



(43) Date de la publication internationale
21 juillet 2016 (21.07.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/113305 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61B 18/02 (2006.01) A61B 17/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2016/050565

(22) Date de dépôt international :
13 janvier 2016 (13.01.2016)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
15305022.4 13 janvier 2015 (13.01.2015) EP

(71) Déposant : STARPHARM [FR/FR]; 8 Bis Rue de Fonton, 78620 L'Etang la Ville (FR).

(72) Inventeurs : MARIN, Denis; 8 Bis Rue de Fonton, 78620 L'Etang la Ville (FR). PACITO, Dominique; 14 rue Emile Zola, 94230 Cachan (FR).

(74) Mandataires : BUGNION GENEVE et al.; 10, route de Florissant, Case Postale 375, 1211 Geneva 12 (CH).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD AND DEVICE FOR COSMETICALLY TREATING DARK SPOTS ON THE SKIN BY MEANS OF CRYO-CYTO-SELECTIVE CRYOGENICS

(54) Titre : PROCEDE ET DISPOSITIF POUR LE TRAITEMENT COSMETIQUE DES TACHES BRUNES CUTANÉES PAR CRYOGENIE CRYO-CYTO-SELECTIVE

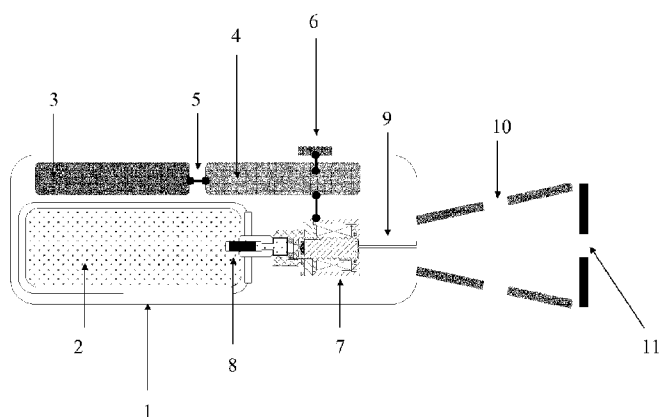


Fig.1

(57) Abstract : The invention relates to a method for cosmetically treating dark spots on the skin, wherein said method is intended for eliminating at least one of said dark spots located in a region of the hand, the face, the limbs or the chest area of a person suffering from such skin hyperpigmentation, characterised in that said method includes a step of applying a spray of cryogenic fluid to said region, which brings the skin temperature to a temperature of between -4°C and -15°C for a consecutive application period of from 2 to 10 seconds, in order to selectively act on the melanocytes, and to a device for carrying out said method.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



Procédé pour le traitement cosmétique de taches brunes cutanées, destiné à faire disparaître au moins une desdites taches brunes située dans une zone des mains, du visage, des membres ou du décolleté d'un sujet atteint de telles hyperpigmentations cutanées, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'application d'un jet de fluide cryogénique sur ladite zone amenant la température cutanée à une température comprise entre - 4° C et - 15° C pendant une durée consécutive d'application de 2 à 10 secondes afin d'agir sélectivement sur les mélanocytes et dispositif pour sa mise en oeuvre.

Procédé et dispositif pour le traitement cosmétique des taches brunes cutanées par cryogénie cryo-cyto-sélective

DOMAINE TECHNIQUE DE L'INVENTION

5

[0001] La présente invention concerne, d'une part, un procédé de traitement cosmétique superficiel de taches brunes cutanées destiné à faire disparaître lesdites taches brunes situées au niveau des mains, du visage, des membres et du décolleté de sujets atteints de telles hyperpigmentations cutanées et, d'autre

10 part, un dispositif pour la mise en œuvre du procédé.

[0002] La mélanogenèse par l'intermédiaire de cellules spécialisées appelées mélanocytes, à l'origine de la coloration de la peau, est influencée par des facteurs extérieurs qui entraînent une augmentation de la production de mélanine et, par voie de conséquence, une coloration localisée plus importante. Il y a alors

15 formation de taches pigmentaires.

[0003] Les taches brunes (lentigos, dermatites actiniques) peuvent apparaître à partir de 30 ans, parfois dès l'adolescence, et sont localisées principalement sur les mains, le visage et le décolleté. Elles sont notamment la conséquence de l'exposition trop importante au soleil. L'héliodermie désigne l'ensemble des

20 conséquences du soleil sur la peau, tel que les taches, le relâchement de la peau, l'apparition de rides, avec un aspect fripé, de peau sèche. Elle peut se manifester au niveau des taches par :

- éphélides ou « taches de rousseur » dont le nombre et l'intensité augmentent sous l'effet de l'exposition aux ultraviolets ;
- lentigos solaires des zones surexposées au soleil ;
- hyperchromie (pigmentation anormale) de type mélasma dont l'intensité est directement liée à l'exposition aux ultraviolets A et B ;
- « dermite en breloque » qui est une séquelle d'une photosensibilisation induite par un parfum.

25

[0004] Le vieillissement cutané intrinsèque entraîne une atrophie qui s'accompagne de phénomènes de relâchement cutané, de dessèchement et de troubles pigmentaires. Le principal trouble pigmentaire est le lentigo sénile, qui apparaît vers la cinquantaine sur les parties découvertes de la peau, et plus particulièrement sur le dos des mains et parfois sur le visage. Petites taches de couleur brune, lisses, sans relief, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, leur pronostic est toujours bénin. Ces taches peuvent également se développer chez le sujet âgé, lors d'inflammations ou de dérèglements hormonaux.

Elles sont considérées comme une disgrâce esthétique plus ou moins importante selon l'intensité de l'hyperpigmentation. La cause originelle est mal connue. Les conséquences physiologiques sont mieux étudiées : (1) augmentation de la synthèse de mélanine, (2) accélération du transfert de la mélanine des mélanosomes vers les kératinocytes et enfin (3) migration plus rapide des mélanocytes vers la surface cutanée.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

[0005] Deux axes de traitement sont possibles : l'atténuation de l'hyperpigmentation ou la destruction de la mélanine ou des tissus hyperpigmentés.

[0006] L'atténuation de l'hyperpigmentation peut être réalisée par des agents dépigmentants ayant une action pharmacologique, qui agissent sur les conséquences physiologiques. On peut citer à titre d'exemples, le monométhyléther d'hydroquinone, le méquinol, la trétinoïne, ou encore l'acide kojique. La durée du traitement est longue et ses modalités d'application sont contraignantes (plusieurs applications par jour). La compliance est donc faible. De plus, le risque de récurrence est très important puisque la cause originelle n'est pas traitée. Le patient peut réaliser cette opération à son domicile, l'assistance du dermatologue n'étant pas nécessaire. Les effets secondaires et indésirables sont principalement des réactions inflammatoires localisées, des réactions allergiques aux principes actifs et une sensation de brûlure pour certains actifs.

[0007] Les dermocorticoïdes ont un potentiel dépigmentant certain, surtout lorsqu'ils sont appliqués sous pansement occlusif. Ils sont utilisés dans des crèmes à base d'hydroquinone, mais c'est davantage pour diminuer l'irritation induite par la préparation que pour en accroître l'efficacité. Le monobenzyléther d'hydroquinone est à proscrire. En effet, très puissant et peu maniable, il donne de fréquentes dépigmentations à distance de la zone traitée. Il a été par le passé responsable d'accidents cosmétiques sévères, avec des leuco-mélanodermies définitives. Certains praticiens l'utilisent encore dans le traitement des vitiligos étendus pour compléter la dépigmentation des zones de peau saine mais cela nécessite deux applications par jour pendant plusieurs mois, à une concentration de 5 à 20%. En outre, ce produit peut s'avérer irritant ou allergisant.

[0008] La destruction de la mélanine ou plus généralement des tissus hyperpigmentés est réalisée par la technique de cryothérapie chez le dermatologue, c'est-à-dire l'application sur la surface à traiter de froid, par un professionnel de santé. Cette technique professionnelle classique et ancienne ne permet ni la maîtrise du niveau, ni de la durée d'exposition à la température obtenue.

En effet, le dermatologue utilise une bonbonne pulvérisant des gaz qui ont généralement des niveaux de température très bas comme l'azote liquide à -196°C, sans pouvoir contrôler de manière précise le débit et la durée de pulvérisation puisqu'il actionne mécaniquement lui-même, l'ouverture de la bonbonne de gaz cryogénique. Par convention, les médecins ont défini des durées d'application du froid selon la nature du problème à traiter, mais sans aucune autre précision.

Ainsi, l'azote liquide doit être appliqué sur une verrue vulgaire en une seule fois en comptant 10 secondes, sur une verrue plantaire entre 20 et 30 secondes et en deux fois et sur un lentigo solaire pendant 5 secondes en une seule fois. Le manque de précision du contrôle tant pour la gestion du temps d'application du froid que pour la détermination du niveau des très basses températures à appliquer, entraîne de grandes disparités d'un traitement à l'autre, une absence

totale de reproductibilité et donc au final, des variations importantes sur l'efficacité obtenue.

De plus, l'utilisation de l'azote liquide (-196°C) provoque une brûlure du second degré entraînant une nécrose de l'ensemble des populations de cellules du tissu traité, sans différenciation, qui se traduit par des cicatrices résiduelles, des risques accrus d'hypo-pigmentation et une douleur à l'application.

Les autres techniques sont le peeling et la micro-dermabrasion qui génèrent une action superficielle d'atténuation de la couleur de la tache brune sans l'éliminer, et enfin les lasers qui présentent des inconvénients similaires à ceux de la cryothérapie.

[0009] La cryothérapie conventionnelle est utilisée sur certaines lésions épidermiques, comme les lentigos actiniques. La technique est très variable suivant le matériel utilisé pour appliquer le froid. Les dermatologues se servent essentiellement de sprays pulvérisant de l'azote liquide sur la surface à détruire.

Les sprays peuvent être ouverts ou fermés, l'azote étant alors projeté dans des cônes de néoprène dont la taille est adaptée à la surface à traiter. Cette méthode est souvent précédée d'un curetage de la zone à traiter qui permet de réaliser un prélèvement pour examen anatomopathologique et de déterminer de façon plus précise les limites de l'extension afin d'optimiser les résultats. Un ou plusieurs cycles de congélation - décongélation sont ainsi réalisés et, en règle générale, deux cycles sont effectués.

[0010] Une autre méthode consiste à appliquer l'azote liquide par le moyen de cryodes fermées dont la taille est adaptée à la surface cible. Un contrôle de la température intratissulaire à l'aide d'aiguilles, par thermocouple ou par impédancemétrie, est possible mais n'est pas réalisé systématiquement. L'existence d'un halo de congélation en périphérie de la zone cible et le temps de congélation et de décongélation sont utilisés pour apprécier la destruction tissulaire. Il s'agit d'une technique relativement simple, ambulatoire, qui permet de traiter des lésions multiples et qui n'est pas contre-indiquée chez les malades sous anticoagulants. L'évolution de la cryonécrose se fait sur plusieurs semaines

avec la nécessité de pansements à renouveler. Elle peut donner lieu à des séquelles dyschromiques hypo- ou hyperpigmentées.

[0011] Lorsque les taches cutanées sont très nombreuses ou très larges, un traitement à l'azote liquide s'avère trop violent et on peut préférer utiliser par exemple de la neige carbonique ou N2O.

[0012] Le brevet US 7,963,959 décrit un dispositif automatisé piloté à l'aide d'un système d'acquisition d'images pour le traitement de nombreuses zones cutanées au moyen de divers fluides permettant une action de cryothérapie, dont des CFC. Ce dispositif est destiné à être mis en œuvre dans un cadre médicalisé.

[0013] Les demandes de brevet FR 2 885 059 et FR 2 885 539 décrivent des dispositifs manuels pour appliquer un fluide cryogénique contenu dans une réserve d'aérosol sur une zone cutanée à traiter, via un gicleur et une buse d'éjection, la durée d'application étant contrôlée par une minuterie mécanique. Ces dispositifs sont conçus pour permettre un traitement en dehors d'un milieu hospitalier ou médicalisé. Toutefois les gestions du débit de fluide et de la durée d'application du fluide se sont avérées en pratique non maîtrisées, très peu fiables et non reproductibles. En effet, la structure même du dispositif (grand nombre de composants), les jeux et tolérances mécaniques et thermiques des différentes pièces et la manière dont il est conçu fait que les applications de fluide cryogénique sont difficilement reproductibles. En effet, ces applications donnaient lieu à des variations importantes de températures locales instantanées des zones traitées d'un essai à l'autre du fait de cette absence de reproductibilité, et ne présentaient pas la sécurité et l'efficacité attendues avec ce type de dispositif à cause des risques de brûlures importantes et de nécrose étendue.

[0014] Par ailleurs la mise en œuvre des dispositifs de l'art antérieur produit un effet de lyse cellulaire non sélective, c'est à dire qu'ils produisent une nécrose de l'ensemble des populations cellulaires des tissus des zones traitées, et ceci de manière indifférenciées sur toutes les populations de cellules (mélanocytes, kératinocytes, fibroblastes...). En effet, leur nature même ou leurs mécanismes de fonctionnement et de mise en œuvre ne permettent pas une gestion ni un contrôle

précis de la dose délivrée et de la durée d'application du fluide cryogénique sur une zone déterminée ni, par conséquent, du niveau de la température souhaitée sur l'ensemble de la zone traitée. La plage des températures effectivement appliquées dans les tissus étant large, cette méthode ne permet pas d'obtenir une action cryo-cyto-sélective vis-à-vis des populations cellulaires présentes. On appelle ainsi action cyto-sélective la possibilité d'agir spécifiquement sur une population donnée de cellules (par exemple uniquement les mélanocytes), sans agir sur les autres populations de cellules. Ainsi, les dispositifs de l'art antérieur ne permettent pas d'agir uniquement sur une population de cellules (par exemple les mélanocytes). Pour ce faire, il faudrait contrôler très précisément la température appliquée sur les cellules, et ceci non seulement au niveau de la température la plus basse atteinte mais également au niveau de la cinétique de la variation de température. En effet, certaines populations de cellules réagissant différemment au froid par rapport à d'autres, en appliquant du froid dans une certaine plage de température et selon une certaine cinétique, il est possible alors d'agir spécifiquement sur une population de cellules donnée en provoquant leur lyse, sans affecter les autres populations. Le fait d'appliquer du froid afin d'obtenir un effet cyto-sélectif est appelé action cryo-cyto-sélective ou cryo-cyto-sélectivité.

[0015] Jusqu'à présent, l'homme du métier ne cherchait qu'une action de nécrose cellulaire locale indifférenciée car il ne travaillait que par convention de durée de temps, ne connaissant pas la cryo-cyto-sélectivité. En conséquence, l'homme du métier n'avait pas pensé et ne pouvait pas imaginer de moyens permettant d'exercer une action cryogénique cyto-sélective pour un soin cosmétique. De plus, les appareils à sa disposition n'étaient pas d'utilisation ambulatoire, ni simples ni rapides à mettre en œuvre ou permettant un réglage automatisé très précis de la température optimale qui soit suffisante pour atteindre une zone cible.

[0016] Il s'avère, en outre, que les dispositifs cryogéniques traditionnels connus rencontrent des problèmes de givrage et de colmatage du fait de la congélation brusque de la vapeur d'eau présente dans l'environnement immédiat du gicleur, lors de la détente du fluide cryogénique. Ces problèmes sont

accentués par la nature des matériaux non hydrophobes utilisés jusqu'à présent pour la réalisation du gicleur.

Ce phénomène est d'autant plus problématique que le gicleur dont le diamètre doit être très faible sur une longueur importante est généralement réalisé en métal,
5 pour des raisons de résistance mécanique.

Par conséquent, le gicleur des dispositifs cryogéniques actuels permettant la temporisation du débit du fluide est le siège de phénomènes physiques de rétention et de conduction du froid en amont qui perturbent le bon fonctionnement des moyens de temporisation, qu'ils soient mécaniques (ressorts, cames,...) ou
10 qu'ils soient électroniques (électrovanne,...) car ils sont tous très sensibles aux basses températures.

[0017] De plus, l'homme du métier est confronté à des problématiques techniques de régulation de la puissance et d'importance du débit du fluide réfrigérant. En effet, lorsqu'il utilise un container pressurisé, il doit actionner un
15 levier permettant d'ouvrir ou de fermer une valve qui conditionne la sortie du fluide réfrigérant. Le temps d'application est donc extrêmement variable d'une pulvérisation à l'autre et par conséquent la dose de froid délivrée ne peut être maîtrisée. Enfin, une vis sur l'embout permettant de modifier le débit ne permet pas en cas de modification de retrouver une position de débit antérieure.

[0018] Ces problèmes ont un impact très significatif sur la diffusion du fluide cryogénique, et par conséquent sur la cinétique de température obtenue sur les tissus traités. Il n'est donc pas possible aujourd'hui, avec les dispositifs existants, de produire des effets uniquement cosmétiques par cryogénie cyto-sélective.

25 **EXPOSÉ DE L'INVENTION**

[0019] Au regard des techniques et produits utilisés actuellement, l'invention vise donc à résoudre les problèmes techniques posés par l'art antérieur en proposant des moyens pour :

- Eliminer totalement les taches brunes et non pas atténuer leur couleur,
- Obtenir un effet immédiat,
- Eliminer les taches brunes en une seule application;
- Obtenir le résultat attendu sans provoquer de marques sur la peau, sans
5 générer de douleur et d'apparition de rougeurs pendant et après
l'application du froid,
- Supprimer tous risques de givrage et/ou de conduction du froid par le
gicleur pour éviter toute perturbation du système de temporisation
électronique ou mécanique du dispositif cryogénique,
- 10 - Limiter et maîtriser le débit du fluide réfrigérant,
- Maîtriser parfaitement le niveau de température à atteindre et à maintenir
en surface cutanée pendant un temps donné (cinétique de la température),
- Permettre un usage simple et rapide du dispositif.

15 **[0020]** Dans cet objectif, l'invention propose un procédé de traitement cosmétique selon la revendication 1.

[0021] Le traitement selon l'invention engendre une action cyto-sélective grâce à une cryogénie appropriée. Dans le cadre de la présente invention, on entend par action de cryogénie cyto-sélective ou cryo-cyto-sélectivité le fait d'agir
20 de façon sélective au moyen d'un agent fluide réfrigérant sur une population de cellules d'un tissu considéré, sans agir sur les autres populations de cellules. Le procédé de traitement cosmétique selon l'invention agit uniquement par un niveau de froid maîtrisé, sur les mélanocytes situés entre la couche cornée et la couche basale (jonction dermo-épidermique), dans l'épiderme. Avec la couche cornée,
25 l'épiderme est la partie la plus superficielle de la peau. Ainsi, cette action superficielle s'effectue sans détruire les kératinocytes.

[0022] Pour la mise en œuvre de ce procédé l'invention propose un dispositif de cryogénie cyto-sélective selon la revendication 10

Des modes d'exécution du procédé et du dispositif de l'invention sont définis par
30 les revendications dépendantes.

BRÈVE DESCRIPTION DES FIGURES

[0023] D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront à la lecture de la description qui suit, en référence aux figures annexées, qui illustrent :

- 5 - la figure 1 est une vue schématique en coupe longitudinale d'un mode de réalisation du dispositif de cryogénie cyto-sélective selon l'invention ;
- la figure 2 est une courbe expérimentale montrant l'effet thermique obtenu à l'aide d'un dispositif selon la figure 1.
- 10 - la figure 3 est une vue en coupe longitudinale d'une variante de réalisation du dispositif de cryogénie cyto-sélective selon l'invention ;
- les figures 4A, 4B et 4C représentent des vues de détail en coupe de trois variantes de gicleurs perfectionnés susceptibles d'être utilisés dans le dispositif de l'invention.
- 15 - La figure 5 représente une vue de détail en coupe longitudinale d'une variante de gicleur utilisée dans le dispositif de la figure 3.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES MODES DE RÉALISATION

[0024] La cryothérapie est une méthode qui est perçue comme douloureuse chez 64% des patients traités lorsque l'application du froid est d'une durée supérieure à 10 secondes. Dans le cas où l'application du froid se fait pendant une période inférieure à 10 secondes, la douleur n'est plus perçue que par 44% des patients. Plus le temps d'application est faible, moins forte est la douleur. Cependant, une faible exposition au froid diminue considérablement l'efficacité du traitement puisque dans ce cas, seulement environ 30% des patients sont guéris.

25 Il apparaît clairement que le temps d'application du froid a une conséquence directe sur l'efficacité du traitement et l'intensité de la douleur ressentie.

[0025] La réfrigération d'un tissu conduit à des changements d'état physique et, selon les conditions d'application du froid, à sa préservation ou au contraire à

son altération. Le choc thermique appliqué dans le cadre de la présente invention est un très grand abaissement de la température en un minimum de temps. Le procédé est mis en oeuvre par une congélation très rapide, suivie d'un réchauffement lent durant lequel l'action du froid va se prolonger. L'abaissement très brutal de la température engendre, avant même que le tissu soit solidifié, une micro-cristallisation de l'eau intracellulaire ; ces microcristaux induisent altérations membranaires, dénaturation des protéines de structure et enzymatiques, surconcentrations ioniques, toutes conditions conduisant à un effet délétère sur les cellules. Une recristallisation de l'eau en excès pendant la phase de réchauffement majeure encore la lyse cellulaire. Dans les conditions normales la température cutanée est aux alentours de 34°C. C'est cette température qui doit être abaissée au maximum en un minimum de temps.

[0026] Les mélanocytes sont situés au niveau de la jonction dermo-épidermique et migrent au cours des quatre stades de leur maturité vers la surface de la peau, c'est à dire vers la couche superficielle de l'épiderme. Ces mélanocytes contiennent des mélanosomes, qui sont des vacuoles contenant la mélanine. La maturation des mélanosomes et la concentration en mélanine se fait à l'intérieur des mélanocytes. Puis les mélanosomes sont transférés au niveau des dendrites des mélanocytes et vers les kératinocytes, qui les intègrent dans leurs structures cellulaires. Ils se placent au dessus du noyau pour le protéger des rayonnements UV. Puis les mélanosomes sont dégradés par des enzymes. La mélanine libérée est éliminée au niveau de la surface épidermique par la desquamation de la couche cornée et dans le derme par voie lymphatique.

[0027] Les hyperpigmentations résultent d'un trouble de la mélanogenèse, avec activité accrue au niveau des mélanosomes et parfois d'un transfert plus important du pigment dans les kératinocytes de la couche de Malpighi, ou d'une accumulation de mélanine dans le derme. Il s'agit donc d'une hypermélanocytose, située au niveau de la couche basale : l'hypermélanocytose se caractérise par l'augmentation du nombre de mélanocytes, ou une augmentation de la synthèse de mélanine par les mélanocytes. La cellule clé et, par voie de conséquence, la cellule cible, est donc le mélanocyte. Cependant, les kératinocytes ne doivent pas

être touchés car ils constituent la protection du tissu épidermique contre le rayonnement UV.

[0028] L'épaisseur de l'épiderme varie en fonction de la zone concernée, de 0,02 mm au niveau de la peau du visage à 5 mm au niveau de la plante des pieds.

5 Son épaisseur moyenne est de 0,1 mm. Au niveau des mains (dessus des mains), les mélanocytes sont situés à 0,1 mm de la surface de la peau.

[0029] Dans un épiderme soumis au froid, les mélanocytes restent viables s'ils sont soumis à une température comprise entre 0 et - 4°C.

10 Entre - 4°C et - 7°C, on observe une lyse des granules contenant les pigments, c'est-à-dire les mélanosomes contenant la mélanine, et par la suite un début de digestion enzymatique de la mélanine dans les mélanocytes et dans les kératinocytes dans la couche profonde de l'épiderme, près de la couche basale.

15 Entre - 7°C et - 30°C, on observe une disparition des mélanocytes et, en dessous, il n'y a pas de réapparition de mélanocytes (troubles de dépigmentation). La destruction des kératinocytes intervient pour des températures inférieures à - 20°C, avec une destruction très importante des populations de mélanocytes fortement différenciés.

[0030] L'invention a révélé que l'efficacité du traitement cosmétique de l'hyperpigmentation due aux mélanocytes, sans dommages importants pour les
20 kératinocytes, se situe dans une plage comprise entre - 4°C et - 15°C et de préférence entre - 5°C et - 12°C. Le froid délivré à la surface de la peau doit y générer une température comprise de préférence entre - 5°C et - 12°C pendant 2 à 10 secondes, pour agir sur les mélanocytes et la mélanine de manière cyto-sélective. Ainsi, l'application d'un fluide à une température comprise entre - 5°C et
25 - 12°C pendant une durée de 2 à 10 secondes, permet d'agir sur la mélanine et les mélanocytes, sans endommager les kératinocytes, selon un principe de cyto-sélectivité, c'est à dire une sélectivité cellulaire par la cryogénie. La balance bénéfique (action sur la mélanine et le mélanocyte entre - 5°C et - 12°C) versus risque (destruction des kératinocytes en dessous de - 20°C) est donc importante et

va, selon l'invention, dans le sens d'une grande sécurité d'utilisation du traitement cosmétique et d'une absence d'effets secondaires (douleurs et cicatrices).

[0031] Certains fluides réfrigérants ont des propriétés de condensation d'eau plus marquées que d'autres. C'est le cas notamment du diméthyl-éther, fluide cryogénique utilisé dans certains produits pour traiter des verrues. Lorsque ce mélange arrive dans un embout en mousse, il y a condensation de la vapeur d'eau contenue dans l'air du fait du contact de la mousse froide avec l'air ambiant. On peut observer systématiquement la formation de gouttelettes qui gèlent aussitôt sur la surface de l'embout lorsque celui-ci est maintenu à l'air libre. Ce fluide demeure longtemps à l'état liquide sur la peau, il s'évapore lentement, emprisonné dans l'embout. Lors de l'application de cet embout sur la peau, il y a ainsi une certaine quantité d'eau qui se trouve déposée sur la zone traitée et cette humidité renforce très nettement la sensation de douleur. Par contre, le difluoroéthane, code 152A, s'évapore très vite, ce qui permet au froid de pénétrer plus rapidement dans la peau. Cette vitesse d'évaporation et une pulvérisation directe sans contact sur la peau évitent la condensation d'eau et son "emprisonnement". Le difluoroéthane (152A) a été choisi pour son Point d'ébullition à -25°C et sa pression de vapeur de 5,3 bars à 20°C , et sa faible chaleur latente d'évaporation (160 KJ/kg), afin de produire un fluide très volatile pour éviter la formation des gouttes sur la peau, et, par voie de conséquence, la sensation de douleur tout en apportant suffisamment de froid pour être efficace.

[0032] Lorsque la peau est soumise à une source de froid appliquée à sa surface, elle subit un abaissement rapide de sa température. En l'espèce l'application d'un jet de difluoroéthane sans contact direct avec la peau produit une variation de la température superficielle de l'ordre de 10 à 20°C par seconde. Il permet donc de diminuer la température du tissu d'environ 34°C jusqu'à -5°C à -12°C , soit un différentiel d'environ 40°C , en un temps d'un peu plus de 2 secondes, et, dans la pratique, de 2,5 secondes à 3 secondes, du fait des pertes thermiques.

Une variante de réalisation de l'invention utilise du gaz 134A, c'est-à-dire le tétrafluoroéthane.

[0033] Le changement de température progresse à raison de 0,5 à 1mm par seconde à travers les couches de la peau.

En conséquence, la température de la couche basale engendrée par cette source de froid devient égale à la température à la surface de la peau dans un intervalle
5 de temps d'environ 0,2 secondes.

Dans ces conditions, en moins de 1 seconde, la température des mélanocytes au niveau de la couche basale sera identique à celle à la surface cutanée. Un temps de pulvérisation du fluide cryogénique de l'ordre de 3 secondes est donc optimal en vue de l'effet recherché.

10 **[0034]** Selon un mode d'exécution préféré, le procédé est mis en œuvre à l'aide d'un diffuseur directif de difluoroéthane (152A) avec système de temporisation automatisé, pré réglé à trois secondes, dont les principaux éléments constitutifs sont décrits ci-dessous.

[0035] Comme le montrent les figures 1 et 3, les composants du dispositif sont
15 entourés d'un carter 1. Ce carter contient une cartouche 2 de fluide cryogénique, de préférence du 152A, éventuellement du 134A (tétrafluoroéthane) sous une pression d'environ 6 bars et au maximum de 10 bars. La cartouche 2 est reliée à une électrovanne 7 par l'intermédiaire d'un stem 8 permettant l'échappement du fluide de l'intérieur de la cartouche vers l'extérieur. En position de repos du
20 dispositif, le stem 8 laisse pénétrer le fluide dans la chambre amont de l'électrovanne 7. Le carter 1 contient une source d'énergie, par exemple sous forme de pile(s) électrique(s) 3. La source d'énergie est reliée via un contacteur 5 à un système électronique de temporisation 4 permettant le passage de fluide dans l'électrovanne 7 pendant un temps prédéterminé. Le système électronique
25 de temporisation 4, et par voie de conséquence l'électrovanne 7, est actionné par un bouton de déclenchement 6. En aval de l'électrovanne 7 est agencé un gicleur 9 représenté schématiquement selon deux variantes sur les figures 1 et 3. Cet ensemble permet le prélèvement d'une dose précise et reproductible de fluide cryogénique et son éjection via le gicleur pendant une durée prédéterminée, par
30 exemple trois secondes, avec une précision de 0,1 seconde. La précision de la

temporisation de l'électrovanne est nécessaire pour garantir une action cryo-cyto-sélective qui permet d'éviter d'atteindre des températures délétères pour les kératinocytes.

- 5 **[0036]** De préférence, l'extrémité du stem 8 qui est engagée à l'intérieur de la cartouche 2, est pourvue d'une douille coaxiale (non représentée) dans laquelle sont ménagées des fentes périphériques longitudinales permettant le passage du fluide cryogénique sous pression.

Ces fentes sont destinées à ne laisser passer le fluide que lorsque le dispositif est orienté verticalement avec la cartouche 2 en position haute (tête en bas).

- 10 Cette configuration permet d'interdire l'utilisation du dispositif dans d'autres positions pour des raisons de sécurité. Elle permet également d'optimiser la facilité de manipulation du dispositif sur les taches brunes de la main par une diffusion de haut en bas et avec la seule autre main, sans l'aide d'une tierce personne.

- 15 **[0037]** Le gicleur 9 débouche dans une buse 10 agencée à l'extérieur du carter 1. La buse 10, qui est conique dans le mode d'exécution représenté sur la figure 1, se termine par un embout 11 avec un orifice permettant le contact entre le jet de fluide froid (à l'état gazeux) et une zone cible de la peau. Cet orifice peut présenter une aire qui correspond au diamètre des lentigos les plus étendus que l'on puisse
20 traiter dans le cadre d'un procédé cosmétique sans risque de confusion avec un éventuel mélanome. L'orifice peut donc présenter par exemple une forme circulaire avec un diamètre de 6 mm. De la sorte, une tache cutanée peut être traitée en une seule application. La forme conique de la buse, sa longueur de l'ordre de 35 mm, ses ouvertures latérales et son embout ont été conçus pour
25 focaliser la diffusion du fluide sur une zone précise des tissus

[0038] Dans le mode de réalisation de la figure 1 le fluide cryogénique passe successivement de la cartouche 2 et du stem 8, dont le diamètre de sortie peut varier de 3 à 4 mm, dans l'électrovanne 7, dont les diamètres d'entrée et de sortie peuvent varier de 0,15 mm à 0,25 mm.

Le fluide cryogénique passe dans une chambre de l'électrovanne 7 qu'il suit sur une longueur pouvant être comprise entre 10 et 30 mm.

A la sortie de cette électrovanne, il pénètre par un orifice dans le gicleur 9, dans lequel la longueur de parcours du fluide est comprise entre 3 et 12 mm avec un diamètre intérieur de 0,15 à 3,5 mm et qui peut être composé de l'assemblage d'une ou plusieurs pièces identiques en matériau hydrophobe et sans ou à très faible conductivité thermique.

Ce gicleur est constitué d'un élément qui est long et particulièrement étroit et dans lequel circule le fluide avant son éjection et sa détente à la pression atmosphérique sur ou au voisinage immédiat de la zone cutanée à traiter. C'est précisément cette détente qui est un phénomène endothermique produisant l'effet cryogénique.

Le gicleur contribue à réduire la vitesse initiale du fluide cryogénique et à favoriser la projection du liquide froid vaporisé sur une zone cutanée dans les conditions appropriées de température et de durée imposées par le soin cosmétique apporté par l'invention.

[0039] Dans le cadre de l'invention, il a été constaté que des modifications du diamètre, de la longueur et de la forme du gicleur 9 permettent d'influencer considérablement le débit du gaz et que ces modifications jouent un rôle important, en combinaison avec des ajustements du temps d'ouverture de l'électrovanne 7, sur la température de la surface de la zone de peau atteinte.

En particulier, et selon un mode d'exécution particulièrement préféré, un gicleur dont la longueur de parcours du fluide est comprise entre 3 et 12 mm pour un diamètre intérieur de passage de 0,15 à 3,5 mm, en combinaison avec un temps d'ouverture de l'électrovanne de trois secondes, permet d'obtenir une plage de température conduisant à une action cryo-cyto-sélective efficace sur la zone traitée des tissus.

[0040] La figure 2 illustre ce qui précède en montrant la température de surface de la peau obtenue après trois secondes d'ouverture de l'électrovanne avec (A) et sans (B) le gicleur 9 de l'invention. L'absence de gicleur ne permettrait

pas d'atteindre la plage de température permettant une action de cryo-cyto-sélectivité puisqu'on atteindrait une température délétère pour les kératinocytes.

[0041] En outre, en vue d'éviter, d'une part, les phénomènes de givrage et de protéger les moyens de délivrance du fluide et, notamment, d'isoler les composants électroniques ou mécaniques du système de temporisation de l'électrovanne vis à vis des basses températures et de limiter, d'autre part, la puissance du débit, l'invention définit un gicleur spécifique permettant d'augmenter la résistance à l'écoulement du fluide cryogénique en aval de l'électrovanne 7.

10 Les figures 4A à 4C représentent des variantes d'un gicleur perfectionné selon l'invention.

[0042] Le gicleur 9 illustré par la figure 4A comprend un corps cylindrique 91 monobloc sur la face supérieure duquel est ménagée une cavité circulaire amont 91a.

15 Le corps 91 a ici une hauteur comprise entre 4 et 12 mm et, de préférence, une hauteur de 10,50 mm, un diamètre extérieur d'environ 12 mm tandis que la cavité 91a présente une faible profondeur (de l'ordre de 0,40 mm) et un diamètre intérieur d'environ 8 mm.

Cette cavité est destinée à recevoir un joint d'étanchéité annulaire (tel que J1 figure 5) dont l'épaisseur correspond sensiblement à la profondeur de la cavité 91a.

La cavité 91a se prolonge vers l'aval et à l'intérieur du corps par un conduit axial également cylindrique 91b de passage du fluide dont le diamètre intérieur est ici de 3,5 mm et dont la longueur est ici comprise entre 8 et 9 mm.

25 Compte tenu de ses dimensions relatives, le conduit 91b forme une chambre de rétention et d'accumulation transitoire du fluide qui assure, par voie de conséquence, le ralentissement de son débit. Le fluide est ensuite éjecté vers le bas et à l'extérieur en direction de la zone cutanée à traiter, successivement, au travers d'un canal axial 91c de très faible diamètre (entre 0,15 et 0,25 mm) par

rapport à celle du conduit 91b puis de la buse 10 et dont la longueur est, de préférence, de 0,3 à 2,4 mm.

Dans le conduit 91b, le jet de fluide sortant de l'électrovanne 7 est au moins partiellement liquide car la détente n'y est encore que partielle et il se trouve
5 soumis à des turbulences résultant de l'impact du jet de fluide libéré et pulvérisé à partir de l'électrovanne 7 contre les parois du conduit. Ce régime de turbulences contribue également au ralentissement du débit de fluide.

[0043] Une autre variante du gicleur de l'invention est illustrée par la figure 4B en relation avec la figure 5.

10 La cavité 92a est, comme la cavité 91a, destinée à recevoir un joint d'étanchéité annulaire (voir J1, J2 figure 5) dont l'épaisseur correspond sensiblement à la profondeur de cette cavité.

Toutefois, à la différence du conduit 91b de la figure 4A, le conduit axial 92b est ici de profil conique avec un diamètre d'entrée en amont entre 2 et 3 mm pour une
15 longueur comprise entre 3 et 5 mm.

Le conduit 92b se prolonge par un canal axial 92c de très faible diamètre (entre 0,15 et 0,25 mm) et de courte longueur (entre 0,3 et 2,4 mm et, de préférence, de 0,5 mm) qui débouche à l'extérieur vers le bas au centre d'une cavité inférieure
coaxiale 92d identique à la cavité supérieure 92a et destinée à recevoir également
20 un joint d'étanchéité annulaire (voir figure 5).

La figure 4C représente encore une autre variante du gicleur 9 de l'invention dans laquelle le conduit axial interne 93b est ici tronconique avec un diamètre d'entrée en amont compris entre 2,0 et 3,0 mm et un diamètre intérieur en partie basse compris entre 1,0 et 2,0 mm.

25 Le conduit 93b débouche dans la cavité inférieure 93d via un canal 93c identique au canal 92c de la figure 4B.

[0044] Pour assurer un meilleur isolement thermique de l'électrovanne 7 et, plus particulièrement, du système électronique ou mécanique assurant la

temporisation, vis à vis des basses températures du fluide pénétrant immédiatement en aval dans le gicleur 9, il est prévu, selon l'invention, de réaliser le corps du gicleur avec un matériau hydrophobe et sans ou à très faible conductivité thermique tel que du PTFE, PFA, POM ou un mélange POM + PTFE.

5 En effet, ces matériaux en ne retenant pas les gouttes d'eau (ni par absorption, ni par adsorption), permettent ainsi d'écarter les risques de givrage du gicleur.

Par ailleurs, ces matériaux étant thermiquement isolants, permettent de protéger le système de temporisation, qu'il soit mécanique ou électronique, en évitant des dysfonctionnements.

10 Avantageusement, le corps de gicleur pourra être réalisé par moulage de cette matière plastique hydrophobe et non conductrice thermiquement.

[0045] La figure 5 représente une variante du gicleur de l'invention réalisée par l'assemblage et le raccordement en série de deux corps 92 identiques tels que
15 représentés sur la figure 4B.

Il serait toutefois possible, sans sortir du cadre de l'invention, de prévoir l'assemblage et le raccordement fluide de deux corps de dimensions et profils différents, notamment, selon des variantes illustrées par les figures 4A à 4C.

20 Chacun des deux corps 92, tel qu'illustré par la figure 4B, est cylindrique et présente une cavité circulaire amont 92a analogue à la cavité 91a de la figure 4A dans laquelle vient se loger au moins un joint d'étanchéité annulaire J1, J2.

Les deux corps 92 ont chacun un diamètre d'environ 12 mm comme le corps 91 de la figure 4A et leur hauteur respective est comprise entre 4,5 et 5,5 mm.

25 Les deux corps 92 sont montés l'un contre l'autre de façon empilée et coaxiale en écrasant les joints J, respectivement, supérieur J1 et intercalaire J2, à l'intérieur du compartiment amont 12a d'un boîtier 12 dont les dimensions sont conçues à cet effet.

Le raccordement en série des conduits 92b, 92c d'au moins deux corps 92 de
30 gicleur 9 en aval de l'électrovanne 7 permet de limiter et/ou de ralentir le débit du fluide cryogénique en évitant ainsi tout à la fois une détente trop brutale qui serait

susceptible de provoquer le givrage et une température trop basse sur la zone d'application cutanée.

Selon un mode de réalisation préféré, le conduit 92c a un diamètre de 0,17 mm sur une hauteur comprise entre 0,5 et 0,9 mm et de préférence 0,5 mm.

[0046] De préférence, le boîtier 12 sera réalisé d'une seule pièce avec le carter 1 (figures 1 et 3) et est raccordé, via un compartiment aval 12b réalisé en partie basse, à la buse 10 communiquant avec l'embout 11 formant collimateur.

[0047] Les figures 3 et 5 illustrent un mode de raccordement de la buse 10 et de l'embout 11 au boîtier 12 du gicleur 9.

Selon une variante, il serait possible de prévoir un raccordement amovible (par exemple, par baïonnette) et/ou réglable en hauteur (par exemple, par vissage) de la buse 10 sur le boîtier 12 de façon à ajuster la position de l'embout et la concentration en fluide cryogénique sur la zone cible à traiter.

[0048] Dans la variante représentée sur la figure 3, l'embout 11 est réalisé sous forme d'une coque percée d'un orifice central 11a et destinée à l'application focalisée du fluide sur la zone cutanée.

La paroi latérale de cette coque est ajourée et son pourtour vient s'encliqueter sur le bord périphérique de la partie basse de la buse 10.

L'invention sera expliquée plus en détail à partir de l'exemple suivant de mise en œuvre du procédé de traitement.

[0049] Exemple de mise en œuvre du procédé de traitement cosmétique de l'invention par cryogénie cyto-sélective

Une étude a été réalisée de manière à valider le dispositif décrit ci-dessus. L'étude a consisté à appliquer un gaz cryogénique 152A sur des sujets présentant des taches brunes sur le dos de la main. L'étude a été réalisée sur 4 sujets, deux

hommes et deux femmes, JMPAT, CDEN, AMAH et YPHIL, âgés de 50, 57, 59 et 55 ans. La durée d'application du gaz cryogénique a été réglée à 3 secondes.

Les sujets présentaient les caractéristiques suivantes:

5

- JMPAT: présence d'une tache brune fortement marquée au niveau de la main droite, au niveau de l'index.
- CDEN: présence d'une tache brune marquée au niveau de la main droite, situé entre l'index et l'auriculaire.
- 10 - AMAH: présence de deux taches brunes de taille importante, situées au niveau de la main droite.
- YPHIL: présence de deux taches brunes, presque accolées l'une à l'autre au niveau de la main droite.

15 Les résultats montrent que le dispositif permet d'éliminer les taches brunes après une seule pulvérisation de 3 secondes par tache. En effet, les taches brunes traitées ont totalement disparu chez tous les sujets, après une période de deux à trois semaines après une seule application. Certains des sujets ayant participé à l'étude avaient déjà été traités par un dermatologue sur d'autres taches brunes
20 similaires du dos de leur main. Le traitement avait consisté en l'application d'une cryothérapie traditionnelle à base d'azote ou de diméthyléther.

Contrairement à ces traitements, l'application superficielle du froid cryogénique au moyen du dispositif de l'invention n'a pas induit chez ces sujets de sensation de
25 douleur, alors qu'une forte douleur avait été ressentie lors du traitement précédent effectué par le dermatologue. De plus, on note l'absence d'inflammation importante et de destruction tissulaire susceptibles de conduire à des marques sous la forme de cicatrices ou d'hypo-pigmentation.

30 Ces observations confirment que le dispositif produit bien un effet cosmétique cryo-cyto-sélectif, alors que la cryothérapie traditionnelle à base d'azote ou de diméthylether, telle que pratiquée sous contrôle médical en cabinet de dermatologie, n'apporte pas un tel effet. Le dispositif grâce à son action cryo-cyto-

sélective ne produit ni la destruction par nécrose de l'ensemble du tissu, ni la destruction des kératinocytes et donc n'induit pas les phénomènes observés avec la cryothérapie traditionnelle à base d'azote telle que pratiquée en cabinet de dermatologie (inflammation, douleur importante, cicatrice, hypo-
5 pigmentation).

[0050] Bien que présentée sur la figure 1 en forme de diffuseur allongé et agencé pour contenir une cartouche de difluoroéthane, l'invention peut s'appliquer à toute forme de diffuseur de fluide cryogénique ayant une température d'ébullition
10 entre - 20°C et - 65°C et une chaleur latente d'évaporation comprise entre 1 et 500 KJ/Kg, muni d'un dispositif de focalisation approprié sur une zone cutanée et d'un système de temporisation préréglé ou réglable.

[0051] Comme cela a été décrit ci-dessus, la présente invention propose un procédé de traitement cosmétique de tissus cutanés destiné à obtenir une action
15 cryo-cyto-sélective mélanocytes versus kératinocytes. Comme déjà mentionné ci-dessus, on entend par action cryo-cyto-sélective ou cryo-cyto-sélectivité le fait d'agir sélectivement sur une population de cellules d'un tissu considéré sans agir sur au moins une autre ou les autres populations de cellules.

La présente invention pourrait s'appliquer à d'autres types de populations de
20 cellules dans d'autres tissus biologiques, le terme population de cellules étant compris dans son sens le plus large, c'est à dire un ensemble de cellules qui présentent les mêmes caractéristiques, par exemple, un type de cellules, une lignée cellulaire, une souche de cellules, procaryotes ou eucaryotes, de toutes origines, humaines, animales ou végétales.

De plus, le procédé de l'invention peut s'appliquer également à des éléments
25 constitutifs des cellules c'est-à-dire des organites cellulaires, notamment et de manière non limitative, aux mélanosomes, aux nucléoles, noyau, ribosomes, vésicules, réticulum endoplasmiques, appareils de Golgi, cytosquelette, mitochondries, vacuoles, cytosols, lysosomes, centrosomes et membranes
30 plasmiques.

Le procédé de l'invention tel que décrit plus haut est susceptible de s'appliquer à condition que l'on puisse déterminer une plage de température délétère pour la population de cellules, de structures ou d'organismes cibles et dans laquelle une autre population ou le tissu environnant n'est pas impacté de manière notable ou rédhibitoire.

10

15

20

25

30

REVENDICATIONS

1. Procédé de traitement cosmétique de taches brunes cutanées, destiné à faire disparaître au moins une desdites taches brunes située dans une zone des mains, du visage, des membres ou du décolleté d'un sujet atteint de telles hyperpigmentations cutanées, caractérisé en ce qu'il comprend l'application d'un jet de fluide cryogénique sur ladite zone amenant la température cutanée à une température comprise entre - 4°C et - 15°C pendant une durée consécutive d'application de 2 à 10 secondes afin d'agir sélectivement sur les mélanocytes.
2. Procédé de traitement cosmétique selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite température cutanée sur la tache est comprise entre - 4°C et - 15°C pendant une durée d'application de 2 à 10 secondes.
3. Procédé de traitement cosmétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit fluide cryogénique est choisi parmi les fluides ayant une température d'ébullition sous pression atmosphérique entre - 20°C et -65°C.
4. Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit fluide cryogénique est délivré avec une pression initiale maximum de 10 bars.
5. Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit fluide cryogénique est le difluoroéthane (152A).
6. Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit fluide cryogénique est le tétrafluoroéthane (134A).
7. Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la durée d'application dudit jet de fluide cryogénique sur ladite zone est comprise entre 2 et 4 secondes.

8. Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend une seule application de fluide cryogénique par tache.
- 5 9. Procédé de traitement cosmétique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'impact du jet de fluide cryogénique sur la peau du sujet est limité à une zone de moins de 30 mm².
- 10 10. Dispositif pour la mise en œuvre d'un procédé de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant un réservoir (2) de fluide cryogénique, une électrovanne (7) permettant le passage du fluide cryogénique vers l'aval, de l'intérieur dudit réservoir vers une buse (10) via un gicleur (9), caractérisé en ce que ladite électrovanne (7) est associée à un système électronique de temporisation (4) permettant son ouverture pendant une durée prédéterminée précise à 0,1 seconde près et en ce que ledit gicleur (9)
15 est muni de moyens de limitation du débit du jet de fluide cryogénique.
11. Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que ledit gicleur est réalisé dans un matériau hydrophobe et non conducteur thermiquement.
- 20 12. Dispositif selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que ledit gicleur (9) comprend au moins un corps (91, 92, 93) dans lequel est aménagé au moins un conduit interne formant moyen de limitation du débit de fluide dont la longueur est comprise entre 3 et 12 mm et le diamètre intérieur entre 0,15 et 3,5 mm.
- 25 13. Dispositif selon la revendication précédente, caractérisé en ce que ledit gicleur comprend deux corps (92, 93) assemblés par empilement en écrasant au moins un joint d'étanchéité intercalaire (J1, J2) et de telle sorte que leurs conduits soient raccordés coaxialement en série.
14. Dispositif selon l'une des revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que ledit conduit interne est axial et cylindro-conique.

15. Dispositif selon l'une des revendication 10 à 14, caractérisé en ce que ledit corps (91, 92, 93) est pourvu de cavités, respectivement, supérieure (92a, 93a) et inférieure (92d, 93d) pour le logement de joints (J1, J2) d'étanchéité.

5 16. Dispositif selon l'une des revendication 10 à 15, caractérisé en ce que chaque corps (92, 93) comprend deux conduits internes, respectivement, un conduit amont (92b, 93b) au moins partiellement conique formant chambre de rétention et débouchant en aval dans un conduit cylindrique (92c, 93c) de plus faible diamètre.

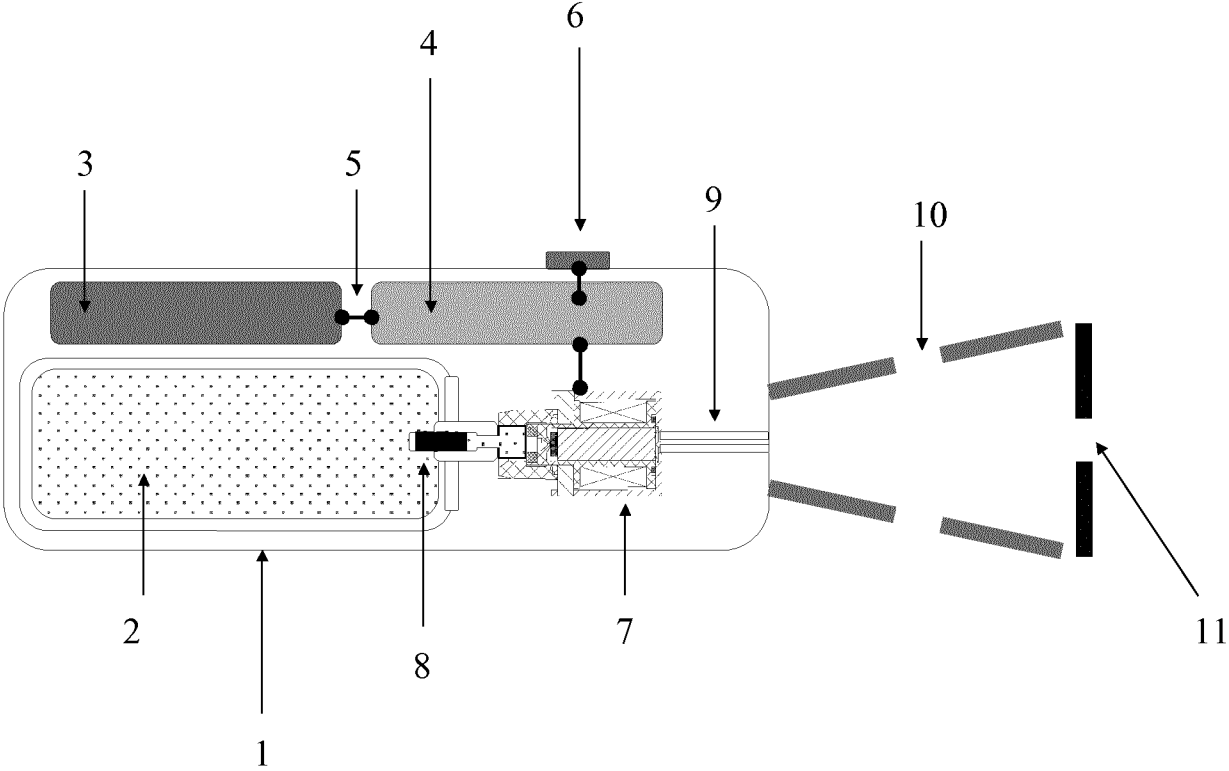


Fig.1

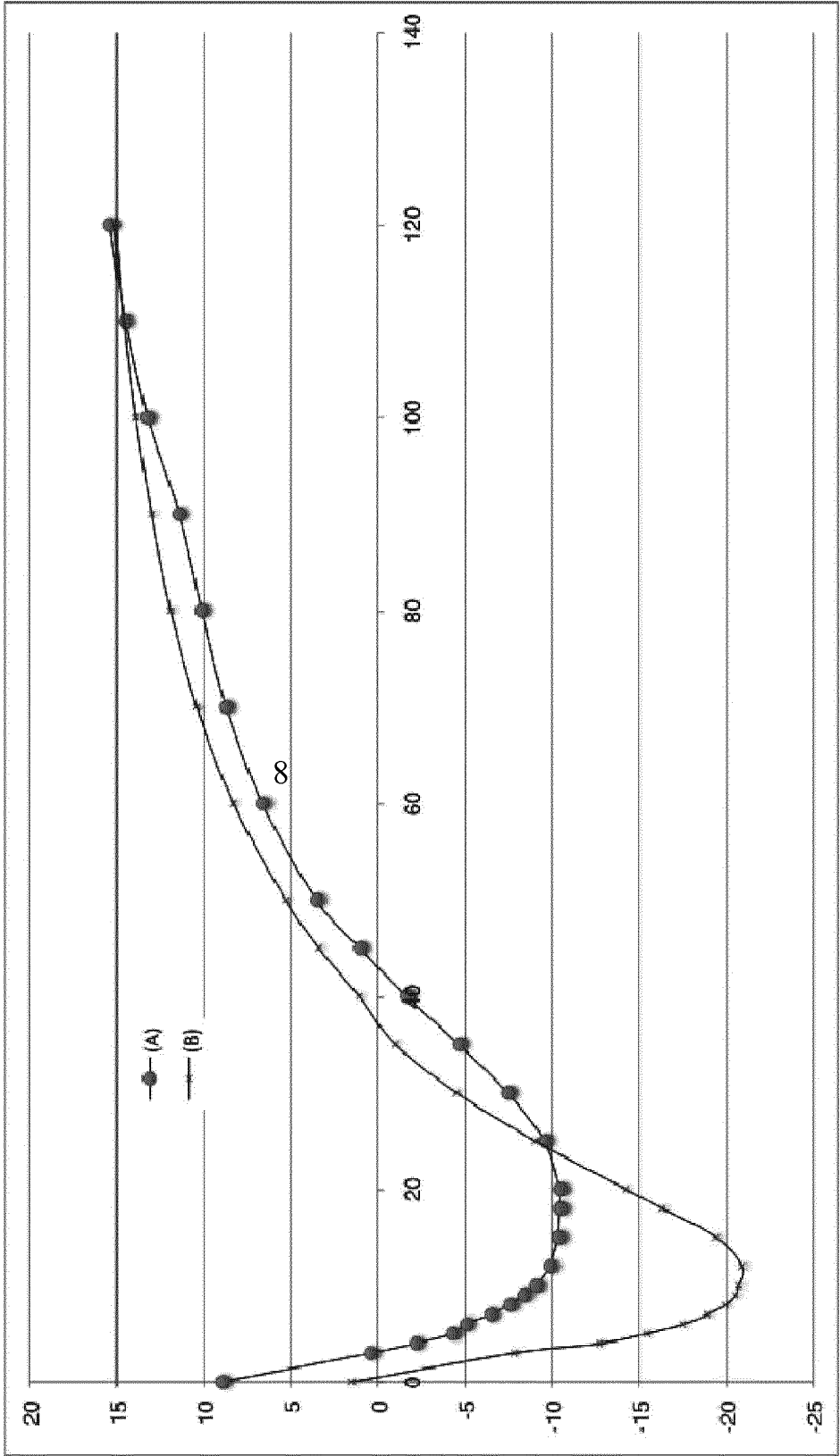
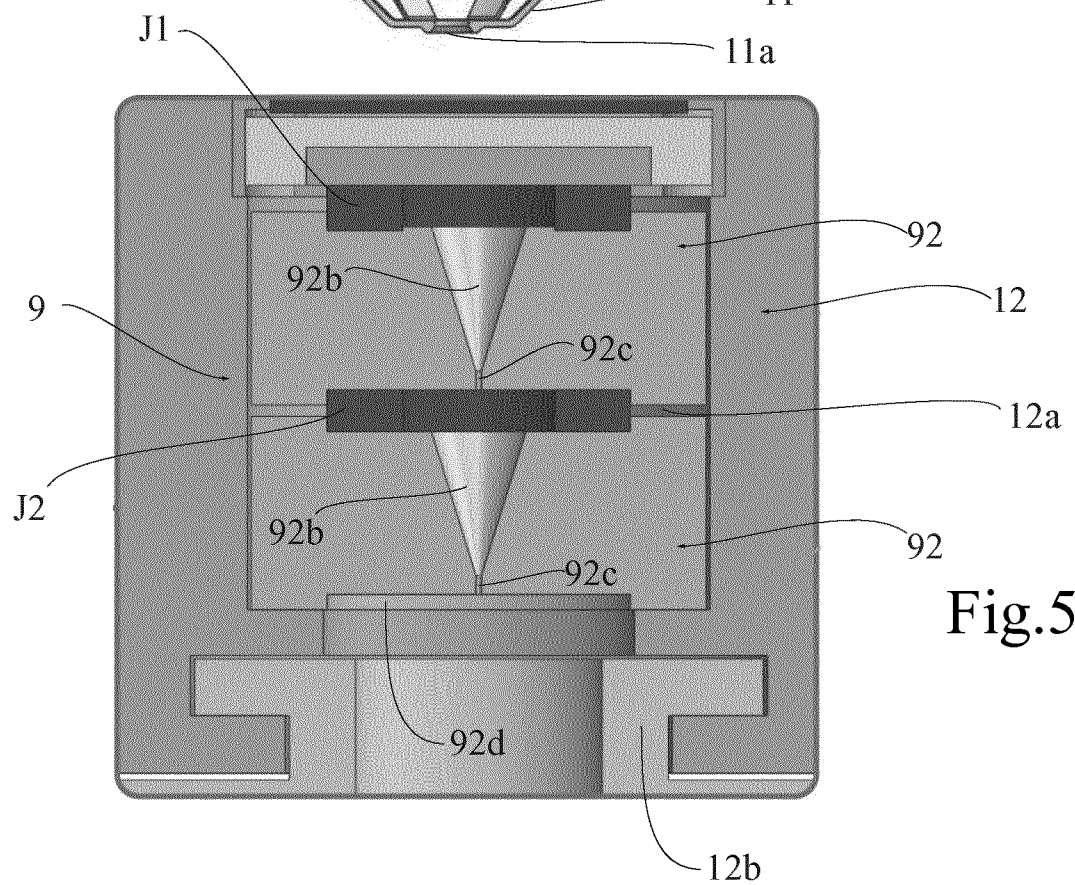
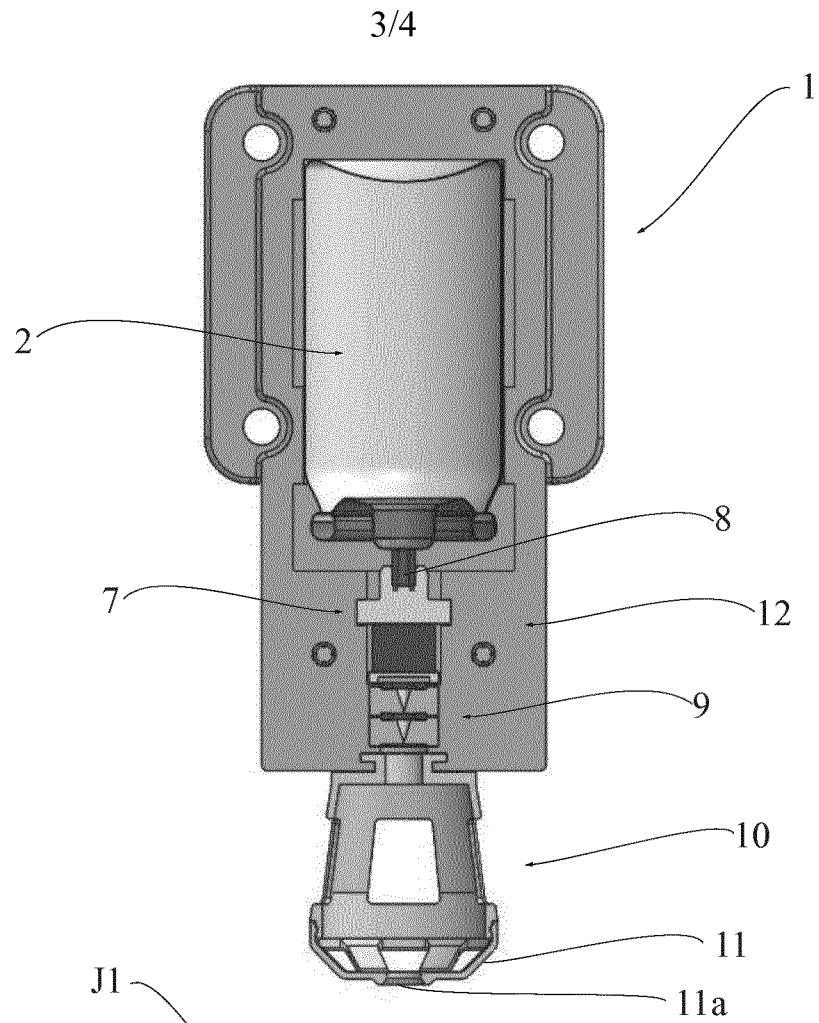
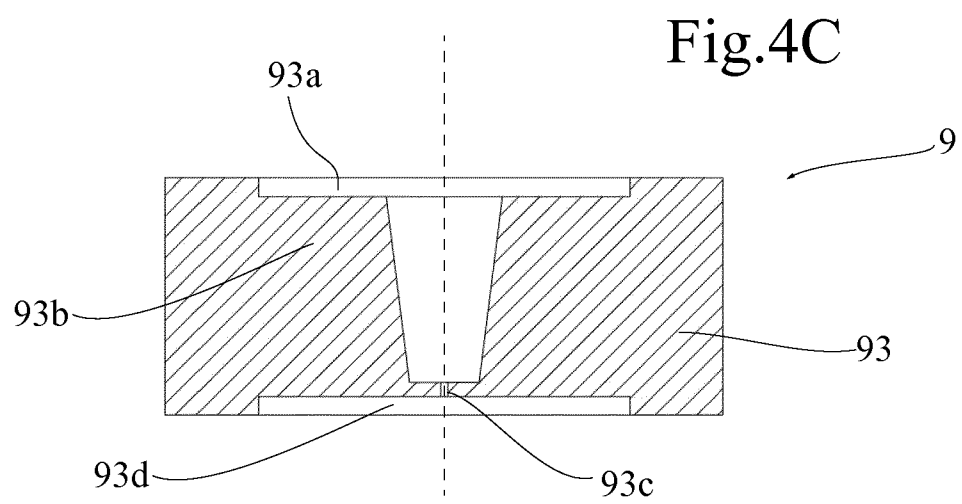
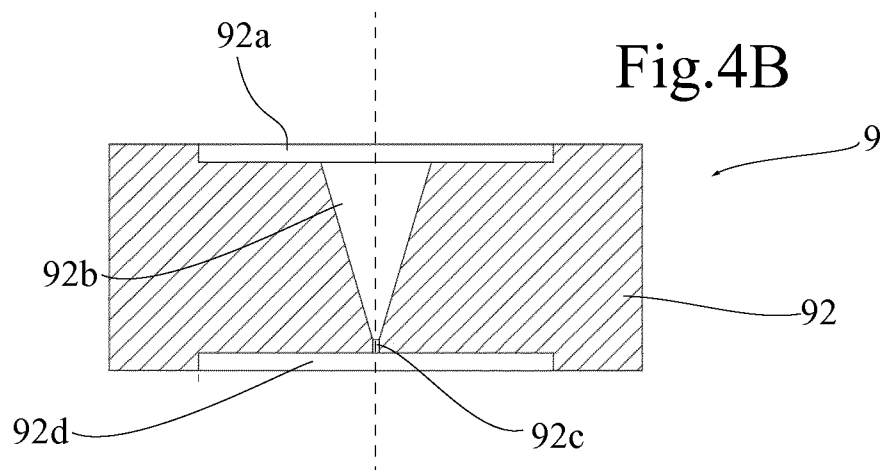
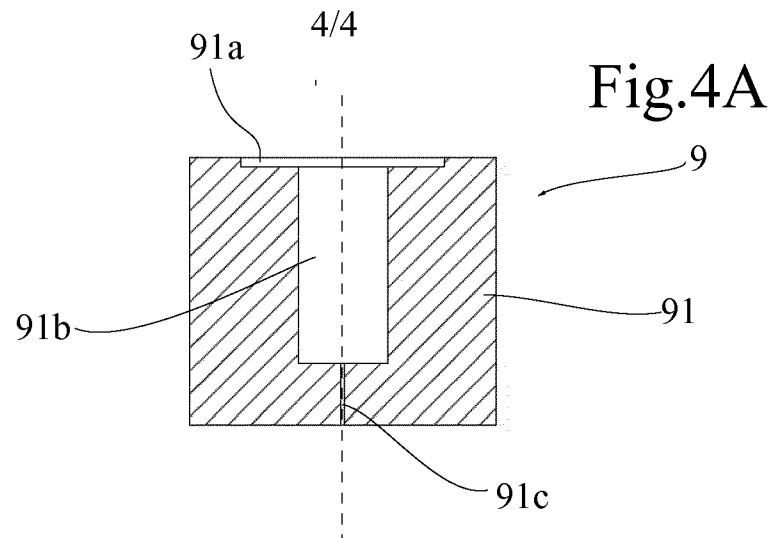


Fig.2





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/050565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B18/02

ADD. A61B17/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B F17C

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/087806 A1 (DA SILVA LUIZ [US] ET AL) 8 April 2010 (2010-04-08) abstract; figures 1,2 paragraphs [0003], [0012], [0017], [0031], [0053], [0085] -----	10-13,15
X	US 6 226 996 B1 (WEBER PAUL J [US] ET AL) 8 May 2001 (2001-05-08) abstract; figures 1,2,4 column 3, lines 35-49 column 4, lines 45-60 ----- -/--	10-13,15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2016

Date of mailing of the international search report

04/03/2016

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Macaire, Stéphane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/050565

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 997 530 A (NELSON J STUART [US] ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) abstract; figures 1,2,4a,5-6 page 4, lines 39-50 column 5, lines 53-65 column 6, lines 12-25 columns 725-28 -----	10-13,15
A	US 2007/005048 A1 (NIEDBALA R S [US] ET AL) 4 January 2007 (2007-01-04) abstract; figures 1A-1I,3-4 paragraphs [0007], [0032], [0043] - [0045] -----	10-16
A	US 2004/102768 A1 (CLUZEAU CHRISTIAN [FR] ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) abstract; figures 1-3 paragraphs [0008], [0030], [0033] - [0035] -----	10-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2016/050565

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-9**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- See ATTACHED SHEET PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/ISA/210

Continuation of Box II.1

Claims: 1-9

The method according to claims 1 to 9 inclusive, the freezing of cutaneous tissue at a temperature of between -4°C and -15°C for a consecutive application period of between 2 and 10 seconds. Although this method is described as being “cosmetic” , it causes the deterioration of subcutaneous tissue and is consequently considered to be a method for treatment of the human or animal body by surgery. Therefore, pursuant to PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), the contents of claims 1-9 have not been searched since they relates to a method for treatment of the human or animal body by surgery.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/050565

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010087806 A1	08-04-2010	US 2010087806 A1	08-04-2010
		US 2010087807 A1	08-04-2010
		WO 2011044318 A1	14-04-2011

US 6226996 B1	08-05-2001	NONE	

US 5997530 A	07-12-1999	NONE	

US 2007005048 A1	04-01-2007	EP 1907183 A2	09-04-2008
		US 2007005048 A1	04-01-2007
		WO 2007005523 A2	11-01-2007

US 2004102768 A1	27-05-2004	AT 291882 T	15-04-2005
		AU 1063902 A	22-04-2002
		CA 2425328 A1	18-04-2002
		CN 1474670 A	11-02-2004
		DE 60109801 D1	04-05-2005
		DE 60109801 T2	16-02-2006
		DK 1328205 T3	08-08-2005
		EP 1328205 A1	23-07-2003
		ES 2240529 T3	16-10-2005
		FR 2815246 A1	19-04-2002
		JP 4078204 B2	23-04-2008
		JP 2004515270 A	27-05-2004
		PT 1328205 E	31-08-2005
		US 2004102768 A1	27-05-2004
		WO 0230309 A1	18-04-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2016/050565

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61B18/02 ADD. A61B17/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61B F17C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2010/087806 A1 (DA SILVA LUIZ [US] ET AL) 8 avril 2010 (2010-04-08) abrégé; figures 1,2 alinéas [0003], [0012], [0017], [0031], [0053], [0085]	10-13,15
X	US 6 226 996 B1 (WEBER PAUL J [US] ET AL) 8 mai 2001 (2001-05-08) abrégé; figures 1,2,4 colonne 3, lignes 35-49 colonne 4, lignes 45-60	10-13,15
----- -/--		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
17 février 2016		04/03/2016
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Macaire, Stéphane

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 997 530 A (NELSON J STUART [US] ET AL) 7 décembre 1999 (1999-12-07) abrégé; figures 1,2,4a,5-6 page 4, lignes 39-50 colonne 5, lignes 53-65 colonne 6, lignes 12-25 colonnes 725-28 -----	10-13,15
A	US 2007/005048 A1 (NIEDBALA R S [US] ET AL) 4 janvier 2007 (2007-01-04) abrégé; figures 1A-1I,3-4 alinéas [0007], [0032], [0043] - [0045] -----	10-16
A	US 2004/102768 A1 (CLUZEAU CHRISTIAN [FR] ET AL) 27 mai 2004 (2004-05-27) abrégé; figures 1-3 alinéas [0008], [0030], [0033] - [0035] -----	10-16

Cadre n° II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☒ Les revendications n°s 1-9 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
2. ☐ Les revendications n°s parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
3. ☐ Les revendications n°s parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s :
4. ☐ Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s :

- Remarque quant à la réserve**
- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre II.1

Revendications nos.: 1-9

La méthode des revendications 1 à 9 inclus le gel de tissus cutanés à une température comprise entre -4°C et -15°C pendant une durée consécutive d'application de 2 à 10 secondes. Bien que cette méthode soit décrite comme "cosmétique" elle entraîne une détérioration de tissus sous-cutanés et est donc de ce fait considérée comme une méthode de traitement chirurgical du corps humain ou animal. En référence à l'Article 17(2)(a)(i) et la Règle 39.1(iv) PCT, le contenu des revendications 1-9 n'a donc pas été cherché car il se rapporte à une méthode de traitement chirurgical du corps humain ou animal.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2016/050565

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2010087806 A1	08-04-2010	US 2010087806 A1	08-04-2010
		US 2010087807 A1	08-04-2010
		WO 2011044318 A1	14-04-2011
US 6226996 B1	08-05-2001	AUCUN	
US 5997530 A	07-12-1999	AUCUN	
US 2007005048 A1	04-01-2007	EP 1907183 A2	09-04-2008
		US 2007005048 A1	04-01-2007
		WO 2007005523 A2	11-01-2007
US 2004102768 A1	27-05-2004	AT 291882 T	15-04-2005
		AU 1063902 A	22-04-2002
		CA 2425328 A1	18-04-2002
		CN 1474670 A	11-02-2004
		DE 60109801 D1	04-05-2005
		DE 60109801 T2	16-02-2006
		DK 1328205 T3	08-08-2005
		EP 1328205 A1	23-07-2003
		ES 2240529 T3	16-10-2005
		FR 2815246 A1	19-04-2002
		JP 4078204 B2	23-04-2008
		JP 2004515270 A	27-05-2004
		PT 1328205 E	31-08-2005
		US 2004102768 A1	27-05-2004
		WO 0230309 A1	18-04-2002