



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2001/08/01

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2002/02/02

(30) Priorité/Priority: 2000/08/02 (00 10 204) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 7/48, A61P 17/16

(71) Demandeur/Applicant:
L'OREAL, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BRETON, LIONEL, FR;
PINEAU, NATHALIE, FR

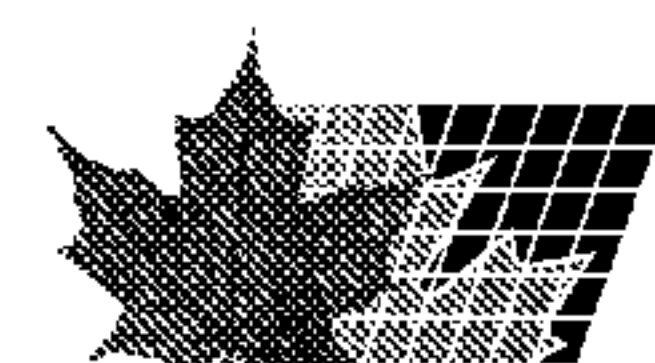
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : UTILISATION D'AU MOINS UN EXTRAIT D'AU MOINS UNE LEVURE DANS UNE COMPOSITION
DESTINEE A STIMULER LES DEFENSES IMMUNITAIRES

(54) Title: USE OF AT LEAST ONE EXTRACT FROM AT LEAST ONE YEAST IN A COMPOSITION INTENDED TO
STIMULATE THE IMMUNE DEFENCES

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'au moins un extrait d'au moins une levure, cet extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires.



ABREGE DU CONTENU DESCRIPTIF DE L'INVENTION

L'invention concerne l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'au moins un extrait d'au moins une levure, cet extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires.

Utilisation d'au moins un extrait d'au moins une levure dans une composition destinée à stimuler les défenses immunitaires.

L'invention concerne l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins une levure, cet extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires.

L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique destiné à
5 réguler la fonction immunitaire de la peau.

Le système immunitaire comprend un ensemble de cellules spécialisées soumises à de multiples mécanismes de contrôle assurant leur renouvellement, leur activation et leur différenciation, indispensables à un niveau normal
10 d'immunocompétence. Le rôle du système immunitaire est de discriminer le soi du non soi pour éliminer les agents pathogènes et les tumeurs spontanées. Toute déplétion cellulaire, toute dysrégulation immunitaire ou tout déficit fonctionnel est susceptible de favoriser la survenue de manifestations pathologiques caractérisées par la perturbation des mécanismes de
15 reconnaissance du soi vis-à-vis du non soi, et une plus grande sensibilité vis-à-vis des agressions microbiennes et des processus néoplasiques.

La peau constitue l'organe le plus important de l'organisme et est reconnue comme l'un des principaux éléments actifs du système de défense immunitaire.
20 Trois types de cellules épidermiques participent à ce système : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Ces cellules que l'on ne retrouve qu'au niveau de la peau, jouent un rôle primordial dans la réponse immunitaire et en particulier dans la présentation antigénique.

25 La peau saine est capable de se défendre des agressions extérieures grâce aux moyens mis à sa disposition. Néanmoins, elle est soumise à l'agression permanente de l'environnement (notamment micro-organismes, polluants), de produits chimiques, de radiations. En particulier les cellules de Langerhans sont la cible privilégiée des rayonnements ultraviolets.

30 Ces agressions se traduisent par un effet suppresseur des défenses immunitaires entraînant une baisse des résistances aux agents pathogènes et une augmentation de l'incidence de certains cancers.

35 Pour aider la peau à remplir sa fonction immunitaire, des produits de stimulation du système immunitaire cutanée sont d'un grand intérêt.

On sait d'autre part que le système immunitaire et plus particulièrement celui de la peau s'affaiblit au cours du vieillissement chronobiologique.

Cet affaiblissement survient également au cours du vieillissement photo-induit.

Un effet immunostimulateur peut alors rétablir les fonctions immunitaires et plus
5 particulièrement celles de l'épiderme en renforçant les défenses naturelles de la peau.

Un des buts de l'invention est donc de proposer un nouvel immunostimulant, plus particulièrement un stimulant du système immunitaire de la peau.

10

La demanderesse a trouvé de manière inattendue que l'application d'une quantité efficace d'au moins un extrait d'au moins une levure permet de stimuler les défenses immunitaires, particulièrement les défenses immunitaires de la peau.

15 L'application de l'extrait est particulièrement efficace dans la stimulation des défenses immunitaires de la peau lorsque celles-ci sont affaiblies par les processus du vieillissement photo-induit.

20 L'invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un extrait d'au moins une levure dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires, particulièrement les défenses immunitaires de la peau.

25 L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un extrait d'au moins une levure dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires affaiblies par les processus du vieillissement photo-induit.

30 Selon l'invention, on utilise une levure de l'embranchement des Eumycota, particulièrement de la classe des Hemiascomycetes, très particulièrement de l'ordre des Endomycétales, encore plus particulièrement de la famille des Saccharomycetaceae et très avantageusement du genre *Saccharomyces*. On pourra utiliser préférentiellement un extrait de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*.

35

Les levures peuvent être préparées par culture dans un milieu classique de culture de levure (extrait de levure : 10g/l, peptone pepsique de viande : 7 g/l, glucose : 20 g/l, eau : QSP). A la fin de la culture les levures peuvent être lysées

mécaniquement puis filtrées afin d'éliminer les débris de membranes. Le surnageant peut être lyophilisé.

La quantité d'extrait de levure utilisable selon l'invention est bien entendu
5 fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser un extrait tel que défini précédemment en une quantité représentant de 0,0001% à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,001%
10 à 10% du poids total de la composition.

Les compositions de l'invention peuvent être des compositions à usage cosmétique ou dermatologique.

15 Préférentiellement selon l'invention les compositions sont des compositions à usage cosmétique.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique ou orale.

20

Selon l'invention, on préfère des compositions à usage cosmétique d'application topique.

Pour une application topique, les compositions de l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Ces compositions peuvent se présenter
25 notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces
30 formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Ces compositions à application topique peuvent constituer notamment une composition de protection, de traitement ou de soin cosmétique ou
35 pharmaceutique pour le visage, pour le cou, pour les mains ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes ou huiles solaires, laits corporels), une composition de maquillage (par exemple fond de teint) ou une composition de bronzage artificiel.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés et sont appropriées à leur forme galénique.

5

Quand la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de corps gras qu'elle contient peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les corps gras et les émulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont
10 choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

Comme corps gras utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (vaseline), les huiles végétales (fraction liquide de beurre de karité) et leurs
15 dérivés hydrogénés, les huiles animales, les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (diméthylpolysiloxane) et les huiles fluorées. Comme autres corps gras, on peut encore citer les alcools gras (alcool cétylique, alcool stéarylique), les acides gras (acide stéarique) et les cires.

20 Les émulsionnants peuvent être présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 30 % en poids par rapport au poids total de la composition.

De façon connue, les compositions de l'invention peuvent contenir également
25 des adjuvants habituels dans les domaines correspondants, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres et les matières colorantes. Par ailleurs, ces compositions peuvent contenir des actifs hydrophiles ou lipophiles. Les quantités de ces différents adjuvants ou actifs sont celles classiquement
30 utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, et par exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants ou ces actifs, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans des vésicules lipidiques.

35 Parmi les actifs que peuvent contenir les compositions de l'invention, on peut notamment citer les actifs ayant un effet sur le traitement des rides ou des ridules, et en particulier les actifs kératolytiques. Par kératolytique, on entend un

actif ayant des propriétés desquamantes, exfoliantes ou gommantes, ou un actif capable de ramollir la couche cornée.

Parmi les actifs ayant un effet sur le traitement des rides ou des ridules que peuvent contenir les compositions de l'invention, on peut en particulier citer les hydroxyacides et les rétinoïdes.

Les hydroxyacides peuvent être par exemple des α -hydroxy-acides ou des β -hydroxy-acides, qui peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés. Les atomes d'hydrogène de la chaîne carbonée peuvent, en outre, être substitués par des halogènes, des radicaux halogénés, alkylés, acylés, acyloxylés, alcoxy carbonylés ou alcoxylés ayant de 2 à 18 atomes de carbone.

Les hydroxyacides qui peuvent être utilisés sont notamment les acides glycolique, lactique, malique, tartrique, citrique, hydroxy-2 alcanoïque, mandélique, salicylique, ainsi que leurs dérivés alkylés comme l'acide n-octanoyl-5-salicylique, l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique, l'acide n-décanoyl-5-salicylique, l'acide n-octyl-5-salicylique, l'acide n-heptyloxy-5 ou -4-salicylique, l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-benzoïque, ou encore leurs dérivés alcoxylés comme l'acide 2-hydroxy-3-méthoxybenzoïque.

Les rétinoïdes peuvent être notamment l'acide rétinoïque (all-trans ou 13-cis) et ses dérivés, le rétinol (vitamine A) et ses esters tels que le palmitate de rétinol, l'acétate de rétinol et le propionate de rétinol, ainsi que leurs sels.

Parmi les actifs que peuvent contenir les compositions selon l'invention, on peut notamment citer les actifs qui vont protéger le système immunitaire.

Parmi les actifs capables de protéger le système immunitaire, on peut notamment citer les actifs antiradicaux libres, comme par exemple les caroténoïdes provitaminiques A comme le Béta-Carotène, les caroténoïdes non provitaminiques A, comme le Lycopène, la vitamine E et ses dérivés, la vitamine C et ses dérivés.

Parmi les actifs que peuvent également contenir les compositions selon l'invention, on peut notamment citer les filtres solaires, les actifs qui protègent les protéines de la matrice extracellulaire des dégâts UV induits, comme les

inhibiteurs de protéases UV induits (notamment les inhibiteurs de métalloprotéases 1).

5 Ces actifs peuvent être utilisés en particulier à des concentrations allant de 0,0001% à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10 Quand les compositions de l'invention sont destinées à une utilisation par voie orale, elles peuvent se présenter sous les formes galéniques habituelles dans ce domaine, telles que les comprimés, les gélules, les produits buvables, notamment constitués extemporanément, les sirops, les granulés, les poudres, dans les excipients habituels pour une telle application.

15 L'invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique destiné à stimuler les défenses immunitaires de la peau, consistant à appliquer par voie topique ou à ingérer une composition comprenant un extrait d'au moins une levure telle que décrite précédemment.

20 Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids, sauf mention contraire.

Exemple 1 : Préparation d'un extrait de *Saccharomyces cerevisiae* :

25 Une souche de *Saccharomyces cerevisiae* est cultivée dans un milieu constitué d'extrait de levure à 10g/l, de peptone pepsique de viande à 7 g/l, glucose à 20 g/l et d'eau. A la fin de la culture les levures sont lysées mécaniquement puis filtrées à 0,22 afin d'éliminer les débris de membranes. Le surnageant est lyophilisé puis repris dans de l'eau à la proportion de 3%

30 Exemple 2 : Etude de la capacité de l'extrait de l'exemple 1 à stimuler les défenses immunitaires.

Cette étude a pour but de mettre en évidence l'activité protectrice d'un extrait de *S. cerevisiae* sur le système immunitaire cutané.

35

L'étude se fait par observation morphologique et décompte du nombre de cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme.

Dans l'épiderme normal (non-irradié) les cellules de Langerhans apparaissent en petit nombre, et légèrement dendritiques.

Il est connu que l'irradiation U.V.-B entraîne une déplétion des cellules de Langerhans dans l'épiderme (celles-ci migrent vers le derme) ainsi qu'un
5 changement morphologique de ces cellules (elles deviennent rondes).

Des explants de peau humaine provenant de chirurgie plastique sont mis en culture dans des plaques 24 puits contenant 300 µl de milieu [DMEM ICN 1233254, glutamine 2mM ICN 1680149, pénicilline - streptomycine, 100 UI/ml-
10 100 µg/ml ICN 1670249, sérum de veau fœtal 10%] par puits

L'extrait de levure de l'exemple 1 est appliqué sur cette peau à la concentration de 5% dans le milieu de culture.

L'explant de peau est ensuite irradié (UVB=6 joules/cm²) par une lampe Vilbert-Lourmat (pic UVB à 314 nm).

15 24 heures après irradiation, le derme est séparé de l'épiderme.

L'épiderme est alors marqué immunologiquement avec un anticorps anti-CD1a (marqueur de surface des cellules de Langerhans) Valbiotech, F05 selon la technique préconisée par le fournisseur.

20 Les résultats obtenus sont les suivants :

Cellules non irradiées non traitées : nombreuses cellules de Langerhans d'aspect dendritique ;

Cellules irradiées non traitées : peu de cellules de Langerhans de forme arrondies ;

25 Cellules irradiées traitées : nombre de cellules de Langerhans inférieur à une peau normale non irradiée, mais nettement supérieur à celui d'une peau irradiée non traitée. Cellules de forme dendritique très prononcée.

30 Ces résultats montrent qu'un extrait de levure protège les cellules de Langerhans lors d'une irradiation solaire. Celles-ci sont certes moins nombreuses que dans l'épiderme d'une peau non irradiée mais présentent un aspect dendritique remarquable.

35 Exemple 3 : Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

Composition 1 : Lait pour le visage

- Huile de vaseline

7,0 %

	- Extrait de l'exemple 1	0,1 %
	- Monostéarate de glycéryle, stéarate de polyéthylène glycol (100 OE)	3,0 %
	- Polymère carboxyvinyle	0,4 %
	- Alcool stéarylique	0,7 %
5	- Protéines de soja	3,0 %
	- NaOH	0,4 %
	- Conservateur	qs
	- Eau	qsp 100,0 %

- 10 Cette composition se présente sous forme d'un lait pour le visage, ayant de bonnes propriétés cosmétiques, et étant doux et confortable à utiliser.
Le pH de la composition est d'environ 5,5.

Composition 2 : Lotion

15	- Extrait de l'exemple 1	0.001%
	- Palmitate d'éthyl-2 hexyle	10,0 %
	- Cyclopentadiméthylsiloxane	20,0 %
	- Butylène glycol	5,0 %
	- Conservateur	qs
20	- Eau	qsp 100,0 %

Cette lotion, qui ne contient pas de tensioactif, favorise la desquamation de la peau.

Composition 3 : Lait

25	- Palmitate d'octyle	35,0 %
	- Glycérine	2,0 %
	- Extrait de l'exemple 1	0,5 %
	- Polymère réticulé acrylates C10-C30/alkylacrylates	0,1 %
	- Triéthanolamine	0,1 %
30	- Acides aminés de blé	1,0 %
	- Conservateur	qs
	- Eau	qsp 100,0 %

- 35 Le lait obtenu, qui ne contient pas de tensioactif, possède de bonnes propriétés cosmétiques.

Composition 4 : Gel pour le visage

	- Glycérine	10,0 %
--	-------------	--------

- Extrait de l'exemple 1		1,0 %
- Cocoamphodiacétate de disodium		1,0 %
- Conservateur	qs	
- Eau	qsp	100,0 %

5

Le gel obtenu possède de bonnes propriétés cosmétiques.

Composition 5 : Gel nettoyant à l'eau

	- Butylène glycol		7,0 %
10	- Sarcosinate de lauroyl sodium		4,0 %
	- Extrait de l'exemple 1		0.005
		%	
	- Triéthanolamine		0,8 %
	- Carbomer		0,5 %
15	- Conservateur	qs	
	- Eau	qsp	100,0 %

Le gel obtenu possède de bonnes propriétés cosmétiques.

REVENDICATIONS

1. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'au moins un extrait d'au moins une levure, cet extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires.
5
2. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition, d'au moins un extrait d'au moins une levure, cet extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires de la peau.
10
3. Utilisation d'au moins un extrait d'au moins une levure dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'extrait ou la composition étant destinés à stimuler les défenses immunitaires affaiblies par les processus du vieillissement photo-induit.
15
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de levure de l'embranchement des Eumycota.
- 20 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de levure de la classe des Hemiascomycetes.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de levure de l'ordre des Endomycétales.
25
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de levure de la famille des Saccharomycetaceae.
30
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de levure du genre *Saccharomyces*.
- 35 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait est un extrait de levure de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que dans la composition ledit extrait de levure est utilisé en une quantité représentant de 0,0001 % à 20 % du poids total de la composition.
- 5 11. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que dans la composition ledit extrait de levure est utilisé en une quantité représentant de 0,001 % à 10 % du poids total de la composition.
- 10 12. Procédé de traitement cosmétique destiné à stimuler les défenses immunitaires de la peau, consistant à appliquer par voie topique ou à ingérer une composition comprenant une quantité efficace d'un extrait d'au moins une levure telle que décrite dans les revendications 1 à 11.