

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①① N° de publication : **3 065 373**

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

②① N° d'enregistrement national : **17 53471**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 36/73** (2017.01), A 61 K 31/56, 8/9789, 8/63,  
A 61 P 17/00, A 61 Q 19/00

①②

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② **Date de dépôt** : 21.04.17.

③③ **Priorité** :

④③ **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 26.10.18 Bulletin 18/43.

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

⑥⑥ **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

**Demande(s) d'extension** :

⑦① **Demandeur(s)** : THOREL JEAN-NOEL — FR.

⑦② **Inventeur(s)** : THOREL JEAN-NOEL et THOREL JEAN-NOEL.

⑦③ **Titulaire(s)** : THOREL JEAN-NOEL.

⑦④ **Mandataire(s)** : CABINET LAURENT ET CHARRAS.

⑤④ **COMPOSITION COMPRENANT UN EXTRAIT DE COGNASSIER POUR LE TRAITEMENT DU PRURIT ET DE LA DERMATITE ATOPIQUE.**

⑤⑦ La présente invention concerne une composition cosmétique et/ou dermatologique à usage topique comprenant un extrait de cognassier, ainsi que son utilisation dans le traitement d'affections dermatologiques provoquant des prurits et de la dermatite atopique.

FR 3 065 373 - A1



## **COMPOSITION COMPRENANT UN EXTRAIT DE COGNASSIER POUR LE TRAITEMENT DU PRURIT ET DE LA DERMATITE ATOPIQUE**

### **5 DOMAINE DE L'INVENTION**

L'invention a trait au domaine des compositions, de préférence cosmétiques ou dermatologiques à usage topique, utiles dans le traitement des prurits et dans la prise en charge de la dermatite atopique.

10

Plus précisément, l'invention vise des compositions comprenant un extrait de cognassier comme inhibiteur de la cytokine TSLP (pour « thymic stromal lymphopoietin »), impliquée dans le prurit et plusieurs autres manifestations pathologiques de la dermatite atopique.

15

### **ETAT DE LA TECHNIQUE**

L'atopie cutanée, ou dermatite atopique (notée DA), est une dermatose inflammatoire chronique prurigineuse liée à une prédisposition héréditaire du système immunitaire qui s'accompagne d'anomalies de la barrière cutanée. Cliniquement, cette prédisposition peut aussi se manifester par une rhinite allergique et de l'asthme notamment, cette évolution portant le nom de marche atopique. L'atopie cutanée concerne surtout les enfants et est caractérisée par des poussées d'eczéma aiguës, entrecoupées de périodes de rémission. Elle se manifeste quelques mois après la naissance par des lésions sur les joues et les zones de frottements. Elle évolue ensuite par crises, entre 1 et 2 ans, période durant laquelle la peau est sèche, faisant apparaître des plaques rouges suintantes, surtout dans les plis de flexion. A partir de l'âge de 5 ans, les crises ont tendance à disparaître, mais la peau demeure sèche et sensible. Dans certains cas, l'atopie cutanée peut persister à l'âge adulte.

20  
25  
30

L'atopie cutanée se traduit par une hypersensibilité à des allergènes de l'environnement qui sont normalement tolérés chez des sujets sains. L'eczéma au cours de la dermatite atopique représente une forme de réaction d'hypersensibilité retardée qui met en jeu des lymphocytes de type Th2 producteurs notamment d'IL-4 et d'IL-5 et des cellules présentatrices d'antigènes.

35

Comme toute réaction immunitaire liée à des lymphocytes T spécifiques d'antigènes, la réaction inflammatoire de l'eczéma de la dermatite atopique comporte 3 phases :

- 5 - La première phase est une sensibilisation asymptomatique. Cette phase de sensibilisation est cliniquement muette et aboutit à la génération de lymphocytes T spécifiques. La sensibilisation se fait classiquement pendant la petite enfance par pénétration des allergènes de l'environnement, captés par les cellules dendritiques.
- 10 - Dans une deuxième phase, le déclenchement des lésions d'eczéma se produit. Après un nouveau contact avec les allergènes, les cellules de Langerhans vont, après migration, activer des lymphocytes Th2 spécifiques producteurs de cytokines, qui vont à leur tour activer différents types cellulaires au niveau cutané. Ce mécanisme contribue au recrutement des leucocytes au niveau du derme et de l'épiderme, ces derniers étant responsables de la production de médiateurs inflammatoires. Cette phase de durée plus ou moins longue se caractérise par les lésions d'eczéma. Elle s'accompagne chez la majorité des patients de taux élevés d'IgE spécifiques d'allergènes et de leur expression à la surface des cellules de Langerhans.
- 15 - Enfin, dans une troisième phase, on observe la résolution des lésions.

20

Les mécanismes mis en jeu dans la régulation de l'inflammation et la rémission spontanée des poussées entrecoupées restent mal connus. L'atopie cutanée toucherait entre 10 et 30 % de la population, serait en constante augmentation dans les pays industrialisés, et aurait même été multipliée par 2 ou 3 durant les 20 dernières années.

25

A ce jour, il n'existe aucun traitement définitif pour l'atopie. La prise en charge s'effectue avec une combinaison de dermocorticoïdes, c'est-à-dire des anti-inflammatoires locaux, et d'émollients qui aident à combattre la sécheresse cutanée. Une fois les lésions disparues, il est possible d'arrêter le traitement aux dermocorticoïdes, dont l'utilisation prolongée n'est pas souhaitable car ils ont pour effet secondaire de ralentir la synthèse des hormones en jouant sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

30

Il existe donc un besoin d'actifs dermocosmétiques alternatifs aux dermocorticoïdes qui permettent une prise en charge des symptômes de la dermatite atopique.

35

Dans ce contexte, les produits et composés capables d'inhiber l'activité de TSLP (acronyme de « *thymic stromal lymphopoietin* », c'est-à-dire la lymphopoïétine stromale thymique), une cytokine inflammatoire particulièrement impliquée dans divers aspects de la dermatite atopique, semblent prometteurs.

La TSLP appartient à la famille des cytokines hématopoïétiques à chaîne courte (Friend *et al.* 1994). Il s'agit d'une petite protéine d'environ 15 kDa, constituée de 132 acides aminés. Le rôle de TSLP consiste à moduler les mécanismes de réponse au niveau des interfaces entre l'organisme et l'environnement (peau, voies aériennes, intestin, tissu oculaire, ...) (Ziegler *et al.* 2010 ; Takai 2012). Elle est majoritairement exprimée par les cellules épithéliales mais de récentes études ont révélé que d'autres types cellulaires étaient capables de la produire, tels que mastocytes, macrophages, basophiles, fibroblastes, cellules de muscle lisse (Takai 2012).

Au niveau de l'épiderme, la dermatite atopique se manifeste d'une part par une altération de la barrière cutanée, et d'autre part par un déséquilibre dans la composition du microbiote cutané, avec une hyperprolifération des microorganismes pathogènes.

La fonction de barrière cutanée est tout d'abord assurée par le *stratum corneum*, composé de cellules appelées cornéocytes, et de lipides spécifiques comme le cholestérol, des acides gras libres, des céroside et des céramides. Ces lipides jouent le rôle de ciment intercellulaire, assurant ainsi l'étanchéité du *stratum corneum*. Une analyse du *stratum corneum* de patients atteints d'atopie cutanée montre une déficience marquée en certaines protéines et certains lipides cutanés. On observe une déficience en filaggrine, protéine impliquée dans l'agrégation des filaments de kératine dans les cornéocytes et en involucrine, qui est essentielle à la constitution du squelette protéique de l'enveloppe cornée. En ce qui concerne les lipides, ce sont notamment un déficit en céramides 1 et 3 qui est observé. Ces déficiences se traduisent par une perméabilité accrue aux allergènes et une hyperprolifération épidermique des microbes pathogènes, notamment le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) et plusieurs levures opportunistes, notamment plusieurs espèces du genre *Malassezia*.

Alors que l'on considérait jusqu'à récemment que les anomalies de l'épiderme et de la barrière cutanée, caractéristiques de l'atopie, étaient une conséquence de l'activation des cellules immunitaires, il apparait désormais que dans l'étiopathogénie de la dermatite atopique, ces anomalies préexistent et peuvent induire une activation du système immunitaire initialement non spécifique, qui déclenche les cycles d'inflammation et de rémission typiques de la dermatite atopique. Ainsi, un rôle clef dans l'instauration de ce véritable « cercle vicieux » semble être joué par la cytokine inflammatoire TSLP.

10 En effet, la TSLP est surexprimée par les kératinocytes dans les lésions de dermatite atopique (essentiellement dans les couches apicales de l'épiderme), mais pas dans la peau non lésionnelle des mêmes sujets (Soumelis *et al.* 2002). Les niveaux de TSLP produits par les kératinocytes sont d'ailleurs corrélés avec l'intensité des symptômes de la dermatite atopique (Leyva-Castillo *et al.* 2013). Il a également été démontré que les  
15 sujets atteints de dermatite atopique présentent des taux sériques de TSLP plus élevés (Alysandratos *et al.* 2010; Lee *et al.* 2010). De manière intéressante, on notera que TSLP n'est pas surexprimée en cas d'allergie de contact au nickel, un trouble allergique médié par des lymphocytes T producteurs d'IFN- $\gamma$  et donc de type Th1 (Soumelis *et al.* 2002).

20

Par ailleurs et chez l'homme, il a été démontré que l'altération mécanique ou chimique de l'intégrité du *stratum corneum* induit une surproduction de TSLP dans l'épiderme, conduisant à une activation des cellules dendritiques et à une orientation vers une réponse de type Th2 (Angelova-Fischer *et al.* 2010). En particulier, l'abolition de  
25 l'expression de la filaggrine sur une lignée de kératinocytes humains ou sur un modèle d'épiderme humain reconstruit stimule la production de TSLP (Lee *et al.* 2011).

De manière réciproque, l'ajout de cytokines Th2 (IL-4, IL-13 et IL-31) et de TNF- $\alpha$  dans le milieu de culture d'un épiderme humain reconstruit induit une surexpression  
30 kératinocytaire de TSLP, une aberration de la différenciation épidermique, une altération de la synthèse d'acides gras à longue chaîne et de céramides, conduisant à une altération de la fonction barrière caractéristiquement observée dans la dermatite atopique (Danso *et al.* 2014), démontrant ainsi l'action amplificatrice de TSLP sur la physiopathologie de la dermatite atopique. De manière cohérente, chez des sujets dont  
35 la fonction barrière est altérée, l'application cutanée de l'anticorps anti-TNF- $\alpha$  Infliximab induit une amélioration des lésions de type dermatite atopique et une réduction de la production de TSLP dans la peau (Fontao *et al.* 2011).

La surproduction de TSLP semble donc bien constituer le maillon manquant entre dermatite atopique et asthme allergique. De manière logique, il est également connu que l'expression de TSLP par les cellules épithéliales bronchiques est majorée chez les sujets asthmatiques, par rapport aux sujets sains, et cette expression est directement  
5 corrélée à la sévérité de l'asthme (mesure de l'obstruction des voies respiratoires). Les biopsies bronchiques réalisées chez les sujets asthmatiques démontrent une orientation très nette vers une réponse inflammatoire de type Th2 (Ying *et al.* 2005).

En plus des travaux sur l'inflammation et la marche atopique, de récentes études ont mis  
10 en évidence l'implication de TSLP dans le prurit associé à la dermatite atopique.

Le prurit est médié par les fibres nerveuses afférentes primaires sensibles dont les corps cellulaires se situent au niveau des ganglions spinaux et qui innervent la peau jusqu'à l'épiderme. Ces fibres nerveuses sont activées par des pruritogènes endogènes qui  
15 induisent des comportements de grattage (Ross 2011). Ces phases de grattage ont un rôle d'aggravation dans la pathologie, en accentuant les processus inflammatoires et les lésions au niveau de la fonction barrière. Une étude comparative de biopsies réalisée chez des sujets atopiques et normaux a démontré que les lésions de dermatite atopique présentent une densité accrue de fibres nerveuses spécialisées dans la médiation du  
20 prurit (Tobin *et al.* 1992). Cette hyper-innervation a été positivement corrélée chez les sujets atopiques à des niveaux épidermiques réduits de sémaphorine 3A, un inhibiteur du facteur de croissance nerveuse NGF (Tominaga *et al.* 2008).

Le manque d'efficacité des antihistaminiques dans le soulagement du prurit associé à la  
25 dermatite atopique démontre qu'il existe une voie indépendante de l'histamine pour activer ces fibres nerveuses (Oh *et al.* 2013). En effet, la TSLP est capable d'induire directement le prurit en activant les fibres nerveuses sensorielles périphériques. L'injection de TSLP dans la joue de souris sauvages induit un grattage intense dans les 5 minutes qui suivent l'injection et cette induction du prurit est toujours aussi rapide et  
30 intense chez des souris transgéniques dépourvues de lymphocytes T et B, ou dépourvues de mastocytes, indiquant ainsi que le recrutement de ces cellules immunitaires n'est pas nécessaire à TSLP pour induire le prurit. En revanche, cette induction est inhibée chez des souris dépourvues de la chaîne IL7R $\alpha$  du récepteur TSLPR, démontrant ainsi que la structure hétérodimérique de ce récepteur doit être complète pour activer les fibres  
35 nerveuses épidermiques. L'étude du mécanisme d'activation des fibres nerveuses par TSLP a montré que l'activation des récepteurs TSLPR induit une activation des canaux TRPA1 (via la phospholipase C) et une augmentation des flux calciques (Wilson *et al.* 2013). Le prurit induit par TSLP est aboli chez des souris transgéniques dépourvues de

canaux TRPA1, démontrant ainsi que l'activation de ces canaux est nécessaire à cette médiation (Wilson *et al.* 2013). Ces données sont concordantes avec l'observation d'une expression accrue des canaux TRPA1 par les fibres nerveuses afférentes dermiques et au niveau de l'épiderme chez les sujets atopiques par rapport aux sujets sains (Oh *et al.* 5 2013).

De surcroît, le prurit induit le grattage, ce qui compromet ultérieurement la fonction barrière de l'épiderme et cause en définitif une exacerbation des manifestations cutanées de la dermatite atopique.

10 L'inhibition de l'expression ou de l'action de TSLP est donc une cible de choix pour le contrôle de l'inflammation et du prurit dans le cadre de la dermatite atopique.

Ainsi, les documents WO2007/096149, WO2008/076321, WO2009/35577, 15 WO2011/056772 et WO2008/076255 décrivent plusieurs anticorps monoclonaux ciblant la TSLP qui se sont révélés efficaces pour le traitement de la dermatite atopique humaine ou canine.

Par ailleurs, le document WO2014/082993 décrit l'utilisation de siRNA pour inhiber la 20 surexpression de TSLP, et de ce fait, traiter plusieurs conditions, notamment l'asthme et la dermatite atopique.

Le document WO2010/0150954, quant à lui, décrit des compositions topiques 25 comprenant un extrait de graines d'aréquier et d'écorce de giroflier pour inhiber la TSLP et ainsi traiter la dermatite atopique.

Il existe néanmoins un besoin de trouver de nouvelles compositions topiques permettant d'inhiber efficacement la TSLP et ainsi de lutter notamment contre l'atopie cutanée.

### 30 **DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION**

Dans ce contexte, le Demandeur a mis en évidence, de manière surprenante et inattendue, qu'un extrait de cognassier possédait un fort pouvoir inhibiteur de l'expression de TSLP, ce qui le rend adapté au traitement des composantes 35 « inflammation » et « prurit » de la dermatite atopique, et plus généralement des pathologies cutanées associées à un prurit.

Ainsi et selon un premier aspect, l'invention a pour objet une composition comprenant un extrait de cognassier.

5 Le cognassier (*Cydonia oblonga*) est une espèce d'arbustes ou de petits arbres de la famille des Rosacées originaire des régions tempérées du Caucase et d'Iran.

En pratique, l'extrait de cognassier selon l'invention peut être issu de toute partie de la plante. Selon un mode de réalisation particulier, il s'agit d'un extrait de racines. Dans un mode de réalisation préféré, il s'agit d'un extrait des parties aériennes, en particulier  
10 obtenu à partir des feuilles, frondes, écorce, fleurs et fruits. Avantageusement, il s'agit d'un extrait de feuilles.

Selon un mode de réalisation préféré, il s'agit d'un extrait aqueux, avantageusement un  
15 extrait aqueux de feuilles.

De manière connue, les extraits de cognassier sont riches en polyphénols. Selon un mode de réalisation avantageux, l'extrait de cognassier au sens de l'invention comprend des polyphénols, de préférence au moins 5 % en poids, avantageusement au moins 10 % en poids par rapport au poids total de l'extrait.

20 Selon un mode de réalisation préféré, l'extrait de cognassier selon l'invention comprend des flavonoïdes glycosylés, de préférence au moins 1 % en poids, avantageusement au moins 3 % en poids par rapport au poids total de l'extrait.

25 A titre d'exemple, les extraits de *Cydonia oblonga* commercialisés par SILAB peuvent être utilisés dans les compositions selon l'invention, par exemple les extraits correspondant à la désignation INCI *Cydonia oblonga* leaf extract (numéro CAS 85117-13-1).

30 De façon avantageuse, l'extrait de cognassier selon l'invention représente de 0,0001 à 10 % en poids de la composition, avantageusement entre 0,01 % à 5 %, encore plus avantageusement de 0,1 % à 2 %.

35 Avantageusement, la composition de l'invention comprend en outre au moins un autre actif, également appelé ingrédient actif ou principe actif. Dans le cadre de l'invention, on entend par « actif » une molécule, un composé ou un mélange de composés tel qu'un extrait végétal possédant une activité thérapeutique d'intérêt, à distinguer d'autres ingrédients utiles à la formulation de la composition, généralement appelés excipients

ou adjuvants. Selon un mode de réalisation particulier, l'autre actif présente un effet bénéfique sur les mêmes pathologies que celles visées par la présente invention, notamment prurits et dermatite atopique.

5    Avantageusement, le ou les autres actifs possèdent également une activité inhibitrice sur l'expression de TLSP. Selon un autre mode de réalisation privilégié, ils sont choisis dans la liste suivante :

10           - l'énoxolone et ses dérivés avantageusement lipophiles, en particulier le stéaryl glycyrrhétinate :

L'énoxolone ou acide  $\beta$ -glycyrrhétinique peut être extrait de la racine de réglisse (*Glycyrrhiza spp.*), ou bien être obtenu par hydrolyse acide de l'acide glycyrrhizique (ou glycyrrhizine). En pratique, l'acide  $\beta$ -glycyrrhétinique peut se présenter sous la  
15   forme d'un actif pur ou sous forme d'extrait de réglisse titré en acide  $\beta$ -glycyrrhétinique.

De préférence, la composition selon l'invention comprend de l'acide  $\beta$ -glycyrrhétinique purifié de pureté au moins égale à 90 %, 95 %, avantageusement 98 % en poids. A titre d'exemple, le produit commercialisé par MARUZEN, INDENA ou MAFCO sous la  
20   dénomination INCI glycyrrhétinic acid peut être utilisé dans le cadre de l'invention.

Les dérivés lipophiles de l'acide glycyrrhétinique sont produits par estérification avec des chaînes hydrophobes. Dans un mode de réalisation préféré, un dérivé lipophile de l'acide glycyrrhétinique est le glycyrrhétinate de stéaryl (ou stéaryl glycyrrhétinate), c'est-à-dire l'ester formé entre l'acide stéarique et l'acide glycyrrhétinique. En pratique,  
25   le stéaryl glycyrrhétinate peut avoir un degré de pureté au moins égal à 90 %, 95 %, avantageusement 98 % en poids. A titre d'exemple, le produit commercialisé par SINERGA sous le nom de STEARYL GLYCYRRHETINATE peut être utilisé dans le cadre de la présente invention.

30           - un extrait de thé vert, avantageusement un extrait de feuilles :

Les feuilles du théier (*Camellia sinensis*), notamment celles du thé vert, comprennent plus de 60 % de polyphénols en poids de matière sèche. Parmi les polyphénols de la classe des flavanols sont retrouvés plus particulièrement les catéchines, comme la  
35   catéchine, l'épicatéchine, l'épigallocatechine 3-O-gallate (EGCG). De préférence, l'extrait de thé vert est un extrait de feuilles issues du théier. De préférence, l'extrait de thé vert contient plus de 15 % de polyphénols de la sous-famille de catéchines en poids par rapport au poids de l'extrait, par exemple entre 19 % et 25 %.

De préférence, l'extrait de thé vert comprend de l'épigallocatechine 3-O-gallate, avantageusement au moins 13 % d'épigallocatechine 3-O-gallate (EGCG) en poids par rapport au poids de l'extrait.

Il peut s'agir d'un extrait correspondant à la désignation INCI *Camellia sinensis* leaf extract, tel que le produit commercialisé par INDENA sous le nom de Greenselect<sup>®</sup>.

- la troxérutine ou 3-O-β-hydroxyéthylrutoside, notamment commercialisé par MERCK ;
- 10 - la rutine ou rutine sulfate, par exemple le produit RonaCare<sup>®</sup> Rutinsulfate commercialisé par MERCK ;
- le magnolol ou magnoliol (5,5'-diallyl-2,2'-biphenyldiol), par exemple le produit Kopnolia commercialisé par CAREACTIV ;
- 15 - un extrait d'ambora (*Tambourissa trichophylla*)

De préférence, l'extrait d'ambora est un extrait issu des feuilles de la plante. De préférence, l'extrait d'ambora est riche en polyphénols, avantageusement riche en rutine, nicotiflorine, et/ou épicatechine et des polymères d'acide gallique.

20 Avantageusement, les polyphénols totaux de l'extrait d'ambora sont constitués majoritairement des tannins d'acide gallique. De préférence, l'extrait d'ambora contient entre 45 % et 75 % de polyphénols en poids par rapport au poids de l'extrait.

Un extrait d'ambora adapté est un extrait correspondant à la désignation INCI Gallic acid ou à la désignation INCI *Tambourissa trichophylla* leaf extract. A titre d'exemple, 25 le produit commercialisé par BAYER HEALTHCARE sous le nom de ROSABORA peut être utilisé.

- un extrait d'*Eperua falcata* :

De manière avantageuse, il s'agit d'un extrait aqueux d'écorce, tel que le produit 30 Eperuline<sup>®</sup> commercialisé par BASF.

- l'acide caféique et ses dérivés ;
- la naringénine ;

35

- un extrait de *Fumaria officinalis* :

De préférence, il s'agit d'un extrait aqueux. A titre d'exemple, le produit CAPICALM<sup>®</sup> commercialisé par SILAB et correspondant à la désignation INCI « Water & Butylene Glycol & *Fumaria officinalis* Extract » peut être mis en œuvre dans le cadre de la présente invention.

- le stéviolside, tel que le produit Dolcevia<sup>®</sup> commercialisé par SINERGA ;
- 10 - les ginsénosides, tels que le produit Ginselect<sup>®</sup> commercialisé par INDENA ;
- la naringénine chalcone ou ses dérivés, tels que la carboxy-méthyl (CM) naringénine chalcone ou un de ses sels, notamment le sel de sodium (tétrasodium tétracarboxyméthyl naringénine chalcone).

15

Un actif privilégié à mettre en œuvre en combinaison avec l'extrait de cognassier est l'énoxolone (acide  $\beta$ -glycyrrhétinique), et/ou un de ses dérivés hydrophobes, avantageusement le stéaryl glycyrrhétinate.

20 Selon un mode de réalisation particulier, le ou les autres actifs choisis dans la liste ci-dessus, en particulier lorsqu'il s'agit d'énoxolone ou de stéaryl glycyrrhétinate, représente de 0,0001 à 10 % en poids de la composition, avantageusement entre 0,01 % à 5 %, encore plus avantageusement de 0,1 % à 2 %, voire de 0,05 % à 0,5 %.

25 De manière avantageuse, la composition selon l'invention comprend au moins un tensioactif non-ionique comme par exemple les esters de saccharose et/ou les esters de sorbitan. Les esters de saccharose et/ou esters de sorbitan adaptés à cette utilisation sont décrits en détail dans le document WO2014/023895. Ces agents, seuls ou en association, permettent de réduire l'adhésion/prolifération de *S. aureus* sur la peau ou  
30 sur la muqueuse nasale, améliorant ultérieurement le cadre clinique général de la dermatite atopique.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le tensioactif non-ionique est un sucrostéarate ayant une valeur HLB (pour « Hydrophilic-Lipophilic Balance ») d'au  
35 moins 16, ce qui correspond à une proportion relative en monoesters de sucrose et d'acide stéarique comprise entre 75 et 80 %. A titre d'exemple, la matière première

SURFHOPE C1816 commercialisée par GATTEFOSSE peut être utilisée dans le cadre de l'invention.

5 Dans un mode de réalisation alternatif, le tensioactif correspond à un ester de sorbitan sélectionné parmi le polysorbate 20 ou le polysorbate 80. A titre d'exemple, la matière première MONTANOX 20 DF commercialisée par SEPPIC peut être utilisée dans le cadre de l'invention.

10 De préférence, le tensioactif non-ionique, en particulier l'ester de saccharose et/ou l'ester de sorbitan, représente 0,1 % à 5 % en poids de la composition, avantageusement entre 1 et 3 %.

Selon un autre mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre des lipides aptes à restaurer la barrière cutanée, avantageusement choisis parmi :

15 - au moins un lipide exogène de la peau, avantageusement une huile végétale ;  
- un mélange de constituants naturellement présents dans la peau, comprenant des céramides 1, 3, 6, du cholestérol, des acides gras libres et de la phytosphingosine ; et  
- le squalane.

20 Dans un mode de réalisation avantageux, les lipides exogènes de la peau correspondent à l'huile de tournesol (INCI : *Helianthus annuus* seed oil) et/ou l'huile de colza (INCI : canola oil). Ces deux huiles végétales ont des propriétés émoullientes et anti-inflammatoires connues.

25 Dans un mode de réalisation avantageux, le mélange de constituants naturellement présents dans la peau se présente sous la forme d'une composition contenant les lipides répondant aux noms INCI suivants: Sodium Lauroyl Lactylate, Ceramide NP, Ceramide AP, Phytosphingosine, Cholesterol, Ceramide EOP. A titre d'exemple, le produit SK-Influx V<sup>TM</sup> commercialisé par EVONIK Industries est approprié à la préparation de ce mode de réalisation avantageux.

30

Dans un autre mode de réalisation, le lipide apte à restaurer la barrière cutanée est le squalane, un lipide qui se retrouve également dans la composition de la peau. Le squalane au sens de l'invention est avantageusement d'origine végétale. A titre d'exemple, la matière première PHYTOSQUALAN<sup>®</sup> commercialisée par SOPHIM peut être utilisée dans le cadre de l'invention.

35

De préférence, les lipides aptes à restaurer la barrière cutanée représentent de 0,01 à 10 % en poids de la composition, avantageusement de 0,15 à 5 %.

De manière avantageuse, la composition de l'invention comprend en outre au moins un composé polyhydroxylé additionnel choisi dans le groupe comprenant le rhamnose, le xylitol et le mannitol. Ces composés polyhydroxylés contribuent à réduire l'adhésion des bactéries pathogènes, comme *S. aureus*, sur la peau et la muqueuse nasale humaine. Le mannitol, quant à lui, possède une activité antiradicalaire. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition comprend un mélange des trois composés polyhydroxylés additionnels cités ci-dessus. Avantageusement, le rhamnose représente entre 0,01 et 1 % en poids de la composition, le xylitol représente entre 0,05 et 2 % en poids de la composition et le mannitol représente entre 0,005 et 1 % en poids de la composition.

De manière avantageuse, la composition de l'invention comprend en outre de la vitamine PP, aussi appelée vitamine B3, nicotinamide ou niacinamide, ou l'un de ses dérivés, composés connus pour stimuler la synthèse des lipides de la couche cornée, telles que les céramides, les acides gras libres et le cholestérol. La vitamine PP agit en stimulant l'activité de la sérine palmitoyl transférase, une enzyme clef de la synthèse de sphingosine, molécule précurseur des céramides.

Selon un mode de réalisation particulier, la niacinamide et/ou ses dérivés représentent de 0,001 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence de 0,01 % à 5 %, encore plus avantageusement de 0,1 % à 2 %.

Les compositions selon l'invention peuvent avantageusement contenir des substances prébiotiques, notamment des oligosaccharides comme des fructooligosaccharides (FOS), des dextrans à chaînes courtes, des arabinogalactanes, de l'inuline ou du lactulose. Dans un mode de réalisation préféré, les compositions selon l'invention contiennent des FOS, c'est-à-dire des oligomères de fructose et saccharose ayant un degré de polymérisation compris entre 2 et 10. Les FOS contribuent à l'induction de  $\beta$ -défensines et sont également métabolisés par la flore saprophyte. Les FOS ont des propriétés antimicrobiennes et permettent de réduire l'utilisation de conservateurs artificiels comme décrit dans le document FR 2 831 059. Les matières premières correspondant à la désignation INCI fructooligosaccharides peuvent être utilisées dans le cadre de la présente invention comme par exemple le produit commercialisé par QUIMDIS sous le nom d'ACTILIGHT 950 P<sup>®</sup>.

Avantageusement, les FOS représentent de 0,001 à 20 % en poids de la composition, avantageusement de 0,01 à 10 %, encore plus avantageusement de 0,1 à 5 %.

5 Avantageusement, la composition selon l'invention comprend au moins un inducteur des peptides antimicrobiens, c'est-à-dire un ingrédient actif capable d'induire la synthèse et/ou sécrétion des peptides antimicrobiens chez l'homme (notamment, des  $\beta$ -défensines) ou au niveau du microbiote. Ces propriétés ont été mises en évidence notamment dans des extraits végétaux, tels que l'extrait de *Peumus boldus* (boldo) ou l'extrait de *Filipendula ulmaria* (reine-des-prés). Ces extraits sont notamment  
10 disponibles dans le commerce par exemple sous les marques Betapur<sup>®</sup> et Dermapur<sup>®</sup>.

Avantageusement, l'inducteur de peptides antimicrobiens est l'extrait de boldo ou l'extrait de la reines-des-prés. Avantageusement, ces extraits représentent de 0,001 à 5 % en poids de la composition, encore plus avantageusement de 0,01 % à 1 %.  
15

La composition selon l'invention est avantageusement formulée pour être cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les muqueuses, les cheveux et le cuir chevelu. De préférence, la composition de l'invention est une composition pour application cutanée ou à usage topique. Par  
20 « composition pour application cutanée » ou « à usage topique », il est fait référence à une composition apte à être appliquée sur la peau, de préférence la peau humaine, c'est-à-dire compatibles avec la peau, les muqueuses, les cheveux et le cuir chevelu.

La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques  
25 appropriées pour une application topique, notamment sous forme de solution aqueuse, hydroalcoolique, organique ou huileuse ; de suspension ou de dispersion dans des solvants ou des corps gras, de type lotion ou sérum ; sous forme de dispersion vésiculaire ; sous forme d'émulsion eau dans huile (E/H), huile dans eau (H/E) ou multiple telle qu'une émulsion eau dans huile dans eau (E/H/E). L'émulsion peut être  
30 plus au moins épaisse et se présente sous forme de une crème ou lait ; la composition de l'invention peut se présenter également sous forme de pommade, de gel, de bâtonnet solide, de produits anhydres pâteux ou solides, de mousse, notamment aérosol, de composition biphasique ou encore de composition pulvérisable.

35 La forme galénique de la composition et son mode de préparation, et par conséquent les excipients appropriés à la composition de l'invention, peuvent être choisis par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en fonction du type de composition recherchée.

Notamment, la composition peut comprendre tout corps gras usuellement utilisé dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique. On peut notamment citer les corps gras siliconés tels que les huiles, les gommes et les cires de silicone, ainsi que les corps gras non siliconés tels que les huiles et les cires d'origine végétale, minérale, animale et/ou synthétique. Les huiles peuvent être volatiles ou non volatiles. On peut encore citer les hydrocarbures, les esters et les éthers de synthèse, les alcools gras et les acides gras. La composition peut également comprendre un milieu aqueux, un milieu hydroalcoolique contenant un alcool tel que l'éthanol ou l'isopropanol, ou un milieu organique comprenant des solvants organiques usuels tels que des alcools en C1-6, notamment l'éthanol et l'isopropanol, des glycols tels que le propylène glycol, des cétones.

La composition peut comprendre au moins un émulsifiant classique, choisi parmi les émulsifiants amphotères, anioniques, cationiques ou non ioniques, utilisés seuls ou en mélange.

Elle peut également comprendre les adjuvants habituels dans le domaine considéré, tels que les épaississants ou gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les actifs notamment cosmétiques, les conservateurs, les antioxydants, les parfums, les charges, les pigments, les filtres UV, les absorbeurs d'odeur, les colorants, les hydratants (glycérine), des vitamines, des acides gras essentiels, des polymères liposolubles notamment hydrocarbonés, les opacifiants, les stabilisants, les séquestrants, les conditionneurs et les agents propulseurs.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels adjuvants ou excipients complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

L'extrait de cognassier trouve donc une application toute particulière dans des compositions pouvant se présenter :

- sous la forme d'un produit de soin dermatologique ou cosmétique de la peau, des muqueuses ou du cuir chevelu et des cheveux ;
- sous la forme d'une composition désodorisante, d'un gel ou lotion après-rasage ou d'une crème dépilatoire ;
- sous la forme d'une composition solide telle qu'un savon ou un pain de nettoyage ;

- sous la forme d'un produit liquide ou gélifié de nettoyage tel qu'une solution micellaire, une lotion nettoyante, une gelée démaquillante.

5 Il peut être particulièrement avantageux de formuler la composition de l'invention de façon qu'elle soit pulvérisable. Ceci peut être réalisé par exemple par la formulation d'émulsions spécifiques comprenant des combinaisons particulières d'excipients.

De préférence, la composition de l'invention est une émulsion pulvérisable et comprend en outre au moins une combinaison d'excipients choisis dans le groupe suivant :

- 10 - des huiles polaires et/ou des huiles apolaires, et de la gomme gellane, lesdites huiles et ladite gomme étant émulsifiées, de préférence émulsifiées par un sucroester ;
- des huiles polaires et/ou des huiles apolaires, de la cellulose microcristalline et un polymère acrylate, lesdites huiles et ladite gomme étant émulsifiées, de  
15 préférence émulsifiées par un sucroester ;
- des huiles polaires et/ou des huiles apolaires, et de la gomme gellane, lesdites huiles et ladite gomme étant émulsifiées, de préférence émulsifiées par un acyl glutamate ;
- 20 - des huiles polaires et/ou des huiles apolaires, et un polymère acrylate, lesdites huiles et ledit polymère étant émulsifiés, de préférence émulsifiés par un alkyl poly glucoside.

La composition de l'invention est particulièrement utile dans le traitement d'affections dermatologiques causées par une surexpression de TLSP. Au vu de l'implication de  
25 cette voie dans les prurits, l'invention vise donc une composition telle que définie dans le cadre de la présente demande pour son utilisation dans le traitement des affections dermatologiques provoquant des prurits. Sont particulièrement visées les affections dermatologiques choisies dans le groupe suivant : dermatite atopique (DA), Psoriasis, urticaire chronique, prurit sénile.

30

Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition telle que définie dans le cadre de la présente demande pour son utilisation dans le traitement de la dermatite atopique.

35 Avantagement et en relation avec ces différentes applications, la composition de l'invention est appliquée ou administrée par voie topique.

Selon un autre aspect, l'invention concerne un procédé de traitement cosmétique consistant à appliquer sur la peau, avantageusement la peau atopique ou présentant un prurit, une composition telle que définie ci-dessus.

5 Plusieurs avantages ressortent donc à la lecture de la présente demande :

- L'inhibition de l'expression de TSLP réduit la réponse inflammatoire typique de l'atopie, soulageant en partie les manifestations de cette pathologie ;
- L'inhibition de l'expression de TSLP réduit la sensation de prurit associé à  
10 la dermatite atopique, et donc cause une diminution des comportements de grattage qui engendrent un cercle vicieux chez les individus affectés par la dermatite atopique dans la détérioration de la barrière cutanée ;
- Les actifs et associations d'actifs inhibant la TSLP sont également pourvus  
15 des propriétés émoullientes et/ou antibactériennes, contribuant ainsi à améliorer l'état général de la peau atopique par d'autres voies.

La manière dont l'invention peut être réalisée et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation qui suivent, donnés à titre indicatif et non limitatif, à l'appui de la figure annexée.

20

La figure 1 représente l'effet de l'extrait de cognassier sur les niveaux de TSLP mesurés dans les surnageants de kératinocytes humains normaux induits, cultivés en milieu complet et traités pendant 24 h en présence de celle-ci. Un témoin positif d'inhibition de TSLP, la dexaméthasone (T+), a été utilisé à une concentration de 1µM. Les résultats  
25 représentent le % d'expression de TSLP dosée dans les surnageants de culture normalisé par rapport aux résultats de cytotoxicité.

### EXEMPLES DE REALISATION

30

Les pourcentages indiqués sont donnés en poids de produit par rapport au poids total de la composition dans les tableaux ci-dessous.

**I – Exemple de formulation d’un gel douche adapté aux peaux atopiques**

<b>Nom INCI</b>	<b>Pourcentage</b>
Aqua/water/eau	85,49 %
Sodium cocoamphoacetate	4,55 %
Sodium laureth sulfate	4,20 %
Methylpropanediol	2,00 %
Disodium EDTA	1,00 %
Sodium chloride	1,000 %
Citric acid	0,76 %
<i>Cydonia oblonga</i> leaf extract	0,50 %
Phenoxyethanol	0,40 %
Fragrance (parfum)	0,10 %

**II – Exemple de formulation d’une crème adaptée aux peaux atopiques**

5

<b>Nom INCI</b>	<b>Pourcentage</b>
Aqua/water/eau	77,25599 %
<i>Helianthus annuus</i> (sunflower) seed oil	8,015 %
Glycerin	8,00 %
Sucrose stearate	2,00 %
Canola / canola oil / huile de colza	1,99998 %
Hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer	0,88 %
Pentylene glycol	0,55 %
1,2-hexanediol	0,25 %
Caprylyl glycol	0,25 %
<i>Cydonia oblonga</i> leaf extract	0,20 %
Glycyrrhethinic acid	0,1 %
Sodium lauroyl lactylate	0,10 %
Polysorbate 60	0,06 %
Sorbitan isostearate	0,06 %
Tocopherol	0,035 %

<b>Nom INCI</b>	<b>Pourcentage</b>
Ceramide NP	0,01 %
Ethylhexylglycerin	0,009 %
Ceramide AP	0,006 %
Phytosphingosine	0,006 %
Cholesterol	0,005 %
Carbomer	0,004 %
Xanthan gum	0,004 %
Citric acid	0,00002 %
Ceramide EOP	0,00001 %

### **Exemple III – spray anti-démangeaisons**

<b>NOM INCI</b>	<b>Pourcentage</b>
Aqua/water/eau	68,18185 %
Glycerin	15,00 %
Dipropylene glycol	9,00 %
Isostearyl isostearate	2,00 %
Propylheptyl caprylate	1,999 %
Squalane	1,00 %
Sodium cocoyl glutamate	0,8825 %
Glycyrrhetic acid	0,50 %
Pentylene glycol	0,50 %
Niacinamide	0,27055 %
Disodium EDTA	0,20 %
<i>Cydonia oblonga</i> leaf extract	0,20 %
Citric acid	0,17 %
Propanediol	0,125 %
Xanthan gum	0,10 %
Tocopherol	0,036 %
Lecithin	0,0201 %
<i>Helianthus annuus</i> (sunflower) seed oil	0,015 %

## **IV Inhibition de la synthèse de TSLP dans les kératinocytes par l'extrait de cognassier**

### **IV -1 But de l'étude**

5

Le but de l'étude est de mettre en évidence l'effet inhibiteur exercé par l'extrait de cognassier, en l'occurrence un extrait aqueux de feuilles sur la synthèse de TSLP induite par le mélange de trois inducteurs connus de celle-ci: Poly:IC + TNF $\alpha$  + IL-4 (notés « i » à la Figure 1).

10

Les tests ont été réalisés sur des cultures de kératinocytes humains normaux (KHN).

### **IV -2 Matériels et méthodes**

15 Les souches et conditions de culture suivantes ont été sélectionnées pour ce test :

- Type cellulaire : Kératinocytes humains normaux
  - Milieu de culture : milieu de culture complet sans hydrocortisone (noté « KGM » à la Figure 1).
  - Densité d'ensemencement : 20 000 cellules/puits dans des plaques 96 puits avec
- 20 100
- $\mu$
- l de milieu

- Temps de traitement : 24 heures

Les conditions d'induction de la synthèse de TSLP sont les suivantes :

- Déplétion en hydrocortisone
- 25 - Mélange des 3 inducteurs (cf. Tableau 1) :
- Poly:IC à 10  $\mu$ g/ml
  - TNF $\alpha$  à 20 ng/ml
  - IL-4 à 100 ng/ml
- Temps de traitement : 24 heures
- 30 - Témoin positif d'inhibition de TSLP induite : dexaméthasone à 1
- $\mu$
- M (notés « T+ » à la Figure 1).

<b>Inducteurs</b>	<b>Réf.</b>	<b>lots</b>	<b>Fournisseurs</b>	<b>Conc testées en µg/ml</b>	<b>Solutions mères</b>
TNF $\alpha$	300-01A	0906CY25	Peprotech	0,02	10 µg/ml dans eau
IL-4	200-04	1004141 C1411	Peprotech	0,1	100 µg/ml dans eau
Poly :IC	P9582	034M4086V	Sigma	10	10 mg/ml dans eau

Tableau 1 : Inducteurs de la synthèse de TSLP par les kératinocytes utilisés dans l'étude.

- 5 Les doses de l'extrait de cognassier (produit à tester) et de dexaméthasone (contrôle positif de l'inhibition de TSLP) utilisées sont indiquées dans le tableau 2 ci-dessous.

<b>actifs</b>	<b>Réf.</b>	<b>lots</b>	<b>Solution mère</b>	<b>Dose testée</b>
Extrait de cognassier	BX 1131 1768	/	1 % dans DMSO	<b>0025 %</b> <b>0,00125 %</b> <b>0,000625 %</b>
Dexaméthasone 9-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (dexaméthasone)	D8893	SLBN5236V	0,1 % dans l'éthanol	1 µM = 0,00004 %

Tableau 2 : actifs testés dans l'étude pour leur capacité à inhiber la synthèse de TSLP induite par les inducteurs du Tableau 1

10

Un test de cytotoxicité (en utilisant le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium, test MTT) est réalisé en amont afin de déterminer les doses maximales non cytotoxiques et en parallèle de chaque expérience pour vérifier que la dose testée n'est pas cytotoxique. Aucune des doses retenues n'induit une cytotoxicité

15

#### Dosage de TLSP :

La quantification de TLSP dans les surnageants est réalisée grâce à un test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay ; Réf. : DY1398, R&D systems) selon les instructions du fabricant.

5

### **IV-3 Résultats et conclusions**

Les résultats des tests sont présentés à la figure 1. Les résultats sont issus d'une expérience avec 3 puits/condition. Un test de Student a été réalisé.

10

La dexaméthasone à 1 $\mu$ M (témoin positif) induit une diminution significative de l'expression de TSLP induite de -59,1 %.

15

L'extrait de cognassier, en l'occurrence un extrait aqueux de feuilles, a un effet inhibiteur avéré sur la synthèse de TSLP, qui est dose-dépendant : -74,8 %, -65,6 % et -42,9 % aux doses respectives de 0,0025 %, 0,00125 % et 0,000625 %.

20

En conclusion, l'extrait de cognassier exerce une inhibition significative, importante et dose-dépendante sur la synthèse de TSLP induite par les inducteurs Poly :IC, TNF $\alpha$  et IL-4. Aux doses maximales, l'inhibition induite par l'extrait de cognassier est plus importante que celle obtenue avec le contrôle positif (dexaméthasone).

## REFERENCES

- 5 Alysandratos K.D., Angelidou A., Vasiadi M., Zhang B., Kalogeromitros D., Katsarou-Katsari A. and Theoharides T.C. (2010) Increased affected skin gene expression and serum levels of thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **105**(5): 403–404.
- 10 Angelova-Fischer I., Fernandez I.M., Donnadieu M.H., Bulfone-Paus S., Zillikens D., Fischer T.W. and Soumelis V. (2010) Injury to the stratum corneum induces in vivo expression of human thymic stromal lymphopoietin in the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **130**(10): 2505–2507.
- 15 Danso M.O., van Drongelen V., Mulder A., van Esch J., Scott H., van Smeden J., El Ghalbzouri A. and Bouwstra J.A.. (2014) TNF- $\alpha$  and Th2 Cytokines Induce Atopic Dermatitis like Features on Epidermal Differentiation Proteins and Stratum Corneum Lipids in Human Skin Equivalents. *J. Invest. Dermatol.* **134**(7):1941-1950.
- 20 Fontao L., Laffitte E., Briot A., Kaya G., Roux-Lombard P., Fraitag S., Hovnanian A.A., Saurat J.H. (2011) Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J. Invest. Dermatol.* **131**(9): 1947–1950.
- 25 Friend S.L., Hosier S., Nelson A., Foxworthe D., Williams D.E. and Farr A. (1994) A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp. Hematol.* **22**(3): 321–328.
- 30 Lee E.B., Kim K.W., Hong J.Y., Jee H.M., Sohn M.H. and Kim K.E. (2010) Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis.” *Pediatr. Allergy Immunol.* **21**(2 Pt 2): e457–460.
- 35 Lee K.H., Cho K.A., Kim J.Y., Kim J.Y., Baek J.H., Woo S.Y. and Kim J.W. (2011). Filaggrin knockdown and Toll-like receptor 3 (TLR3) stimulation enhanced the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from epidermal layers. *Exp. Dermatol.* **20**(2): 149–51.

- Leyva-Castillo J.M., Hener P., Jiang H., Li M. (2013) TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J. Invest. Dermatol.* **133**(1): 154–163.
- 5 Oh M.H., Oh S.Y., Lu J., Lou H., Myers A.C., Zhu Z. and Zheng T. (2013) TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J. Immunol.* **191**(11): 5371–5382.
- Ross, E. (2011) Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* **21**(6): 880–887.
- 10 Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., Yuan W., Edward G., Homey B., Gilliet M., Ho S., Antonenko S., Lauerma A., Smith K., Gorman D., Zurawski S., Abrams J., Menon S., McClanahan T., de Waal-Malefyt R.D., Bazan F., Kastelein R.A. and Liu Y.J. (2002) Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.* **3**(7): 673–680.
- 15 Takai, T. (2012) TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol. Int.* **61**(1): 3–17.
- 20 Tobin D., Nabarro G., Baart de la Faille H., van Vloten W.A., van der Putte S.C., and Schuurman H.J. (1992) Increased number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol.* **90**(4 Pt 1):613-622.
- 25 Tominaga, M., Ogawa H., and Takamori, K. (2008) Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **158**(4): 842–4.
- Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P., Pellegrino M., Estandian D.M. and Bautista D.M. (2013) The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* **155**(2): 285–295.
- 30 Ying S., O'Connor B., Ratoff J., Meng Q., Mallett K., Cousins D., Robinson D., Zhang G., Zhao J., Lee T.H. and Corrigan C. (2005) Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J. Immunol.* **174**(12): 8183–8190.
- 35 Ziegler S.F., Artis D. (2010) Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat. Immunol.* **11**(4): 289–293.

## REVENDICATIONS

- 1/ Composition cosmétique et/ou dermatologique à usage topique comprenant un extrait de cognassier, avantageusement un extrait de feuilles, encore plus avantageusement un  
5 extrait aqueux de feuilles, représentant préférentiellement de 0,0001 à 10 % en poids de la composition, de manière encore préférée entre 0,01 % à 5 %, voire même de 0,1 % à 2 %.
- 2/ Composition selon la revendication 1, *caractérisée* en ce qu'elle comprend en outre  
10 de l'énoxolone ou un de ses dérivés lipophiles, avantageusement le stéaryl glycyrrhétinate.
- 3/ Composition selon la revendication 2, *caractérisée* en ce que l'énoxolone ou un de ses dérivés lipophiles, avantageusement le stéaryl glycyrrhétinate, représente de 0,0001  
15 à 10 % en poids de la composition, avantageusement entre 0,01 % à 5 %, encore plus avantageusement de 0,1 % à 2 %.
- 4/ Composition selon une quelconque des revendications précédentes, *caractérisée* en ce qu'elle comprend au moins un tensioactif non-ionique sélectionné parmi les esters de  
20 saccharose et/ou les esters de sorbitan.
- 5/ Composition selon la revendication 4, *caractérisée* en ce que le tensioactif non-ionique est le polysorbate 20 ou le polysorbate 80.
- 25 6/ Composition selon la revendication 4, *caractérisée* en ce que le tensioactif non-ionique est un sucrostéarate ayant une valeur HLB (Balance Hydrophile Lipophile) d'au moins 16.
- 7/ Composition selon une quelconque des revendications précédentes, *caractérisée* en ce qu'elle comprend des lipides aptes à restaurer la barrière cutanée, avantageusement  
30 choisis parmi:
- au moins un lipide exogène de la peau, avantageusement une huile végétale;
  - un mélange de constituants naturellement présents dans la peau comprenant des céramides 1, 3, 6, du cholestérol, des acides gras libres et de la  
35 phytosphingosine ; et
  - le squalane.

- 8/ Composition selon une quelconque des revendications précédentes *caractérisée* en ce qu'elle comprend de la niacinamide, ou l'un de ses dérivés.
- 5 9/ Composition selon l'une des revendications précédentes, *caractérisée* en ce qu'elle est apte à être pulvérisée.
- 10/ Composition dermatologique telle que définie dans l'une des revendications 1 à 9 pour utilisation dans le traitement d'affections dermatologiques provoquant des prurits.
- 10 11/ Composition dermatologique telle que définie dans l'une des revendications 1 à 9 pour utilisation dans le traitement de la dermatite atopique.
- 15 12/ Composition dermatologique pour son utilisation selon la revendication 10 ou 11 *caractérisée* en ce que la composition est administrée par voie topique.

1/1

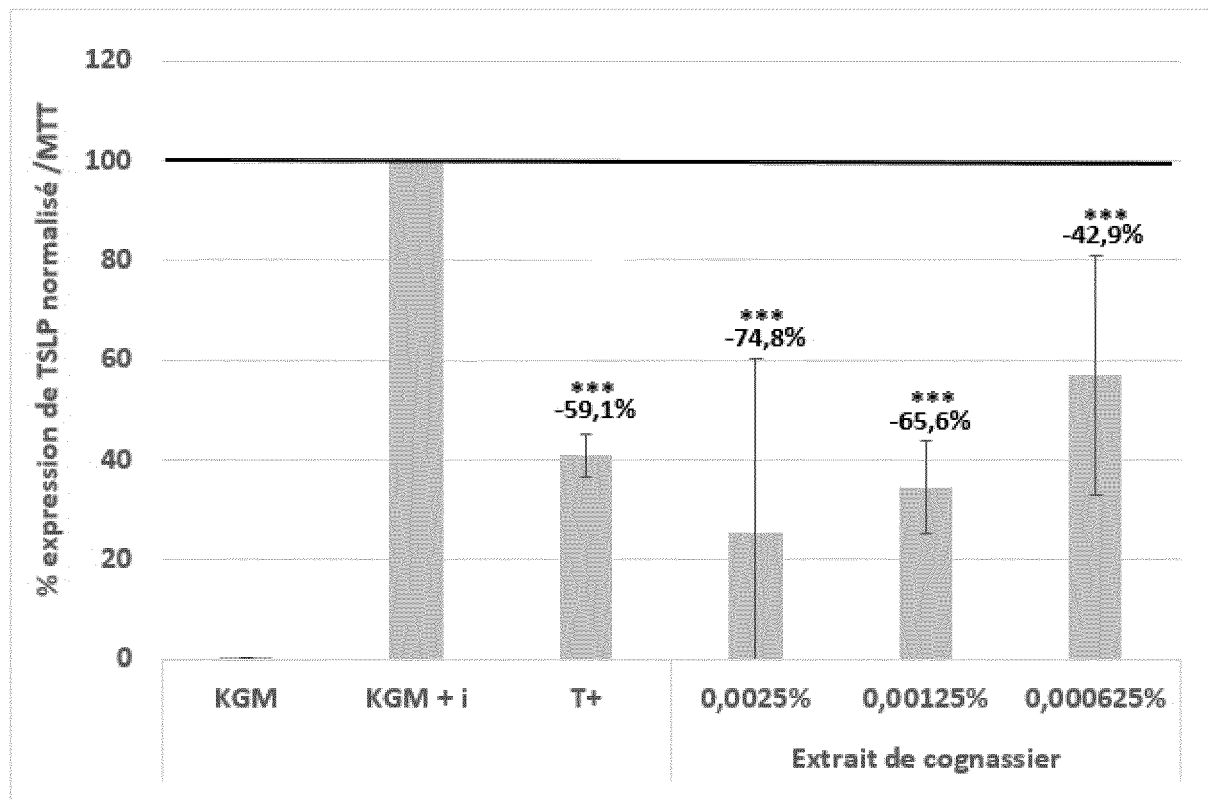


Figure 1




**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement  
nationalétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 838058  
FR 1753471

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	OSMAN ALAA G M ET AL: "Use of hematological parameters to assess the efficiency of quince (Cydonia oblonga Miller) leaf extract in alleviation of the effect of ultraviolet - A radiation on African catfish Clarias gariepinus (Burchell, 1822)", JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B BIOLOGY, vol. 99, no. 1, avril 2010 (2010-04), pages 1-8, XP026963487, ISSN: 1011-1344	1	
Y	* Résumé; page 2, colonne 2; tableaux *	1-12	
X	COSTA R M ET AL: "Evaluation of free radical-scavenging and antihemolytic activities of quince (Cydonia oblonga) leaf: A comparative study with green tea (Camellia sinensis)", FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 47, no. 4, 1 avril 2009 (2009-04-01), pages 860-865, XP025995224, ISSN: 0278-6915, DOI: 10.1016/J.FCT.2009.01.019 [extrait le 2009-01-21]	1,9	
Y	* Résumé; page 861, colonne 1 * * page 864, colonne 1, alinéa 3; tableaux *	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	WO 2010/150954 A1 (BIO FD & C CO LTD [KR]; JUNG DAI HYUN [KR]; MOH SANG HYUN [KR]; LEE JE) 29 décembre 2010 (2010-12-29) * revendications *	1-12	
		----- -/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 décembre 2017		Langer, Astrid	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		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.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 838058  
FR 1753471

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 03/004043 A1 (MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE]; PASPALEEVA-KUEHN VALENTINA [DE]; BEUT) 16 janvier 2003 (2003-01-16) * page 17, ligne 15; revendications * * page 20, ligne 16 - ligne 23 * * page 24, ligne 10 * -----	1-12	
Y	Record: "3634345 Anti-Irritation Cream Product Description",  1 janvier 2015 (2015-01-01), pages 1-4, XP055435935, Extrait de l'Internet: URL:www.gnpd.com [extrait le 2017-12-18] * le document en entier * -----	1-12	
X	Record: "3551939 Soothing & Nourishing Eye Cream Product Description",  1 janvier 2015 (2015-01-01), XP055435940, Extrait de l'Internet: URL:www.gnpd.com [extrait le 2017-12-18] * le document en entier * -----	1,7,9	
Y		1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 décembre 2017		Langer, Astrid	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1753471 FA 838058**

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 18-12-2017

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
WO 2012099899 A2	26-07-2012	AUCUN	
MX 2012002190 A	26-08-2013		
WO 2010150954 A1	29-12-2010	KR 20100137295 A WO 2010150954 A1	30-12-2010 29-12-2010
WO 03004043 A1	16-01-2003	AT 294589 T AT 411034 T AT 503467 A5 AU 2002325856 B2 BG 108461 A BR 0210479 A CN 1522150 A DE 10132003 A1 DE 50203013 D1 DK 1401466 T3 EA 200400137 A1 EP 1401466 A1 EP 1566179 A2 ES 2217983 A1 ES 2242055 T3 ES 2315756 T3 HU 0400375 A2 IL 159193 A KR 20040012913 A MX PA04000002 A PL 364491 A1 PT 1401466 E UA 74891 C2 US 2004151793 A1 US 2010247689 A1 WO 03004043 A1	15-05-2005 15-10-2008 15-10-2007 06-01-2005 31-01-2005 10-08-2004 18-08-2004 30-01-2003 09-06-2005 25-07-2005 24-06-2004 31-03-2004 24-08-2005 01-11-2004 01-11-2005 01-04-2009 28-09-2004 30-11-2010 11-02-2004 06-06-2005 13-12-2004 30-06-2005 15-03-2004 05-08-2004 30-09-2010 16-01-2003