

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

⑪ N° de publication :

3 143 040

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑳ N° d'enregistrement national :

22 13187

⑤① Int Cl⁸ : C 12 Q 1/68 (2023.01), C 12 Q 1/688, G 01 N 33/68

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 12.12.22.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.06.24 Bulletin 24/24.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : BERNARD DOMINIQUE, NOUVEAU
STEPHANIE et COMMO STEPHANE.

⑦③ Titulaire(s) : L'OREAL Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : Lavoix.

⑤④ Méthode de pronostic et/ou de diagnostic d'une perte de densité capillaire.

⑤⑦ Méthode de pronostic et/ou de diagnostic d'une perte
de densité capillaire

La présente invention concerne une méthode de pronostic et/ou de diagnostic d'une perte de densité capillaire, comprenant la mesure du niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi 63 gènes spécifiques, dans un échantillon de cuir chevelu d'un sujet. La présente invention porte également sur une méthode de traitement cosmétique du cuir chevelu, une méthode d'identification de composés antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu. Enfin, la présente invention concerne un kit et son utilisation pour l'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu.

Figure pour l'abrégié: néant

FR 3 143 040 - A1



Description

Titre de l'invention : Méthode de pronostic et/ou de diagnostic d'une perte de densité capillaire

[0001] La présente invention concerne une méthode de pronostic et/ou de diagnostic d'une perte de densité capillaire. La présente invention porte également sur une méthode de traitement cosmétique du cuir chevelu, une méthode d'identification de composés antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu. Enfin, la présente invention concerne un kit et son utilisation pour l'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu.

[0002] Chez l'être humain, la croissance des cheveux est cyclique et comporte trois phases successives : la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène. Chaque follicule de la chevelure se renouvelle donc en permanence, de façon cyclique et indépendante aux follicules adjacents. La phase anagène ou phase de croissance, au cours de laquelle les cheveux s'allongent, dure plusieurs années. La phase catagène qui succède à la phase anagène est très courte et ne dure que quelques semaines. Au cours de cette phase, le cheveu subit une involution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute. La phase télogène, qui dure quelques mois, correspond à une période de repos du follicule où le cheveu finit par tomber. Après cette phase de repos un nouveau follicule est régénéré, sur place, et un nouveau cycle recommence.

[0003] A chaque instant, tous les cheveux ne sont pas dans la même phase au même moment. Ainsi, sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, seuls 10% d'entre eux environ sont au repos et seront donc remplacés en quelques mois selon une horloge biologique propre à chaque cheveu.

[0004] La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal. Cependant, il arrive que le cycle pileux puisse se dérégler et que la chute des cheveux s'accélère et conduise à une perte temporaire ou définitive des cheveux appelée alopecie. Différentes causes peuvent être à l'origine d'une alopecie.

[0005] Il peut s'agir d'une perte massive ou d'altérations des cheveux appelées *telogen effluvium*, au cours d'une grossesse, au cours d'états de dénutrition ou de déséquilibres alimentaires, ou encore au cours d'états d'asthénie, d'un dysfonctionnement hormonal ou d'une évolution hormonale comme cela peut être le cas au cours de la ménopause. Il peut également s'agir de chute ou d'altérations des cheveux en relation avec des phénomènes saisonniers. Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique

inflammatoire, telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéiques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

- [0006] Il peut également s'agir d'une alopecie qui est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire qui entraîne, dans un premier temps, l'accélération de la fréquence des cycles aux dépens de la qualité des cheveux puis de leur quantité. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopecie diffuse du vertex. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénique. Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement, il s'agit alors d'alopecie androgénétique ; cette forme d'alopecie concerne plus préférentiellement les hommes. Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique ou la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.
- [0007] Il existe donc un besoin de disposer de nouveaux biomarqueurs permettant la caractérisation d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux.
- [0008] Il existe également un besoin pour un procédé de criblage d'actifs antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu.
- [0009] La présente invention vise à répondre à ce besoin.
- [0010] La présente invention résulte de la découverte inattendue des inventeurs qu'un certain nombre de gènes spécifiques, identifiés ci-après, sont impliqués dans la perte de densité capillaire, notamment liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux.
- [0011] La présente invention concerne ainsi une méthode de pronostic et/ou diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet, ladite méthode comprenant l'étape suivante :
- a. mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :
- [0012] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12,

KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.

- [0013] La présente invention a également pour objet une méthode de pronostic et/ou diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :
- [0014] a. mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :
- [0015] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 ;
- [0016] b. déduire de l'étape a) si le cuir chevelu dudit sujet présente une perte de densité capillaire ou si le cuir chevelu dudit sujet est susceptible de développer une perte de densité capillaire ; puis
- [0017] c. si le cuir chevelu est identifié comme présentant une perte de densité capillaire ou comme étant susceptible de développer une perte de densité capillaire à l'étape b), traiter ledit cuir chevelu avec une composition cosmétique contre la perte de densité capillaire.
- [0018] La présente invention concerne aussi une méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :
- [0019] a. mettre en contact au moins un composé candidat avec un échantillon de cuir chevelu d'un sujet, puis mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les gènes suivants, dans ledit échantillon:
- [0020] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT ;
- [0021] b. comparer l'expression mesurée à l'étape a) à l'expression du(es) même(s) gène(s) dans un échantillon de cuir chevelu non exposé audit composé ; et
- [0022] c. identifier ledit composé candidat comme un composé antichute ou favorisant la croissance du cheveu, ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu,

lorsqu'une diminution de l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui a été exposé audit composé candidat est détectée, par rapport à l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui n'a pas été exposé au composé candidat.

- [0023] La présente invention concerne aussi une méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :
- [0024] a. mettre en contact au moins un composé candidat avec un échantillon de cuir chevelu d'un sujet, puis mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les gènes suivants, dans ledit échantillon :
- [0025] TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 ;
- [0026] b. comparer l'expression mesurée à l'étape a) à l'expression du(es) même(s) gène(s) dans un échantillon de cuir chevelu non exposé audit composé ; et
- [0027] c. identifier ledit composé candidat comme un composé antichute ou favorisant la croissance du cheveu, ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, lorsqu'une augmentation de l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui a été exposé audit composé candidat est détectée, par rapport à l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui n'a pas été exposé au composé candidat.
- [0028] La présente invention a également pour objet un kit comprenant :
- [0029] a. un moyen pour la mesure dans un échantillon de cuir chevelu, du niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :
- [0030] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72, et
- [0031] b. une notice d'instructions.

[0032] La présente invention concerne aussi l'utilisation d'un kit selon l'invention pour l'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu.

[0033] La présente invention concerne aussi l'utilisation d'un kit selon l'invention pour le pronostic et/ou le diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet.

[0034] Toutes les méthodes décrites dans la présente invention sont des méthodes *in vitro*.

Description détaillée de l'invention

[0035] *Méthode de pronostic et/ou diagnostic*

[0036] La présente invention concerne ainsi une méthode de pronostic et/ou diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet, ladite méthode comprenant l'étape suivante :

[0037] a. mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :

[0038] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.

[0039] Par « densité capillaire » d'un cuir chevelu, on entend le nombre de cheveux par centimètre carré (cm²) de ce cuir chevelu. Une densité capillaire moyenne est généralement supérieure à 220 cheveux/cm². Une faible densité capillaire est généralement inférieure ou égale à 200 cheveux/cm², de préférence inférieure ou égale à 190 cheveux/cm², de préférence inférieure ou égale à 185 cheveux/cm².

[0040] La méthode de pronostic et/ou diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, selon l'invention, comprend une étape a) de mesure du niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet : CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10,

KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.

- [0041] De préférence, l'étape a) comprend la mesure des niveaux d'expression d'au moins 2 gènes, de préférence au moins 3 gènes, de préférence au moins 5 gènes, de préférence au moins 10 gènes, de préférence au moins 15 gènes, de préférence au moins 20 gènes, de préférence au moins 30 gènes, de préférence de tous les gènes, choisis parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet : CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.
- [0042] CCL23 est le gène codant pour la chimiokine « Chemokine (C-C motif) ligand 23 ». Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 6368 dans la banque NCBI.
- [0043] CD300C est le gène codant pour la CMRF35-like molecule 6 (CLM-6). Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 10871 dans la banque NCBI.
- [0044] CCL8 est le gène codant pour la chimiokine « C-C motif chemokine 8 ». Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 6355 dans la banque NCBI.
- [0045] C7 est le gène codant pour le composant C7 du complément. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 730 dans la banque NCBI.
- [0046] FCN1 est le gène codant pour la ficoline 1 (en anglais « ficolin-1 »). Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 2219 dans la banque NCBI.
- [0047] FCER1G est le gène codant pour la sous-unité gamma du récepteur epsilon d'immunoglobuline à haute affinité (en anglais « high affinity immunoglobulin epsilon receptor subunit gamma »). Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 2207 dans la banque NCBI.
- [0048] CCL24 est le gène codant pour la chimiokine « C-C motif chemokine 24 ». Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 6369 dans la banque NCBI.
- [0049] FCGR2A est le gène codant pour le récepteur II-a de la région Fc gamma d'immunoglobuline à faible affinité (en anglais « low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-a »). Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 2212 dans la banque NCBI.

- [0050] VSIG4 est le gène codant pour la protéine 4 contenant un domaine immunoglobuline et V-set (en anglais « V-set and immunoglobulin domain-containing protein 4 »). Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 11326 dans la banque NCBI.
- [0051] PPBP est le gène codant pour la protéine plaquettaire basique. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 5473 dans la banque NCBI.
- [0052] CD14 est le gène codant pour la protéine monocyte différenciation antigène CD14. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 929 dans la banque NCBI.
- [0053] C3AR1 est le gène codant pour le récepteur chimiotactique d'anaphylatoxine C3a. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 719 dans la banque NCBI.
- [0054] IFITM1, IFITM2 ou IFITM3 sont les gènes respectifs codant pour la protéine 1, 2 ou 3 transmembranaire induite par l'interféron. Les gènes humains ont pour numéro d'accèsion ID 8519 (IFITM1), 10581 (IFITM2) et 10410 (IFITM3) dans NCBI.
- [0055] SPP1 est le gène codant pour la phosphatase 1 sphingosine-1-phosphate. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 81537 dans la banque NCBI.
- [0056] TIMP4 ou TIMP1 sont les gènes respectifs codant pour l'inhibiteur de métalloprotéinases 4 ou 1. Les gènes humains ont pour numéro d'accèsion ID 7079 ou 7076 dans la banque NCBI.
- [0057] PCOLCE est le gène codant pour le « procollagène C-endopeptidase enhanceur-1 ». Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 5118 dans la banque NCBI.
- [0058] POSTN est le gène codant pour la périostine. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 10631 dans la banque NCBI.
- [0059] DPT est le gène codant pour la dermatopontine. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 1805 dans la banque NCBI.
- [0060] TDGF1 est le gène codant pour le facteur de croissance 1 dérivé du tératocarcinome. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 6997 dans la banque NCBI.
- [0061] POU5F1 est le gène codant pour le facteur de transcription 1, classe 5, du domaine POU. Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 5460 dans la banque NCBI.
- [0062] RUNX2 est le gène codant pour le facteur de transcription 2 lié à Runt (Runt-related transcription factor 2). Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 860 dans la banque NCBI.
- [0063] LIN28A est le gène codant pour la protéine « protéine lin-28 homolog A ». Le gène humain a pour numéro d'accèsion ID 79727 dans la banque NCBI.
- [0064] ANGPTL3, ANGPTL4 ou ANGPTL7 sont les gènes respectifs codant pour la protéine 3, 4 ou 7 liée à l'angiopoïétine. Les gènes humains ont pour numéro d'accèsion 27329 (ANGPTL3), 51129 (ANGPTL4) et 10218 (ANGPTL7) dans NCBI.
- [0065] KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10,

KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11 et KRTAP10-10, sont toutes les protéines associées à la kératine. Dans NCBI, les gènes humains ont pour numéro d'accèsion ID 81870 (KRTAP9-9), 100507608 (KRTAP9-6), 337878 (KRTAP7-1), 387266 (KRTAP5-9), 57830 (KRTAP5-8), 440050 (KRTAP5-7), 439915 (KRTAP5-5), 387267 (KRTAP5-4), 387266 (KRTAP5-3), 440021 (KRTAP5-2), 440051 (KRTAP5-11), 387273 (KRTAP5-10), 100132386 (KRTAP4-9), 81871 (KRTAP4-6), 85289 (KRTAP4-5), 84616 (KRTAP4-4), 85291 (KRTAP4-2), 83755 (KRTAP4-12), 653240 (KRTAP4-11), 85285 (KRTAP4-1), 83897 (KRTAP3-2), 85294 (KRTAP2-4), 728279 (KRTAP2-2), 100505753 (KRTAP16-1), 386676 (KRTAP10-9), 386681 (KRTAP10-8), 386675 (KRTAP10-7), 386682 (KRTAP10-3), 386679 (KRTAP10-2), 386678 (KRTAP10-11) et 353333 (KRTAP10-10).

- [0066] KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 sont également des protéines de kératine. Dans NCBI, les gènes humains ont pour numéro d'accèsion ID 3851 (KRT4), 3882 (KRT32), 390792 (KRT39) et 140807 (KRT72).
- [0067] Les gènes selon l'invention sont typiquement impliqués dans l'inflammation et/ou l'immunité, et/ou dans la différenciation des kératinocytes. En particulier, ils sont impliqués dans l'inflammation, dans la matrice extracellulaire, dans la formation ou le développement de cellules souches, et/ou dans la kératinisation des cheveux.
- [0068] Par « niveau d'expression » d'un gène, on entend la quantité d'ARNm produite, ou bien la quantité de protéine produite, par l'expression de ce gène. Cette quantité peut par exemple être exprimée en tant que telle, sous forme de concentration, ou de ratio.
- [0069] Le niveau d'expression de chaque gène peut être mesuré par toute technique appropriée, connue de l'art antérieur. Pour mesurer l'expression de l'ARNm, les ARN peuvent être extraits par n'importe quelle méthode d'extraction d'ARN de la peau telle que le cuir chevelu, par exemple par la méthode décrite dans le paragraphe Matériels et Méthodes de l'exemple ci-dessous, puis peuvent être traités pour une quantification spécifique de l'ARNm par n'importe quelle méthode de quantification de l'ARNm, par exemple par PCR quantitative. Pour mesurer l'expression d'une protéine, les protéines peuvent être extraites à l'aide d'un tampon approprié pour l'extraction des protéines de la peau, par exemple un Tampon RIPA ou un tampon d'urée, puis peuvent être traitées par toute méthode d'évaluation de protéine spécifique, par exemple Western blot ou ELISA.
- [0070] L'échantillon de cuir chevelu du sujet utilisé dans la méthode de pronostic et/ou diagnostic selon l'invention, est un échantillon prélevé sur le cuir chevelu du sujet, en particulier sur le vertex.

- [0071] Par « sujet », on entend ici un être humain, de préférence âgé de 20 à 80 ans, de préférence âgé de 50 à 75 ans, encore mieux âgé de 65 à 75 ans.
- [0072] Dans un mode de réalisation particulier, la méthode de pronostic et/ou diagnostic selon l'invention comprend en outre les étapes consistant à :
- [0073] b. déduire de l'étape a) si le cuir chevelu dudit sujet présente une perte de densité capillaire ou si le cuir chevelu dudit sujet est susceptible de développer une perte de densité capillaire ; et
- [0074] c. si le cuir chevelu est identifié comme présentant une perte de densité capillaire ou comme étant susceptible de développer une perte de densité capillaire à l'étape b), traiter ledit cuir chevelu avec une composition cosmétique contre la perte de densité capillaire.
- [0075] Par « susceptible de développer une perte de densité capillaire », on entend on entend un sujet qui présente un début de chute de cheveux ; on entend également un sujet ayant un cuir chevelu sans symptôme de type perte de densité capillaire.
- [0076] Dans un mode de réalisation particulier, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est modulé, en particulier significativement modulé, par rapport à un contrôle.
- [0077] Dans un mode de réalisation particulier, le contrôle est une valeur de référence.
- [0078] Dans un mode de réalisation particulier, la valeur de référence est déterminée par la valeur moyenne du niveau d'expression d'un gène, mesurée dans une population déterminée, par exemple une population dans une tranche d'âge déterminée, et/ou ayant un type de cuir chevelu défini.
- [0079] De préférence, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est supérieur, en particulier significativement supérieur, à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT. De préférence, pour chaque gène, le contrôle est une valeur de référence déterminée par la valeur moyenne du niveau d'expression du gène, mesurée dans une population déterminée, par exemple une population âgée de 50 à 75 ans, et/ou ayant une densité capillaire moyenne.
- [0080] De préférence, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est au moins 1,2 fois, de préférence au moins 1,25 fois, supérieur

à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT.

[0081] De préférence, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est inférieur, en particulier significativement inférieur, à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72. De préférence, pour chaque gène, le contrôle est une valeur de référence déterminée par la valeur moyenne du niveau d'expression du gène, mesurée dans une population déterminée, par exemple une population âgée de 50 à 75 ans, et/ou ayant une densité capillaire moyenne.

[0082] De préférence, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est au moins 1,2 fois, de préférence au moins 1,25 fois, inférieur à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.

[0083] Dans un mode de réalisation particulier, la valeur de référence est déterminée par une étude ROC (« La courbe ROC (receiver operating characteristic) principes et principales applications en biologie clinique », H. Delacour et al., Ann Biol Clin 2005 ; 63 (2) : 145-54).

[0084] Par « significativement supérieur » et « significativement inférieur » au sens de l'invention, on entend une variation statistiquement significative du niveau d'expression d'un gène donné.

[0085] *Méthode de traitement cosmétique*

- [0086] La présente invention a également pour objet une méthode de pronostic et/ou diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :
- [0087] a. mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :
- [0088] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 ;
- [0089] b. déduire de l'étape a) si le cuir chevelu dudit sujet présente une perte de densité capillaire ou si le cuir chevelu dudit sujet est susceptible de développer une perte de densité capillaire ; et
- [0090] c. si le cuir chevelu est identifié comme présentant une perte de densité capillaire ou comme étant susceptible de développer une perte de densité capillaire à l'étape b), traiter ledit cuir chevelu avec une composition cosmétique contre la perte de densité capillaire.
- [0091] La mesure de l'étape a) est de préférence effectuée comme décrit dans la section « *Méthode de pronostic et/ou de diagnostic* » ci-dessus.
- [0092] L'échantillon de cuir chevelu dudit sujet et le sujet peuvent être comme décrits dans la section « *Méthode de pronostic et/ou de diagnostic* » ci-dessus.
- [0093] Par « composition cosmétique contre la perte de densité capillaire », on entend ici tout type de composition cosmétique (topique ou orale par exemple) censée améliorer la densité capillaire et/ou diminuer la chute de cheveux et/ou l'affinement des cheveux.
- [0094] La composition cosmétique peut être appliquée par toute voie d'administration appropriée, en particulier par voie topique ou par voie orale. De préférence, la composition cosmétique est non rincée. Elle peut se présenter par exemple sous forme de lotion, de masque capillaire ou bien de soin ou crème après-shampooing.
- [0095] Des compositions cosmétiques permettant l'augmentation de la densité capillaire et/ou la diminution de la chute de cheveux et/ou l'affinement des cheveux, peuvent comprendre au moins un actif antichute tel que le minoxidil.
- [0096] Dans un mode de réalisation particulier, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une

perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est supérieur, en particulier significativement supérieur, à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT.

- [0097] De préférence, le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est inférieur, en particulier significativement inférieur, à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.
- [0098] *Méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu*
- [0099] La présente invention concerne aussi une méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :
- [0100] a. mettre en contact au moins un composé candidat avec un échantillon de cuir chevelu d'un sujet, puis mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les gènes suivants, dans ledit échantillon:
- [0101] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT ;
- [0102] b. comparer l'expression mesurée à l'étape a) à l'expression du(es) même(s) gène(s) dans un échantillon de cuir chevelu non exposé audit composé ; et
- [0103] c. identifier ledit composé candidat comme un composé antichute ou favorisant la croissance du cheveu, ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, lorsqu'une diminution de l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui a été exposé audit composé candidat est détectée, par rapport à l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui n'a pas été exposé au composé candidat.
- [0104] La présente invention concerne aussi une méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de

l'épaisseur du cheveu, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :

- [0105] a. mettre en contact au moins un composé candidat avec un échantillon de cuir chevelu d'un sujet, puis mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les gènes suivants, dans ledit échantillon:
- [0106] TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 ;
- [0107] b. comparer l'expression mesurée à l'étape a) à l'expression du(es) même(s) gène(s) dans un échantillon de cuir chevelu non exposé audit composé ; et
- [0108] c. identifier ledit composé candidat comme un composé antichute ou favorisant la croissance du cheveu, ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, lorsqu'une augmentation de l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui a été exposé audit composé candidat est détectée, par rapport à l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui n'a pas été exposé au composé candidat.
- [0109] La méthode d'identification de l'invention est de préférence mise en œuvre *ex vivo*.
- [0110] Selon un mode de réalisation, l'échantillon de cuir chevelu utilisée dans la méthode d'identification selon l'invention, est un échantillon prélevé, de manière invasive ou non-invasive, sur le cuir chevelu d'un sujet présentant une faible densité capillaire.
- [0111] La mesure de l'étape a) est de préférence effectuée comme décrit dans la section « *Méthode de pronostic et/ou de diagnostic* » ci-dessus.
- [0112] Dans une variante, l'invention concerne une méthode d'évaluation de l'efficacité d'un traitement cosmétique contre la chute des cheveux et/ou la diminution de l'épaisseur du cheveu chez un sujet, ladite méthode comprenant, après une étape d'application de la composition cosmétique, une étape (a) de mesure d'au moins un gène, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet.
- [0113] De préférence cette méthode d'évaluation comprend en outre les étapes consistant à :
- [0114] b. comparer ladite quantité mesurée à l'étape a) avec un contrôle ;
- [0115] c. déterminer si ledit traitement cosmétique contre la chute des cheveux et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, est efficace chez ledit sujet.
- [0116] La méthode d'évaluation de l'efficacité est de préférence mise en œuvre *in vitro* ou *ex vivo*.
- [0117] Le sujet est de préférence un être humain. Le sujet est de préférence âgé de 20 à 80

ans, de préférence de 40 à 75 ans, de préférence de 60 à 75 ans.

- [0118] L'échantillon de cuir chevelu dudit sujet peut être comme décrit dans la section « *Méthode de pronostic et/ou de diagnostic* » ci-dessus.
- [0119] La mesure de l'étape a) est de préférence effectuée comme décrit dans la section « *Méthode de pronostic et/ou de diagnostic* » ci-dessus.
- [0120] Dans un mode de réalisation particulier, le contrôle est le niveau d'expression du gène dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet avant l'application dudit traitement cosmétique.
- [0121] De préférence, ledit traitement cosmétique est évalué comme étant efficace chez ledit sujet, si le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est inférieur, en particulier significativement inférieur, au contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT.
- [0122] De préférence, ledit traitement cosmétique est évalué comme étant efficace chez ledit sujet, si le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est supérieur, en particulier significativement supérieur, au contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.
- [0123] *Kit*
- [0124] La présente invention a pour objet un kit comprenant :
- [0125] a. un moyen pour la mesure dans un échantillon de cuir chevelu, du niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :
- [0126] CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11,

KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72, et

[0127] b. une notice d'instructions.

[0128] Par « moyen pour la mesure dans un échantillon de cuir chevelu, du niveau d'expression d'au moins un gène » on entend un moyen permettant de quantifier l'expression dudit gène.

[0129] Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, ce moyen est une cartouche microfluidique comprenant au moins un anticorps spécifique de l'une des protéines exprimées par l'un des gènes. Ce moyen peut également être un moyen de mesure de l'expression de l'ARNm exprimé par l'un des gènes.

[0130] L'invention concerne aussi l'utilisation d'un kit selon l'invention pour l'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu.

[0131] La présente invention concerne aussi l'utilisation d'un kit selon l'invention pour le pronostic et/ou le diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet.

[0132] La présente invention sera décrite plus en détail par les exemples ci-dessous.

[0133] **Exemple : Méthode de diagnostic/pronostic du cuir chevelu âgé, en particulier le cuir chevelu avec perte de cheveux chronologique et amincissement des cheveux**

Matériels et méthodes

[0134] *Échantillons cliniques*

[0135] Une étude clinique monocentrique cas-témoins avec évaluations cliniques en aveugle a été menée au Centre de Santé Sabouraud (Paris, France). Tous les volontaires ont été informés des objectifs de l'étude et ont été inclus après avoir fourni un consentement éclairé écrit et accordé leurs droits aux différentes analyses. Le protocole était conforme à la Déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le comité d'éthique local (EudraCT#2014-A01704-43 approuvé par le Comité de Protection des Personnes Ile de France IV).

[0136] Tous les participants à l'étude étaient des femmes volontaires, en bonne santé ou ne présentant aucune pathologie active instable (pas de changement de traitement dans les 3 mois précédant la participation à l'étude), âgées de 65 à 75 ans, de phototype cutané II ou III selon la classification de Fitzpatrick, s'accordant pour ne pas se teindre les cheveux pendant toute la durée de l'étude et pour avoir coloré ou teint leurs cheveux pour la dernière fois plus de 10 jours avant l'inclusion. Les femmes prenant ou ayant pris un traitement anti-chute dans le passé ont été exclues de l'étude, de même que les sujets présentant une alopécie sévère (type II ou type III selon l'échelle de Ludwig).

[0137] Les sujets ont été randomisés dans l'un des groupes d'étude en fonction de la densité de cheveux à l'inclusion : groupe à haute densité de cheveux (HD) pour les sujets présentant une densité de cheveux supérieure à 220/cm² ou groupe à faible densité de

cheveux (LD) pour les sujets présentant une densité de cheveux inférieure à 185 /cm².

- [0138] Des images du cuir chevelu (0,651 cm²) ont été acquises sur le vertex à l'aide de Fotofinder Medicam immédiatement après la coupe des cheveux et 48h plus tard. Les contrôles qualité effectués au cours des premières semaines de l'étude ont montré que la qualité du logiciel d'analyse d'images automatisée (Trichoscan v1.1) n'était pas bonne sur cette population qui présente beaucoup de cheveux blancs, malgré plusieurs efforts pour améliorer le contraste à l'aide de colorant capillaire. Il a donc été décidé qu'à des fins d'inclusion, un comptage manuel des cheveux effectué sur l'image de référence serait utilisé pour confirmer la densité totale des cheveux et affecter les volontaires aux groupes à haute densité de cheveux (HD) ou à faible densité de cheveux (LD). Une analyse plus détaillée a été faite en utilisant la méthode de comptage Tiff (référence du phototrichogramme) pour déterminer la densité des cheveux anagènes et télogènes (en cheveux/cm²). Les cheveux fins (< 40µm de diamètre) et les cheveux terminaux ont été comptés séparément.
- [0139] La peau des volontaires a été évaluée par un dermatologue qui a noté le cuir chevelu et le type de peau (grasse/sèche), divers éléments de la qualité des cheveux (densité, volume, épaisseur, diversité de diamètre (de Lacharrière, Deloche et al. 2001), pourcentage de cheveux gris, longueur, frisure, présence de fourche de cheveux abîmés), bilans du cuir chevelu (pellicules, signes atrophiques tels que cupules ou auréole, présence de télangiectasies) et la présence et la sévérité des signes du photovieillissement sur le visage (élastose, hyperpigmentation, kératose actinique, kératose séborrhéique, hémangiome cerise).
- [0140] Le niveau de sébum a été évalué à l'aide d'un sébumètre (Courage & Khazaka) sur le cuir chevelu (vertex) et sur le front. Les zones ont ensuite été dégraissées avec un disque de coton imbibé d'éthanol (70°) et le taux d'excrétion de sébum a été mesuré 30 min plus tard sur le front et 48h plus tard sur le cuir chevelu.
- [0141] Les volontaires ont également rempli un questionnaire d'auto-évaluation avec des questions relatives à leur type et qualité de cheveux, de cuir chevelu et de peau, ainsi que des questions concernant leur santé et leur mode de vie (antécédents médicaux, alimentation, habitudes cosmétiques, tabagisme, historique d'exposition au soleil).
- [0142] *Séquençage de l'ARN*
- [0143] Des biopsies de cuir chevelu, de 2,5 mm de diamètre, ont été prélevées sur la zone du vertex du cuir chevelu de chaque volontaire et utilisées pour le profilage de l'expression génique (séquençage d'ARN). Les biopsies ont été placées dans des tubes Qiagen contenant 1 ml de tampon RNA Later (QIAGEN 76106) et transportées au laboratoire où l'épiderme a été isolé dans les 24 heures suivant le prélèvement.
- [0144] *Isolement d'ARN*
- [0145] L'ARN total a été isolé à partir d'échantillons avec le kit RNeasy (Qiagen,

Germantown, MD). La pureté et l'intégrité de l'ARN ont été évaluées sur le bio-analyseur Agilent 2100 avec le jeu de réactifs RNA 6000 NanoLabChip (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) et le spectrophotomètre Nanodrop (ThermoScientific, Wilmington, DE). Tous les échantillons avaient des valeurs de nombre d'intégrité de l'ARN > 7 .

[0146] *Préparation de banques et séquençage d'ARN*

[0147] La préparation de la banque et le séquençage de l'ARN ont été effectués comme décrit dans le guide de l'utilisateur Illumina TruSeq stranded mRNA User Guide (Illumina inc., San Diego, Californie, États-Unis). En bref, la première étape consistait à purifier les molécules d'ARNm contenant du poly-A à partir de 1 µg d'ARN total à l'aide de billes magnétiques attachées à des oligos poly-T. Après purification, l'ARNm a été fragmenté en petits morceaux en utilisant des cations divalents à température élevée. Les fragments d'ARN clivés ont été copiés dans l'ADNc du premier brin en utilisant la transcriptase inverse et des amorces aléatoires. Les fragments d'ADNc ont ensuite été purifiés avec des billes Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, Mississauga, Ontario, Canada) et enrichis avec 13 cycles de PCR pour créer la banque d'ADNc finale. La qualité de l'ADNc a été évaluée sur la TapeStation 2200 (Agilent technologies, Santa Clara, Californie, États-Unis) et la banque a été quantifiée à l'aide du fluorimètre Qbit 3.0 (ThermoFischer Scientific, Canada). Des quantités équimolaires de chaque banque ont été séquencées sur un instrument HiSeq 2500 (Illumina Inc., San Diego, CA, USA), pour un séquençage apparié de 125 nucléotides.

[0148] *Analyses bioinformatiques*

[0149] La qualité des lectures brutes a été évaluée à l'aide de FastQC (v0.11.2) et MultiQC (v1.3). La quantification de l'expression de la transcription a été effectuée à partir des données de lecture brutes (comptages bruts) à l'aide de Kallisto (v0.43.1). Pour générer les signaux normalisés, les valeurs de comptage brutes ont été transformées en TPM (Transcript per Million) à l'aide de Kallisto, ou en FPKM (Fragments Per Kilobase per Million reads alignés) à l'aide de scripts R (v.3.4.0). Les analyses d'expression différentielle ont d'abord été calculées à l'aide du package standard DESeq2 (v1.16.1) (Love et al., 2014 : Love, M.I., Huber, W. et Anders, S. 2014. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. Genome Biology 15, 550), qui renvoie le tableau des résultats avec le changement de log2 et les valeurs p du test de Wald (ajustées par la méthode Benjamini-Hochberg (BH) et non ajustées).

Résultats

[0150] *Gènes sélectionnés qui sont modulés dans le cuir chevelu à faible densité de cheveux (par rapport à une densité de cheveux normale (élevée)) pouvant être utilisés pour le diagnostic du cuir chevelu*

[0151] L'analyse des expressions différentielles entre les cuirs chevelus avec LD et avec HD

a identifié 63 gènes pertinents, qui sont les suivants :

Gènes (15) impliqués dans l'inflammation

[0152] [Tableaux1]

Gène	Fold change	Valeur p ajustée
CCL23	1,37	1,36E-02
CD300C	1,36	1,00E-02
CCL8	1,35	2,01E-02
C7	1,35	1,02E-02
FCN1	1,33	2,54E-02
FCER1G	1,33	1,03E-02
CCL24	1,32	2,87E-02
FCGR2A	1,32	1,46E-02
VSIG4	1,3	1,41E-02
PPBP	1,29	4,24E-02
CD14	1,27	2,11E-02
C3AR1	1,27	3,94E-02
IFITM2	1,27	2,57E-02
IFITM1	1,27	9,24E-03
IFITM3	1,26	1,40E-02

[0153] Gènes (6) impliqués dans la matrice extracellulaire

[0154] [Tableaux2]

Gène	Fold change	Valeur p ajustée
SPP1	1,46	9,57E-04
TIMP4	1,43	3,10E-03
TIMP1	1,42	1,67E-03
PCOLCE	1,42	1,06E-03
POSTN	1,30	1,96E-02
DPT	1,28	7,34E-03

[0155] Gènes (7) impliqués dans la formation ou le développement de cellules souches

[0156] [Tableaux3]

Gène	Fold change	Valeur p ajustée
TDGF1	-1,31	3,16E-02
POU5F1	-1,40	2,89E-03
RUNX2	-1,38	3,98E-04
LIN28A	-1,29	2,59E-02
ANGPTL7	-1,42	3,69E-03
ANGPTL4	-1,26	4,84E-02
ANGPTL3	-1,29	4,96E-02

[0157] Gènes (35) impliqués dans la kératinisation des cheveux

[0158] [Tableaux4]

Gène	Fold change	Valeur p ajustée
KRTAP9-9	-1,26	4,32E-02
KRTAP9-6	-1,31	4,06E-02
KRTAP7-1	-1,25	2,24E-02
KRTAP5-9	-1,32	2,35E-02
KRTAP5-8	-1,44	4,19E-03
KRTAP5-7	-1,33	2,44E-02
KRTAP5-5	-1,30	3,95E-02
KRTAP5-4	-1,43	4,19E-03
KRTAP5-3	-1,28	4,84E-02
KRTAP5-2	-1,39	1,13E-02
KRTAP5-11	-1,37	9,49E-03
KRTAP5-10	-1,37	1,07E-02
KRTAP4-9	-1,43	4,71E-03
KRTAP4-6	-1,29	3,98E-02
KRTAP4-5	-1,37	3,61E-03
KRTAP4-4	-1,39	4,04E-03
KRTAP4-2	-1,32	1,20E-02
KRTAP4-12	-1,55	5,00E-04
KRTAP4-11	-1,29	1,86E-02
KRTAP4-1	-1,28	3,79E-02
KRTAP3-2	-1,25	3,80E-02
KRTAP2-4	-1,42	2,83E-03
KRTAP2-2	-1,33	1,90E-02
KRTAP16-1	-1,42	3,69E-03
KRTAP10-9	-1,32	1,04E-02
KRTAP10-8	-1,30	2,97E-02
KRTAP10-7	-1,43	2,83E-03
KRTAP10-3	-1,29	4,11E-02

KRTAP10-2	-1,33	2,15E-02
KRTAP10-11	-1,37	6,62E-03
KRTAP10-10	-1,32	2,02E-02
KRT72	-1,29	4,93E-02
KRT4	-1,30	2,65E-02
KRT39	-1,32	2,31E-02
KRT32	-1,35	1,68E-02

- [0159] Ces gènes représentent des marqueurs du cuir chevelu caractéristiques de l'état d'amincissement des cheveux et peuvent être utilisés pour diagnostiquer l'état du cuir chevelu en ce qui concerne l'amincissement des cheveux (et/ou la perte de cheveux).
- [0160] *Méthodes de diagnostic*
- [0161] Un échantillon de cuir chevelu est prélevé sur le sujet (cheveux épilés, biopsie du cuir chevelu). Le diagnostic repose sur l'évaluation du niveau d'expression des marqueurs spécifiques, soit au niveau de l'ARNm, soit au niveau de la protéine.
- [0162] Pour l'évaluation au niveau de l'ARNm, les ARN sont extraits par n'importe quelle méthode d'extraction d'ARN de la peau, par exemple la méthode décrite dans le paragraphe Matériels et Méthodes ci-dessus, puis sont traités pour une quantification spécifique de l'ARNm par n'importe quelle méthode de quantification de l'ARNm, par exemple par PCR quantitative. Le niveau d'expression du marqueur d'intérêt est alors comparé au niveau d'expression des gènes de ménage (housekeeping genes).
- [0163] Pour l'évaluation au niveau des protéines, les protéines sont extraites à l'aide d'un tampon approprié pour l'extraction des protéines de la peau, par exemple un Tampon RIPA ou un tampon d'urée, puis traitées par toute méthode d'évaluation de protéine spécifique, par exemple Western blot ou ELISA. Le niveau d'expression du marqueur est comparé à une protéine de référence (similaire aux gènes de ménage).

Revendications

- [Revendication 1] Méthode de pronostic et/ou diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :
- a. mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants, dans un échantillon de cuir chevelu dudit sujet :
CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 ;
 - b. déduire de l'étape a) si le cuir chevelu dudit sujet présente une perte de densité capillaire ou si le cuir chevelu dudit sujet est susceptible de développer une perte de densité capillaire ; et
 - c. si le cuir chevelu est identifié comme présentant une perte de densité capillaire ou comme étant susceptible de développer une perte de densité capillaire à l'étape b), traiter ledit cuir chevelu avec une composition cosmétique contre la perte de densité capillaire.
- [Revendication 2] Méthode selon la revendication 1, dans laquelle le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape a) dans l'échantillon de cuir chevelu du sujet est supérieur, en particulier significativement supérieur, à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT.
- [Revendication 3] Méthode selon la revendication 1, dans laquelle le cuir chevelu dudit sujet est diagnostiqué comme présentant une perte de densité capillaire ou susceptible de développer une perte de densité capillaire, lorsque le niveau d'expression du(es) gène(s) mesuré à l'étape (a) dans

l'échantillon de cuir chevelu du sujet est inférieur, en particulier significativement inférieur, à un contrôle, le(s)dit(s) gène(s) étant choisi(s) parmi TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72.

[Revendication 4] Méthode selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle, pour chaque gène, le contrôle est une valeur de référence déterminée par la valeur moyenne du niveau d'expression du gène, mesurée dans une population déterminée, par exemple une population âgée de 50 à 75 ans, et/ou ayant une densité capillaire moyenne.

[Revendication 5] Méthode selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle la composition cosmétique contre la perte de densité capillaire comprend au moins un actif antichute tel que le minoxidil.

[Revendication 6] Méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :

- a. mettre en contact au moins un composé candidat avec un échantillon de cuir chevelu d'un sujet, puis mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les gènes suivants, dans ledit échantillon: CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN et DPT ;
- b. comparer l'expression mesurée à l'étape a) à l'expression du(es) même(s) gène(s) dans un échantillon de cuir chevelu non exposé audit composé ; et
- c. identifier ledit composé candidat comme un composé antichute ou favorisant la croissance du cheveu, ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, lorsqu'une diminution de l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui a été exposé audit composé candidat est détectée, par rapport à l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui n'a pas été exposé au composé candidat.

[Revendication 7] Méthode d'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la

croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, ladite méthode comprenant les étapes suivantes :

a. mettre en contact au moins un composé candidat avec un échantillon de cuir chevelu d'un sujet, puis mesurer le niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les gènes suivants, dans ledit échantillon:

TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72 ;

b. comparer l'expression mesurée à l'étape a) à l'expression du(es) même(s) gène(s) dans un échantillon de cuir chevelu non exposé audit composé ; et

c. identifier ledit composé candidat comme un composé antichute ou favorisant la croissance du cheveu, ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu, lorsqu'une augmentation de l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui a été exposé audit composé candidat est détectée, par rapport à l'expression du(es) gène(s) dans l'échantillon de cuir chevelu qui n'a pas été exposé au composé candidat.

[Revendication 8] Méthode selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le niveau d'expression d'un gène est soit la quantité d'ARNm produite, soit la quantité de protéine produite, par l'expression de ce gène.

[Revendication 9] Méthode selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le niveau d'expression de chaque gène est mesuré par PCR quantitative, ou bien Western blot ou ELISA.

[Revendication 10] Kit comprenant :

a. un moyen pour la mesure dans un échantillon de cuir chevelu, du niveau d'expression d'au moins un gène choisi parmi les 63 gènes suivants :

CCL23, CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5,

KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 et KRT72, et

b. une notice d'instructions.

- [Revendication 11] Utilisation d'un kit selon la revendication 10 pour l'identification d'un composé antichute et/ou favorisant la croissance du cheveu et/ou favorisant l'augmentation de l'épaisseur du cheveu.
- [Revendication 12] Utilisation d'un kit selon la revendication 10 pour le pronostic et/ou le diagnostic d'une perte de densité capillaire, en particulier liée à la chute de cheveux et/ou à l'affinement des cheveux, chez un sujet.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 914448

FR 2213187

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 3 111 917 A1 (OREAL [FR]) 31 décembre 2021 (2021-12-31) * revendications *	1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12	C12Q1/68 C12Q1/6883 G01N33/68
Y	FR 2 936 256 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 26 mars 2010 (2010-03-26) * revendications ; page 3, deuxième paragraphe *	1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12	
Y	FR 2 924 128 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 29 mai 2009 (2009-05-29) * exemple 1 ; revendications ; page 2 *	1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12	
Y	WO 2005/121374 A2 (OKLAHOMA MED RES FOUND [US]; WELLA AG [DE] ET AL.) 22 décembre 2005 (2005-12-22) * page 3 ; page 5 *	1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12	
Y	WO 2013/149194 A1 (UNIV COLUMBIA [US]) 3 octobre 2013 (2013-10-03) * page 22, "Diagnosis" *	1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C12Q
Y	BALTENNECK FRÉDÉRIC ET AL: "Age-associated thin hair displays molecular, structural and mechanical characteristic changes", JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY, vol. 214, no. 4, 1 décembre 2022 (2022-12-01), page 107908, XP093052000, United States ISSN: 1047-8477, DOI: 10.1016/j.jsb.2022.107908 * pages 2-6 *	1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 juin 2023		Hennard, Christophe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

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

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 914448

FR 2213187

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2019/098509 A1 (SEOUL NAT UNIV R&DB FOUNDATION [KR]) 23 mai 2019 (2019-05-23) * paragraphes 24 et 84 * -----	10	
X	JP 2007 274986 A (UNIV KOBE; SUMITOMO CHEMICAL CO; DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO) 25 octobre 2007 (2007-10-25) * paragraphe 80 * -----	10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 juin 2023		Hennard, Christophe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B

Numéro de la demande

FA 914448
FR 2213187

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1, 2, 4-6, 8-12 (toutes en partie)

L'invention 1 porte sur une méthode de pronostic et /ou diagnostic d'une perte de densité capillaire ; méthode d'identification d'un composé antichute, favorisant la croissance du cheveu ou l'augmentation de l'épaisseur du cheveu ; d'un kit ; et de l'utilisation d'un kit caractérisé en ce que l'invention repose sur la détermination du niveau d'expression d'un gène dans un échantillon de cuir chevelu en particulier le niveau d'expression du gène CCL23.

2-63. revendications: 1-12 (en partie)

Chacune des inventions 2-63 porte sur une méthode de pronostic et /ou diagnostic d'une perte de densité capillaire ; méthode d'identification d'un composé antichute, favorisant la croissance du cheveu ou l'augmentation de l'épaisseur du cheveu ; d'un kit ; et de l'utilisation d'un kit caractérisé en ce que l'invention repose sur la détermination du niveau d'expression d'un gène dans un échantillon de cuir chevelu en particulier le niveau d'expression du gène CD300C, CCL8, C7, FCN1, FCER1G, CCL24, FCGR2A, VSIG4, PPBP, CD14, C3AR1, IFITM1, IFITM2, IFITM3, SPP1, TIMP4, TIMP1, PCOLCE, POSTN, DPT, TDGF1, POU5F1, RUNX2, LIN28A, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL7, KRTAP9-9, KRTAP9-6, KRTAP7-1, KRTAP5-9, KRTAP5-8, KRTAP5-7, KRTAP5-5, KRTAP5-4, KRTAP5-3, KRTAP5-2, KRTAP5-11, KRTAP5-10, KRTAP4-9, KRTAP4-6, KRTAP4-5, KRTAP4-4, KRTAP4-2, KRTAP4-12, KRTAP4-11, KRTAP4-1, KRTAP3-2, KRTAP2-4, KRTAP2-2, KRTAP16-1, KRTAP10-9, KRTAP10-8, KRTAP10-7, KRTAP10-3, KRTAP10-2, KRTAP10-11, KRTAP10-10, KRT4, KRT32, KRT39 où KRT72 respectivement.

La première invention a été recherchée.

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE **RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2213187 FA 914448**

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 **06-06-2023**
 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
FR 3111917	A1	31-12-2021	CN	115997036 A	21-04-2023
			EP	4172368 A1	03-05-2023
			FR	3111917 A1	31-12-2021
			WO	2022003041 A1	06-01-2022

FR 2936256	A1	26-03-2010	CA	2738002 A1	25-03-2010
			EP	2331705 A1	15-06-2011
			FR	2936256 A1	26-03-2010
			US	2011236893 A1	29-09-2011
			WO	2010031980 A1	25-03-2010

FR 2924128	A1	29-05-2009	CA	2706672 A1	11-06-2009
			EP	2242849 A2	27-10-2010
			FR	2924128 A1	29-05-2009
			US	2010260736 A1	14-10-2010
			WO	2009071841 A2	11-06-2009

WO 2005121374	A2	22-12-2005	US	2006024705 A1	02-02-2006
			WO	2005121374 A2	22-12-2005

WO 2013149194	A1	03-10-2013	CN	104334191 A	04-02-2015
			DK	2830662 T3	02-01-2019
			EP	2830662 A1	04-02-2015
			EP	3459565 A1	27-03-2019
			ES	2694681 T3	26-12-2018
			HR	P20181976 T1	25-01-2019
			HU	E040127 T2	28-02-2019
			JP	6212107 B2	11-10-2017
			JP	6527565 B2	05-06-2019
			JP	2015515470 A	28-05-2015
			JP	2018027959 A	22-02-2018
			KR	20140148459 A	31-12-2014
			PL	2830662 T3	28-02-2019
			PT	2830662 T	29-11-2018
			SI	2830662 T1	31-01-2019
			WO	2013149194 A1	03-10-2013

WO 2019098509	A1	23-05-2019	KR	20190055611 A	23-05-2019
			WO	2019098509 A1	23-05-2019

JP 2007274986	A	25-10-2007	AUCUN		
