTERNATIONAL INC [US]; WEST BRETT JUSTIN [US] ET AL.) 1 septembre 2011 (2011-09-01) * page 25, ligne 33 - page 26, ligne 2 * * revendications * -----	1-11	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P A61Q
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 mai 2023		Fey-Lamprecht, F	
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			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE **RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2209642 FA 912269**

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 **08-05-2023**
 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
KR 20210020817	A	24-02-2021	AUCUN	
WO 2006055688	A1	26-05-2006	CA 2587628 A1	26-05-2006
			EP 1824442 A1	29-08-2007
			JP 2008520585 A	19-06-2008
			US 2006105069 A1	18-05-2006
			US 2006292255 A1	28-12-2006
			WO 2006055688 A1	26-05-2006
FR 2938439	A1	21-05-2010	AR 073296 A1	28-10-2010
			AU 2009315858 A1	30-06-2011
			BR PI0921042 A2	01-09-2020
			CA 2742927 A1	20-05-2010
			CN 102215854 A	12-10-2011
			CO 6361940 A2	20-01-2012
			DK 2365819 T3	11-06-2019
			EP 2365819 A2	21-09-2011
			ES 2731455 T3	15-11-2019
			FR 2938439 A1	21-05-2010
			GE P20156374 B	12-10-2015
			HK 1157653 A1	06-07-2012
			IL 212863 A	30-03-2017
			JP 5693459 B2	01-04-2015
			JP 2012508708 A	12-04-2012
			KR 20110086138 A	27-07-2011
			KR 20160103181 A	31-08-2016
			MA 32836 B1	01-11-2011
			MY 162341 A	15-06-2017
			NZ 593264 A	28-03-2013
			PL 2365819 T3	31-01-2020
			PT 2365819 T	12-06-2019
			RU 2011121437 A	20-12-2012
			TN 2011000219 A1	17-12-2012
			TR 201906952 T4	21-06-2019
			TW 201018476 A	16-05-2010
			UA 107653 C2	10-02-2015
			US 2011217398 A1	08-09-2011
			US 2016228486 A1	11-08-2016
			WO 2010054879 A2	20-05-2010
			ZA 201104056 B	25-01-2012
FR 3095591	A1	06-11-2020	AUCUN	
WO 2011106417	A2	01-09-2011	US 2012021079 A1	26-01-2012
			WO 2011106417 A2	01-09-2011