

2  
0  
2  
1



Journées  
dermatologiques  
de Paris

30 NOVEMBRE  
04 DÉCEMBRE

PALAIS DES CONGRÈS  
PORTE MAILLOT - PARIS

**COMITÉ D'ORGANISATION**

P.-E. STOEBNER, S. ORO, E. DELAPORTE

**COMITÉ DE FMC**

PRÉSIDENTE : F. CORGIBET

**COMITÉ DE SÉLECTION**

PRÉSIDENT : P. JOLY

**PRÉSIDENT DE LA SFD**

N. DUPIN

ORGANISÉES PAR



[www.lesjdp.fr](http://www.lesjdp.fr)



# La méclozine, une nouvelle molécule anti-inflammatoire pour traiter l'acné : de *l'in vitro* à l'essai clinique pilote preuve-de-concept

Communication n° CO062

**Philippe Alain GRANGE, Guillaume OLLAGNIER, Carole NICCO, Laurianne BEAUVAIS-REMIGEREAU, Philippe MORAND, Anne-Geneviève MARCELIN, Vincent CALVEZ et Nicolas DUPIN**

**Philippe Alain GRANGE, Anne-Geneviève MARCELIN, Vincent CALVEZ et  
Nicolas DUPIN sont co-fondateurs de la société SkinDermic**

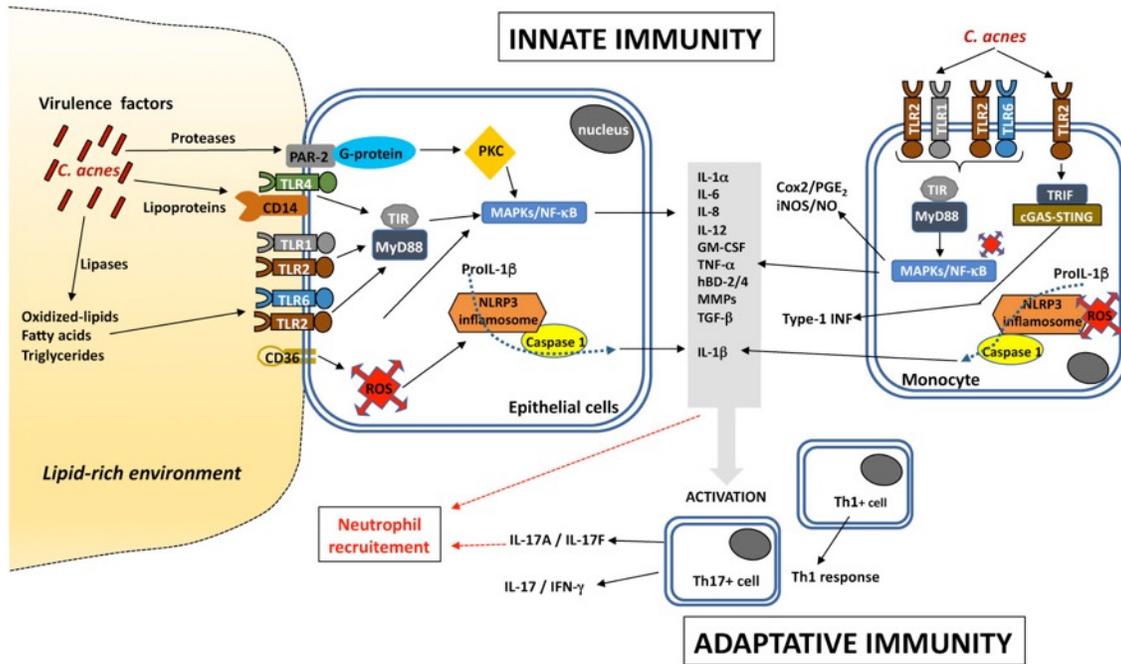


**SKINDERMIC**

# *C. acnes* induit une forte réaction inflammatoire

Immunités innée et adaptative sont impliquées dans l'acné

*C. acnes* déclenche la production de molécules pro-inflammatoires



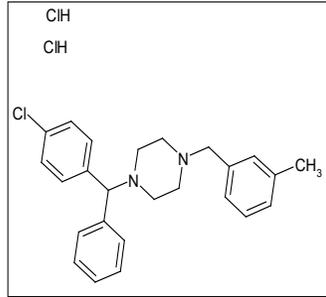
• Principales molécules pro-inflammatoires produites

- À partir de kératinocytes : CXCL8/IL-8
- À partir de monocytes : IL-1α/β

Activation chronique de l'immunité innée

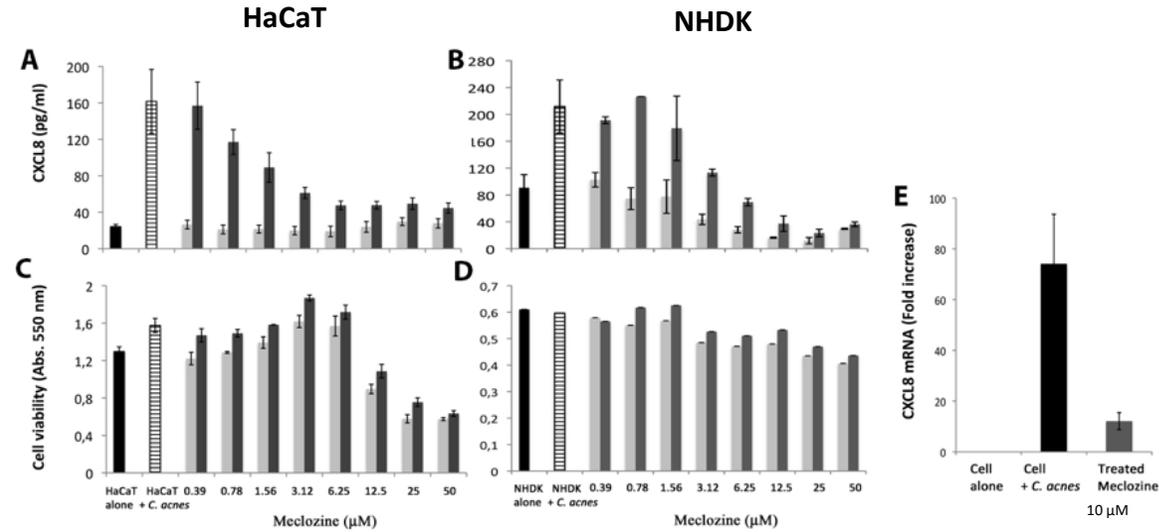
Dégradation de la matrice dermique → Cicatrices d'acné

# La méclozine inhibe la production de CXCL8/IL-8 et d'IL-1 $\beta$ *in vitro*

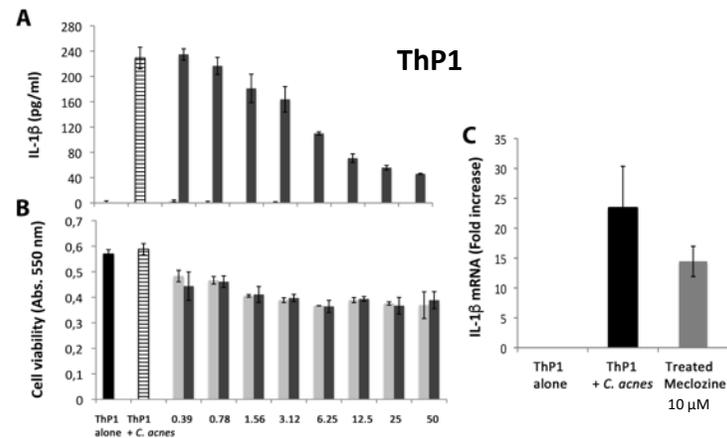


**Meclozine  
dihydrochloride**

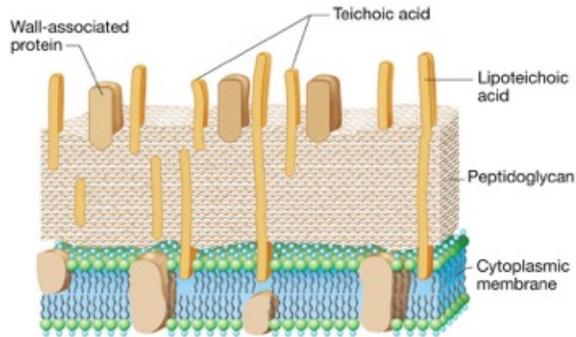
**Kératinocyte**



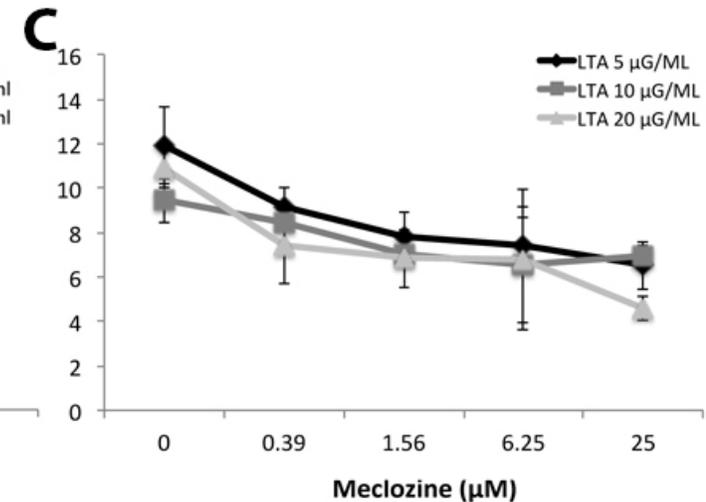
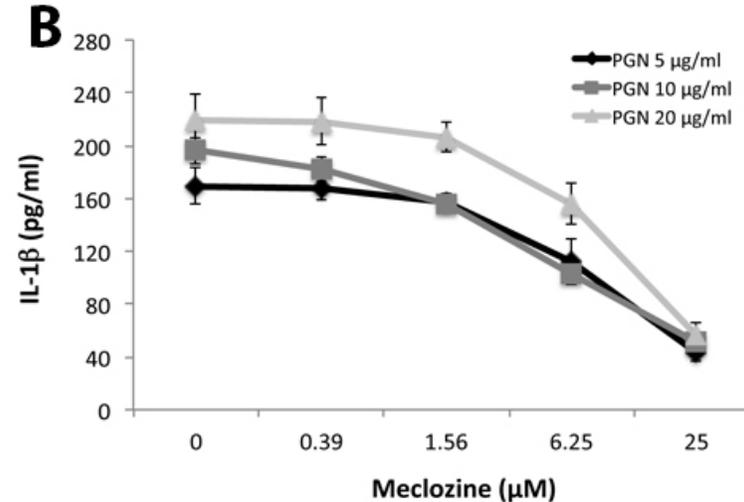
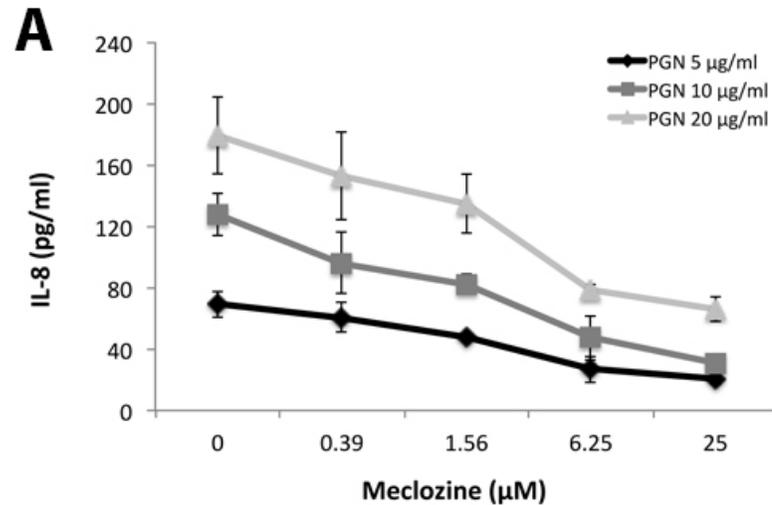
**Monocyte**



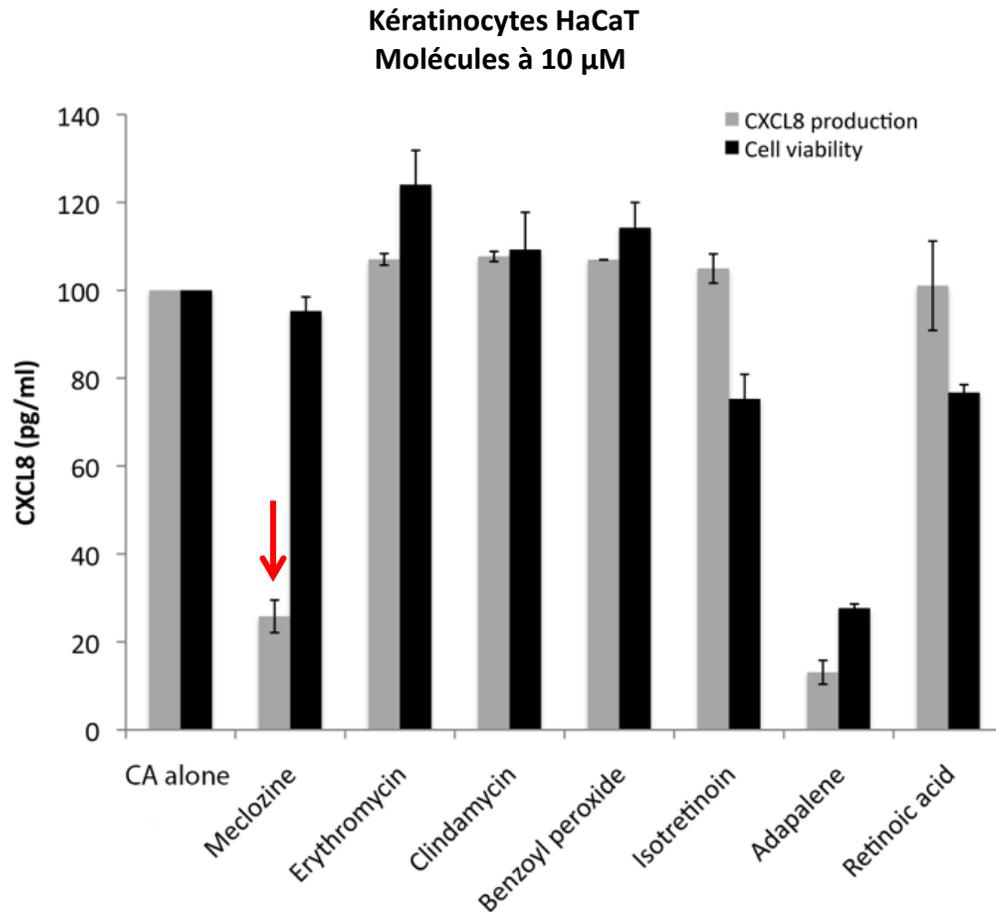
# La méclozine inhibe la production de CXCL8/IL-8 et d'IL-1 $\beta$ après stimulation par le PGN et le LTA *in vitro*



PGN : peptidoglycan } Principaux constituants de la paroi cellulaire  
LTA : lipoteichoic acid } de bactéries à Gram positif

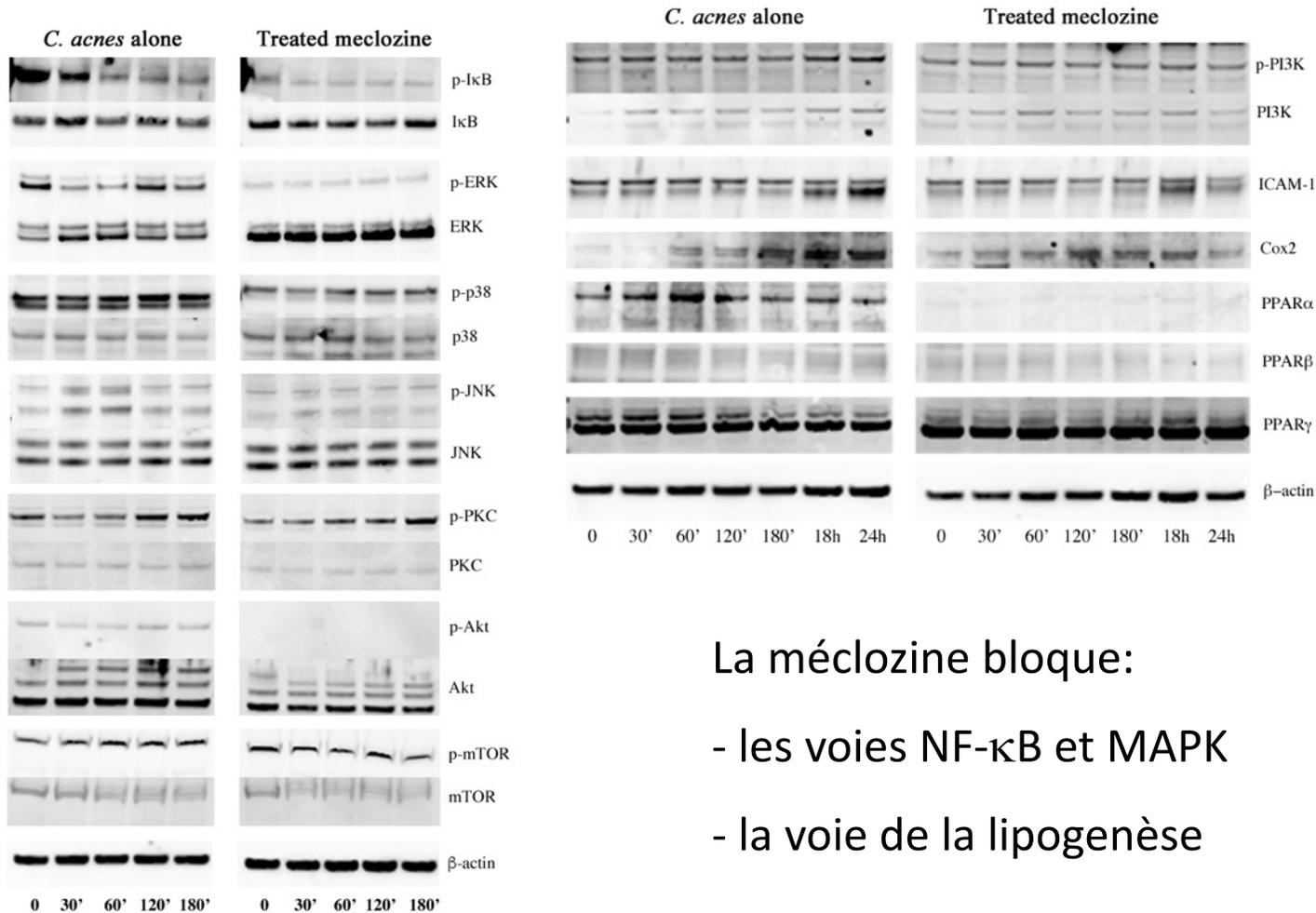


# Activité anti-inflammatoire : comparaison de la méclozine avec les molécules couramment utilisées dans le traitement de l'acné



- Beaucoup plus active que les molécules couramment utilisées dans les traitements de l'acné
- Aucune toxicité cellulaire

# Mécanismes d'action de la méclozine



La méclozine bloque:

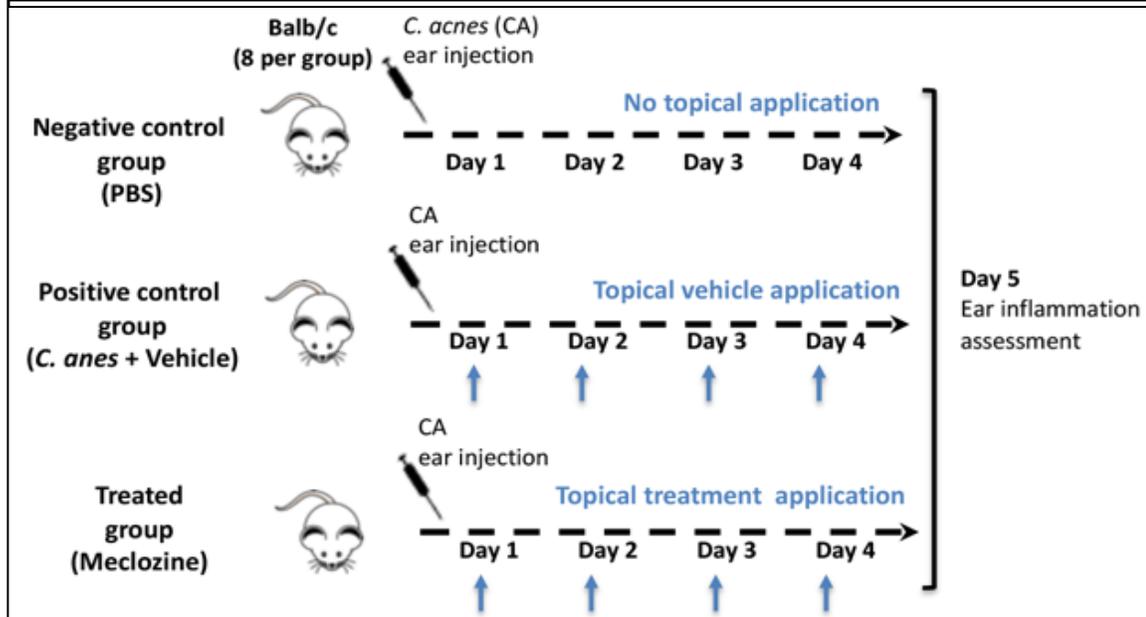
- les voies NF- $\kappa$ B et MAPK
- la voie de la lipogenèse

Signalling pathway	<i>P. acnes</i> alone	Meclozine
NF- $\kappa$ B	↗	↘
MAPK ERK	↗	↘
MAPK p38	↗	↘
MAPK JNK	↗	↘
PKC	↗	↘
Akt	↗	↘↘
PI3K	↗	→
mTORC	↗	→
PPAR $\alpha$	↗	↘
PPAR $\beta$	↗	↘
PPAR $\gamma$	→	↘
Cox2	↗	↘↘
ICAM-1	↗	↘

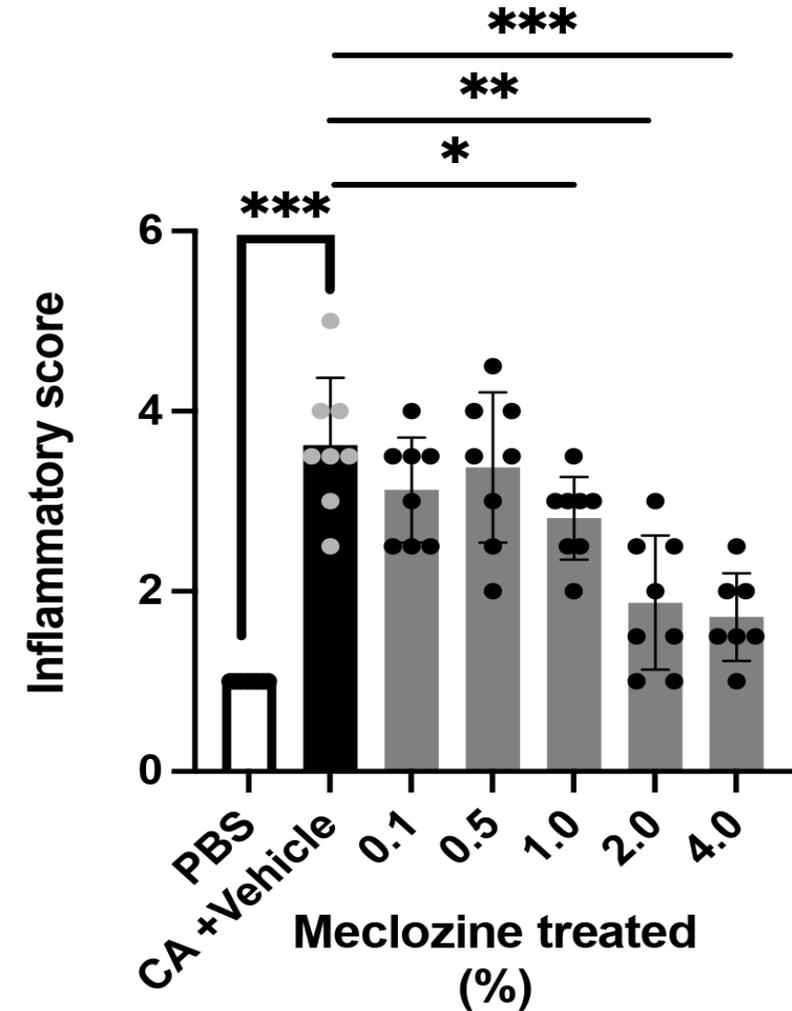
Legend	
↗	Activation
↘	Inhibition
→	Steady

# La méclozine est active *in vivo* (1/2)

- 8 souris par groupe, 56 souris
- 7 groupes : - non traité (Placebo)
- C. acnes stimulé – placebo traité
- C. acnes stimulé – traité avec la méclozine (5 gpes de 8 souris méclo entre 0,1 et 4%)

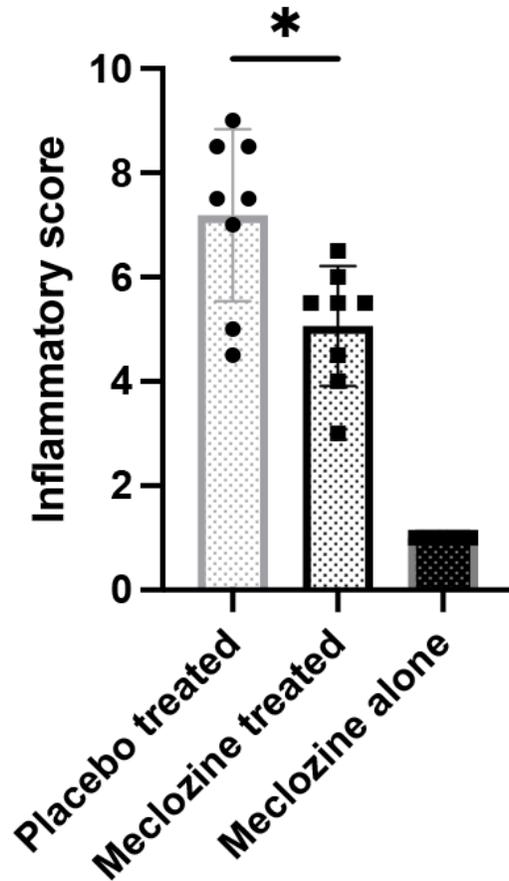


Préparation crème mélozine  
Base: vaseline / HS153070

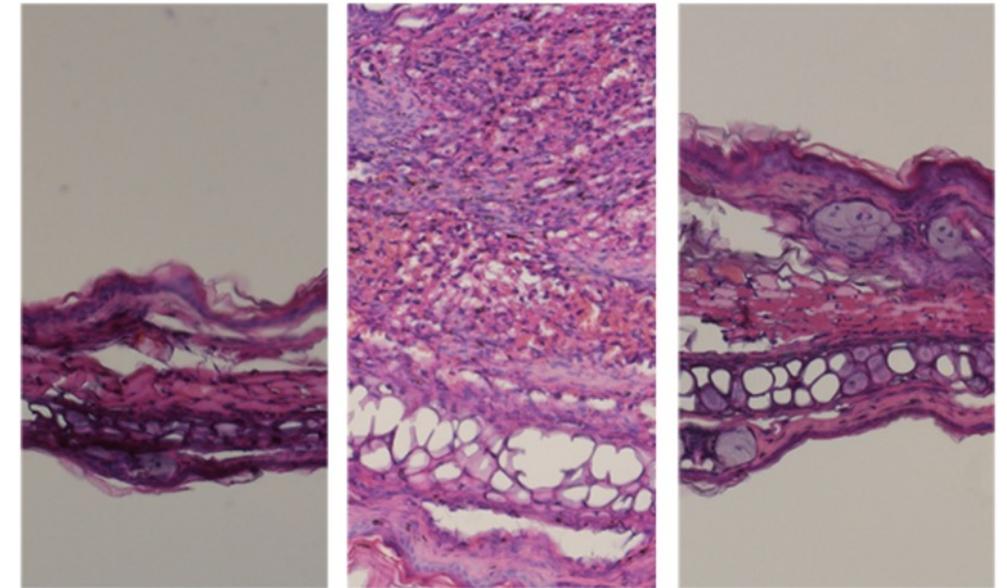
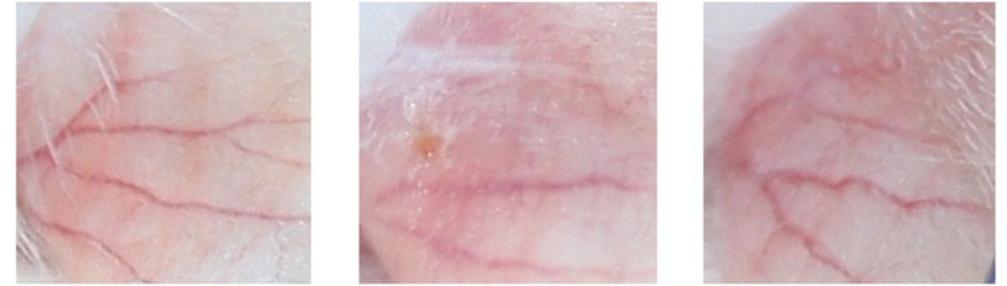


**Activité dose dépendante de la méclozine**

# La méclozine est active *in vivo* (2/2)



Prototype  
Gel de méclozine 1%  
(Amatsi)



PBS

*C. acnes* + vehicle

Traité 1% méclozine

**Le traitement par la méclozine diminue l'inflammation induite par *C. acnes***

# Évaluation clinique chez l'homme de l'efficacité et de l'innocuité de la méclozine après 12 semaines de traitement

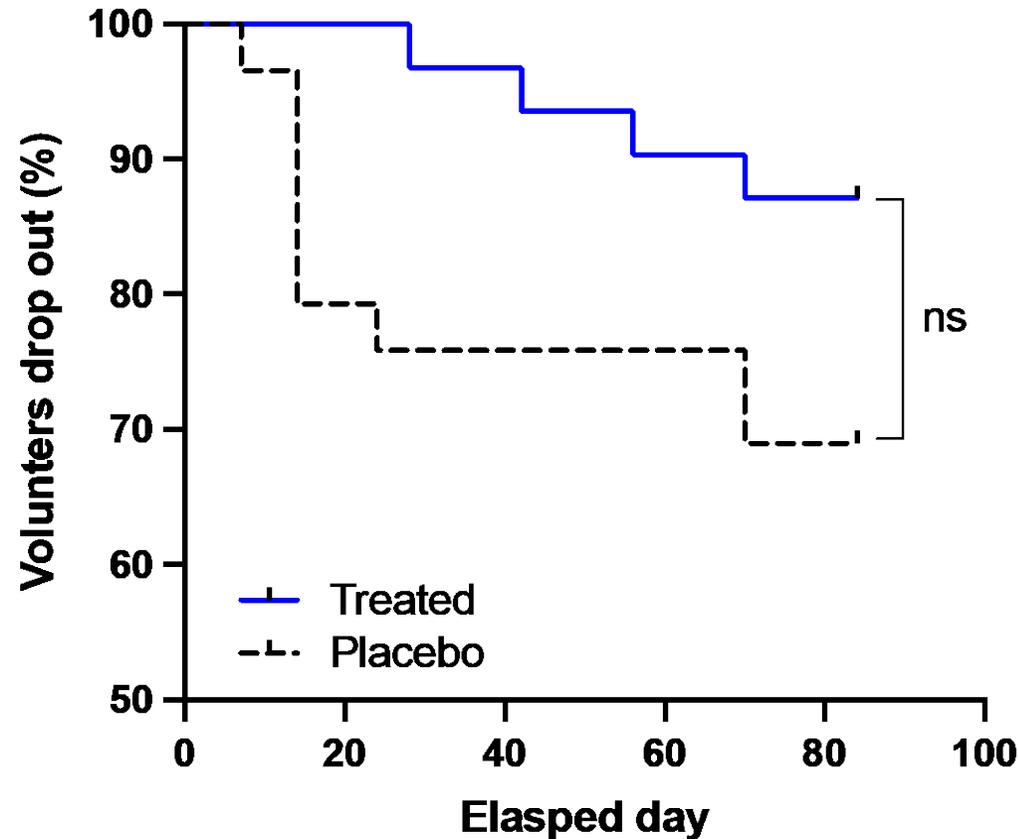
- Etude prospective contrôlée en double aveugle sur 12 semaines
  - Méclozine 2%
  - Placebo

	Groupe A (traité)	Groupe B (placebo)
Nombre de patients inclus	30	30
Age (D.S.)	26,52 (5,44)	27,86 (6,33)
Sexe	F (16), H (14)	F (24), H (6)

Cette étude a été réalisée conformément aux procédures opérationnelles normalisées d'Ellead.

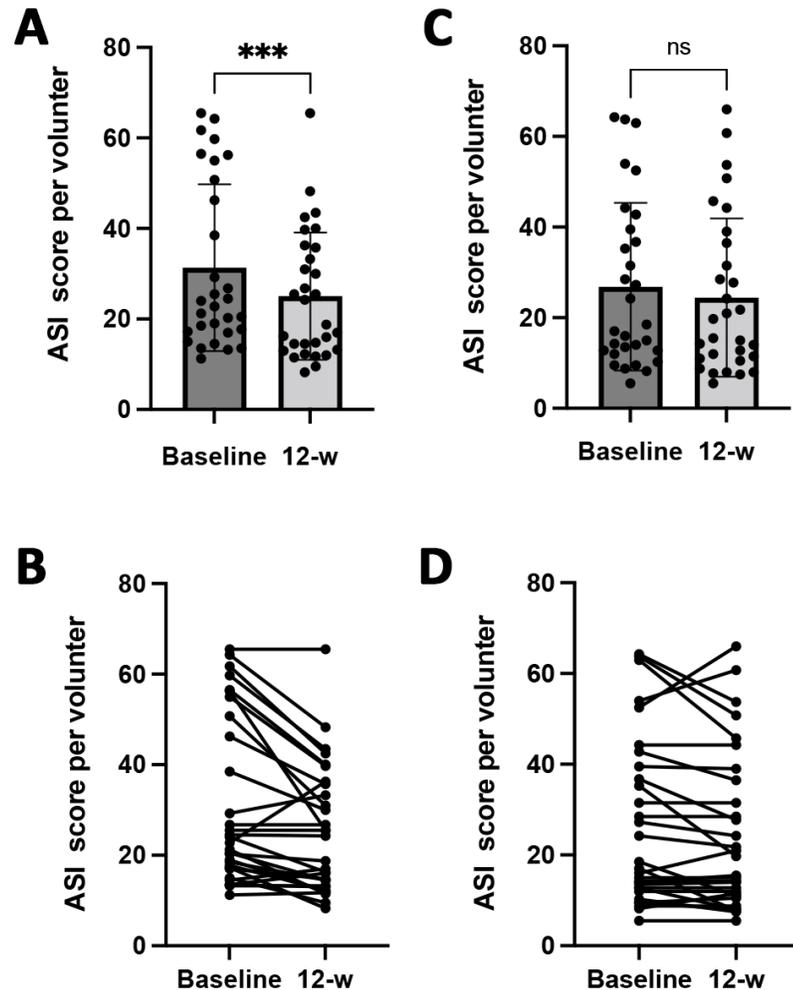
Pour assurer la conformité au protocole de l'étude, l'unité d'assurance de la qualité a effectué une vérification des résultats de l'étude et du rapport final.

# Évaluation clinique chez l'homme de l'efficacité et de l'innocuité de la méclozine après 12 semaines de traitement (ITT)



**Arrêts de traitements plus précoces et plus nombreux dans le bras placebo**

# Évaluation de l'indice de gravité de l'acné (ASI) de Michaelson (ITT)

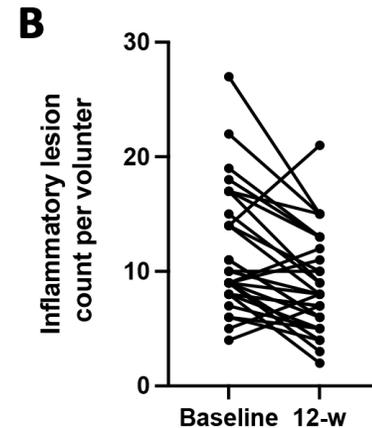
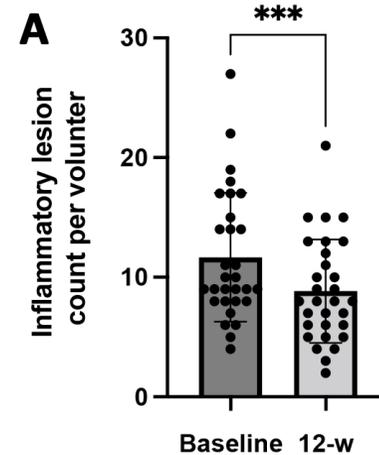


- Bras traitement par méclozine:
  - Réduction significative de l'ASI
  - 20,09 %, ( $p=0,0004$ ; Wilcoxon signed-rank test)
  - 73 % des patients ont une amélioration de l'ASI
- Bras placebo:
  - Réduction non significative de l'ASI
  - 43 % des patients ont une amélioration de l'ASI
- Pourcentage de patients avec une amélioration de l'ASI est significativement plus important dans le bras méclozine (73 %) que dans le bras placebo (43 %):  $p=0.03$ ; Fisher exact test
- Self assessment: « I feel my acne is reduced by using the test product »
  - OUI: bras méclo 58% vs placebo 29%

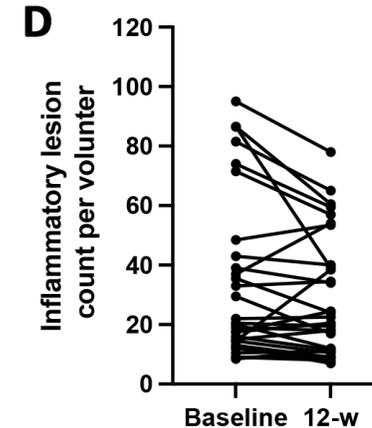
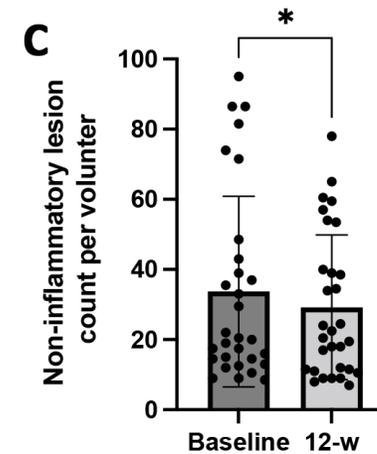
# La méclozine est active sur les lésions inflammatoires et rétentionnelles (ITT)

Meclozine: diminution de 24,3%  
des lésions inflammatoires  
( $p = 0.0008$ , Wilcoxon signed-rank test)

Lésion inflammatoires



Lésion non-inflammatoires



Meclozine: diminution de 13,4%  
des lésions non-inflammatoires  
( $p = 0.0379$ , Wilcoxon signed-rank test)

## Réponse clinique mesurée par VISIA-CR



J0 Inclusion  
ASI: 50,7

Diminution : 39%



Semaine 12  
ASI: 31



J0 inclusion  
ASI: 21.2

Diminution : 46%



Semaine 12  
ASI: 11.5

**Après 12 semaines d'application, la méclozine diminue significativement l'indice de gravité de l'acné (ASI)**

# CONCLUSIONS

- La méclozine topique présente une activité anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo* contre *C. acnes*
- La méclozine inhibe les voies NF- $\kappa$ B et MAPK ainsi que la lipogénèse
- La méclozine topique apparait comme un nouvel anti-acnéique topique dans un essai randomisé vs placebo
- La méclozine présente principalement un effet anti-inflammatoire mais également une activité sur la part rétentionnelle de l'acné
- La tolérance de la méclozine topique apparait excellente: aucun des patients traités dans les deux essais (ouvert et randomisé) n'a présenté d'effet secondaire