

# TLR et perspectives thérapeutiques

## *TLR and therapeutic perspectives*

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant cet article.

Agnès GOUGEROT, Anne-Marie MATTA, Luc LEFEUVRE  
Laboratoires Dermatologiques d'Uriage - Courbevoie  
a.gougerot@uriage.tm.fr

→ *Les Nouvelles Dermatologiques* et les Laboratoires Dermatologiques d'Uriage, permettent, à plusieurs reprises en 2010, aux lecteurs de faire le point sur l'immunité innée. Les sujets seront traités par des personnalités de référence.

*Suggested by Laboratoires Dermatologiques d'Uriage, several times in 2010 readers will be able to update their knowledge on innate immunity through articles published in Les Nouvelles Dermatologiques. The articles will be written by well-known authorities in the subjects treated.*

L'immunité innée est un vaste champ d'exploration pour de nombreuses dermatoses inflammatoires. En effet, lorsque celles-ci sont sous-tendues par la présence d'un micro-organisme, ceux-ci mettent en jeu des mécanismes de défense tels que l'activation des *toll-like* récepteurs (TLR), la synthèse des peptides antimicrobiens, la production de cytokines et de chémokines. Il est donc naturel de s'intéresser aux liens existant entre bactéries, virus, levures, dermatoses et ces divers mécanismes.

C'est ainsi que les connaissances sur la physiologie de l'acné, de la dermatite atopique, de la dermite séborrhéique, du psoriasis et bien d'autres encore s'enrichissent d'études offrant la possibilité de les aborder avec de nouvelles stratégies de prévention et de traitement [1-4]. Dans ce domaine, les Laboratoires Dermatologiques d'Uriage ont mis au point un complexe breveté d'actifs destiné à moduler l'activité des TLR2, ces récepteurs agissant au cœur du système de défense inné cutané.

Associant un extrait végétal naturel et un lipide de synthèse biotechnologique, le complexe TLR2-Regul a démontré son action ciblée sur les récepteurs TLR2 au cours d'études *ex vivo* [5]. Ce principe actif a été introduit dans différents produits pour agir sur la production excessive de cytokines rencontrée au cours de certaines dermatoses. Les produits contenant ce complexe d'actifs ont fait l'objet d'études cliniques démontrant parfaitement son efficacité et sa bonne tolérance.

### Le complexe TLR2-Regul et les peaux irritées

Un soin topique de type émulsion E/H contenant le complexe TLR2-Regul destiné aux peaux irritées a été évalué

Innate immunity is a vast field to be explored for numerous inflammatory dermatoses. In effect, when dermatoses are subtended by the presence of a microorganism, these bring into play defense mechanisms, such as the activation of toll-like receptors (TLRs), the synthesis of antimicrobial peptides, the production of cytokines and chemokines.

Therefore, it is natural to take an interest in the links which exist between bacteria, viruses, yeast fungi, dermatoses and these various mechanisms.

The knowledge of the physiology of acne, atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, psoriasis and many other conditions is enriched by studies that offer the possibility of approaching these conditions with new preventive and treatment strategies [1-4].

In this field, the Laboratoires Dermatologiques d'Uriage have developed a patented complex of active ingredients destined to modulate the activity of TLR2s, these receptors that act on the core of the cutaneous innate defense system. By combining a natural vegetable extract with a biotechnological synthetic lipid, the TLR2-Regul complex has demonstrated its targeted action on TLR2 receptors during *ex vivo* studies [5]. This active ingredient was introduced into different products to act on the excessive production of cytokines encountered in certain dermatoses. The products containing this active ingredient complex were the subject of clinical trials that perfectly demonstrate its efficacy and good tolerance.

### The TLR2-Regul complex and irritated skin

A water/oil emulsion topical care product containing the TLR2-Regul complex indicated in irritated

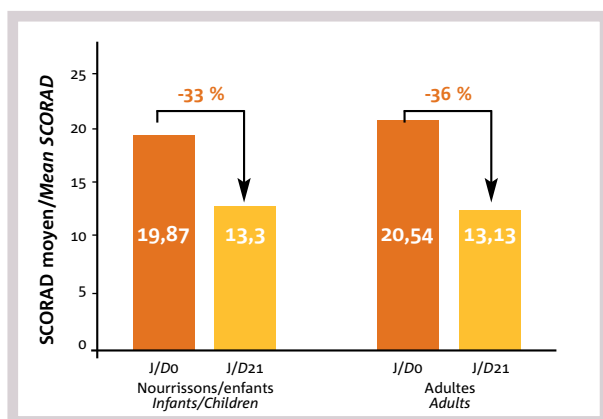
lors d'une étude réalisée chez des sujets atopiques. Conduite auprès de 47 patients (24 adultes et 23 nourrissons et enfants), cette étude a été menée chez des sujets porteurs d'une dermatite atopique modérée ( $15 < \text{SCORAD} < 30$ ), en poussée, mais non traitée. La crème contenant le complexe TLR2-Regul a été appliquée sur les lésions 2 fois par jour durant 3 semaines.

À la fin de l'étude, il a été noté une diminution hautement significative du SCORAD pour 87 % des patients (Fig. 1).

Globalement, l'état clinique a été jugé amélioré dans 71 % des cas avec une « disparition totale des signes » ou une « amélioration » chez 67 % des adultes et 73 % des enfants.

Par ailleurs, l'application de cette crème permet une amélioration significative de la qualité de vie des enfants comme des adultes selon les scores élastiques (Fig. 2).

La tolérance cutanée est qualifiée de bonne à excellente dans 91 % des cas.



**Fig. 1 :** Diminution hautement significative ( $p < 0,001$ ) de l'index SCORAD en comparaison avec les valeurs initiales après 3 semaines / *Highly significant reduction ( $p < 0,001$ ) of the SCORAD index in comparison with initial values after 3 weeks*

### Le complexe TLR2-Regul et la dermatite séborrhéique

Des études cliniques auprès d'adultes et d'enfants ont été conduites avec un soin topique contenant le complexe TLR2-Regul et destiné aux peaux sujettes aux rougeurs et aux squames.

#### ÉTUDE SOUS CONTRÔLE DERMATOLOGIQUE

Une étude a été menée chez 28 adultes atteints d'une dermatite séborrhéique légère à modérée du visage, en poussée, non traitée.

Après 4 semaines d'application de l'émulsion à base de TLR2-Regul, il est noté une diminution significative de l'intensité de l'érythème, des sensations de brûlure, du prurit et de la sévérité de la desquamation (Fig. 3).

Globalement, l'état clinique s'est trouvé amélioré avec une « disparition totale des signes » ou une « amélioration importante » dans 89 % des cas. La qualité de vie est améliorée également de façon significative. La

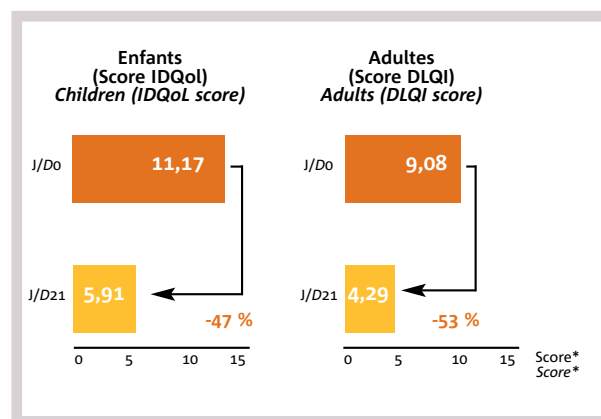
skin was evaluated in a study on atopic subjects. This study was conducted in 47 patients (24 adults and 23 infants and children) among subjects with moderate atopic dermatitis ( $15 < \text{SCORAD} < 30$ ), during flare-up, but untreated. The cream containing the TLR2-Regul complex was applied to the lesions twice a day for 3 weeks.

At the end of the study, a highly significant reduction in the SCORAD was observed in 87% of patients (Fig. 1).

Overall, the clinical status improved in 71% of cases with "entire clearance of the symptoms" or "improvement" in 67% of adults and 73% of children.

In addition, the application of this cream significantly improved the quality of life in children as in adults (Fig. 2).

Cutaneous tolerance was described as good to excellent in 91% of cases.



**Fig. 2 :** Impact sur la qualité de vie

\*Scores de 0 à 30 : plus le score est élevé, plus la qualité de vie est altérée / *Impact on the quality of life*

\*Scores from 0 to 30: + the score is high, + the quality of life is diminished

### The TLR2-Regul complex and seborrheic dermatitis

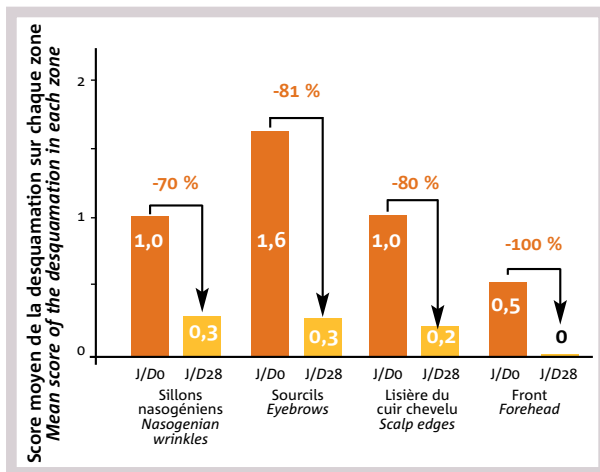
Clinical trials have been conducted in adults and children with a topical care product containing the TLR2-Regul complex and intended for skin types that are subject to redness and scaly skin.

#### DERMATOLOGICAL MONITORED STUDY

A study was conducted in 28 adults with mild to moderate facial seborrheic dermatitis, during flare-up, and untreated.

After 4 weeks of applying the TLR2-Regul-based emulsion, a significant reduction in erythema intensity, burning sensations, pruritus and the severity of desquamation was observed (Fig. 3).

Overall, the clinical status was found to be improved with an "entire clearance of the symptoms" or "significant improvement" in 89% of cases. The quality of life also improved significantly. Cutaneous tolerance was



**Fig. 3 :** Évaluation de la desquamation par le dermatologue  
*Dermatologist's evaluation of the desquamation*

tolérance cutanée s'est révélée bonne à excellente dans 100 % des cas. Les principales qualités cosmétiques ont été une texture agréable, un étalement facile et une pénétration rapide.

#### ÉTUDE SOUS CONTRÔLE PÉDIATRIQUE

Réalisée durant 4 semaines auprès de 33 bébés âgés de 2 mois à 35 mois, cette étude a inclus des enfants porteurs de croûtes de lait du cuir chevelu.

L'émulsion à base de TLR2-Regul a été appliquée tous les soirs et rincée le lendemain matin.

L'évaluation clinique a montré une diminution hautement significative de la surface et de l'intensité des croûtes (Fig. 4).

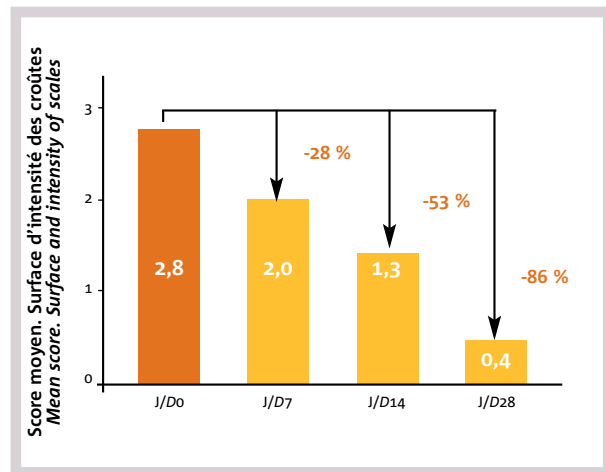
Une disparition totale des croûtes est notée chez 70 % des enfants. La tolérance est excellente dans 100 % des cas et 91 % des parents ont jugé globalement l'efficacité de l'émulsion importante à excellente.

#### Le complexe TLR2-Regul et les peaux sujettes aux imperfections

Une étude clinique en double aveugle évaluant un produit contenant le complexe TLR2-Regul et destiné aux peaux sujettes aux imperfections *versus* comparateur a été menée auprès de 34 patients adultes (âge moyen : 18 ans) porteurs d'une acné inflammatoire d'intensité modérée. Les produits ont été appliqués matin et soir sur le visage durant 3 mois.

Les résultats montrent une régression significative des lésions inflammatoires avec le produit testé après 2 mois de soin (Fig. 5).

Le nombre total de lésions diminue également de manière significative. Tous les patients ont vu leur grade de sévérité régresser d'un niveau (échelle IGA de sévérité). La tolérance s'est révélée excellente dans 100 % des cas. Les principales qualités cosmétiques sont une texture agréable, une pénétration facile.



**Fig. 4 :** Évaluation clinique de l'efficacité. Échelle de 0 (aucune croûte) à 4 (larges croûtes)  
*Clinical evaluation of efficacy. Scale of 0 (no scales) to 4 (large patches)*

shown to range from good to excellent in 100% of cases. The main cosmetic qualities consisted of a pleasant texture, easy spreading and rapid penetration.

#### PAEDIATRIC MONITORED STUDY

This study was carried out over 4 weeks in 33 babies aged from 2 months to 35 months and included children with cradle cap on the scalp.

The TLR2-Regul-based emulsion was applied every evening and rinsed next morning.

The clinical evaluation showed a highly significant reduction in the surface and intensity of the scales (Fig. 4).

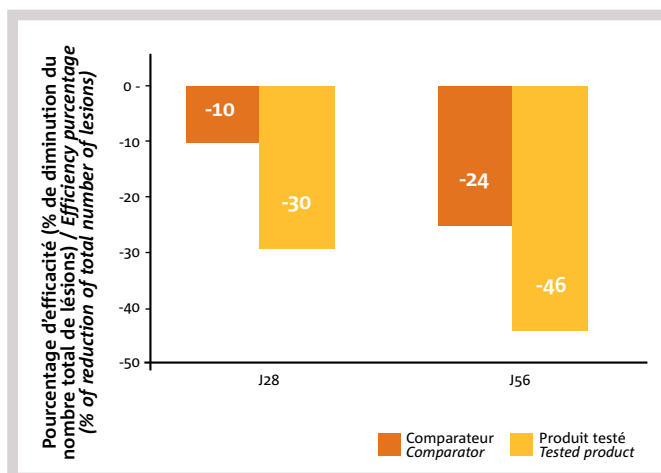
Entire disappearance of the scales is observed in 70% of the children. Tolerance is excellent in 100% of the cases and 91% of parents considered the emulsion effective, on the whole, to range from significant to excellent.

#### The TLR2-Regul complex and skin types subject to imperfections

A double-blind clinical trial to evaluate a product containing the TLR2-Regul complex and intended for skin types subject to imperfections *versus* a comparator was conducted in 34 adult patients (mean age: 18 years) with inflammatory acne of moderate intensity. The products were applied to the face in the morning and evening for 3 months.

After 2 months of care, the tested product's results show a significant decrease in the inflammatory lesions (Fig. 5).

The total number of lesions was also reduced significantly. The degree of severity of all patients was decreased by one level (IGA severity scale). Tolerance is shown to be excellent in 100% of cases. The main cosmetic qualities were a pleasant texture and an easy penetration.



**Fig. 5 :**  
Efficacité des produits

**Fig. 5 :**  
Efficacy of products

### Conclusion

Ainsi, le complexe TLR2-Regul a pu démontrer, tant au cours d'études fondamentales *ex vivo* qu'au cours d'études cliniques sur les différents produits le contenant, sa bonne tolérance et son efficacité sur les dermatoses inflammatoires sous-tendues par la présence d'un micro-organisme. ■

### Conclusion

Therefore, all *ex vivo* studies as well as in clinical trials on different products containing the TLR2-Regul complex, the complex was capable of demonstrating its good tolerance and efficacy in inflammatory dermatoses subtended by the presence of a micro-organism. ■

### RÉFÉRENCES

1. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005 ; 211 : 193-8.
2. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 202-8.
3. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, Farro P, Iovene MR, Tufano MA, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res* 2006 ; 297 : 280-8.
4. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005 ; 152 : 1098-107.
5. Gougerot A, Matta AM, Lefeuvre L. Dermatoses inflammatoires et *toll-like* récepteurs (TLR). *Nouv Dermatol* 2009 ; 28 : 213-9.

