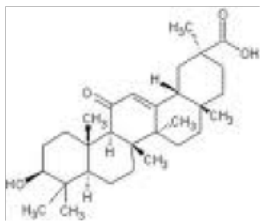


- **Nom INCI** : GLYCYRRHETINIC ACID
- Molécule pure à plus de 98%, extraite des racines de la Réglisse (*Glycyrrhiza glabra L.*)



Un des actifs majeurs de la réglisse est la glycyrrhizine qui s'hydrolyse en deux acides glucuroniques et l'aglycone correspondant, l'acide glycyrrhétinique. L'acide glycyrrhétinique est formé par un squelette oleanane portant une fonction carboxylique en C30, et une cétone  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée en C11. Cette molécule n'est pas naturellement présente dans le corps. Seul l'isomère 18  $\beta$  de l'acide glycyrrhétinique, aussi désigné sous le nom d'énoxolone, est actif et connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. Par voie topique, l'acide  $\beta$ -glycyrrhétinique est principalement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations inflammatoires modérées non surinfectées telles que l'eczéma atopique, l'érythème solaire, la dermatite séborrhéique, le prurit vulvaire ou encore les piqûres d'insectes.

L'histoire de la réglisse remonte à plusieurs siècles. On l'évoquait déjà dans les traités chinois d'herboristerie traditionnelle et dans les papyrus égyptiens. En médecine traditionnelle chinoise, la racine de réglisse, appelée "Gan Cao", est communément employée en tant que tonifiant énergétique pour traiter les maux causés par la déficience en «Qi» ou énergie. Son arôme améliore le goût de toutes les préparations. De plus, la réglisse ralentit et prolonge les effets des potions toniques fortes. Elle est souvent prescrite, en médecine chinoise, pour ses vertus fortifiantes et énergétiques. En effet, elle est capable d'annihiler l'effet de certains poisons (champignons vénéneux, belladone...). Elle est également connue pour ses propriétés apaisantes.

Théophraste, disciple d'Aristote et « père » de la botanique écrit dans son « *Historia plantarum* » que la « racine scythe » (réglisse) a la capacité d'apaiser la soif de celui qui la garde dans sa bouche. On peut noter, par exemple, que les armées d'Alexandre Le Grand auraient surmonté les périodes de manque d'eau lors de leurs longues campagnes grâce à cette plante.

## ► MECANISMES D'ACTION / PREUVES D'EFFICACITE

L'acide glycyrrhétinique possède des propriétés anti-inflammatoires. Il intervient dans l'oxydation du cortisol (hydrocortisone) en cortisone, dans la synthèse et la libération d'histamine et dans l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire induite par un antigène.

La peau a la capacité d'oxyder le cortisol (glucocorticoïde inhibiteur des étapes de la réponse inflammatoire) en cortisone qui est sa forme inactive. Les enzymes qui catalysent cette réaction sont: la 11  $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 $\beta$ HSD), la  $\Delta$ 5- $\beta$ réductase et la 3  $\alpha$  hydroxystéroïde déshydrogénase (3  $\alpha$  HSD).

### • L'Enoxolone empêche la conversion cortisol-cortisone

L'acide 18  $\beta$  glycyrrhétinique possède des propriétés corticoïde-mimétiques en **empêchant la conversion cortisol-cortisone**. En effet, cet acide inhibe la 11  $\beta$  HSD, la 3  $\alpha$ HSD ainsi que la  $\Delta$ 5- $\beta$ réductase [1]. L'inhibition de la  $\Delta$ 5- $\beta$ réductase va entraîner un ralentissement de l'élimination des stéroïdes et une prolongation de leur demi-vie plasmatique [1]. L'augmentation du ratio cortisol/cortisone va stopper la synthèse et la libération de cytokines impliquées dans le processus de réaction inflammatoire, et en particulier dans la vasodilatation ou la contraction des muscles lisses non vasculaires.

### • L'Enoxolone bloque la synthèse de l'histamine

L'acide glycyrrhétinique intervient également dans la synthèse et la libération de l'histamine. Face à l'agression exercée par le rayonnement ultra-violet sur les cellules de la peau, le système immunitaire prend le relais pour la contrer. Les mastocytes et les polynucléaires basophiles sont alertés et déclenchent la libération d'histamine. Ce médiateur chimique diffuse jusqu'à atteindre les vaisseaux sanguins. Puissant vasodilatateur, l'histamine est responsable de la couleur rouge de la peau et de la sensation de chaleur. L'**acide 18  $\beta$  glycyrrhétinique bloque la synthèse de l'histamine** par inhibition de l'histidine décarboxylase [2,3] et sa libération par inhibition de l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire [2, 3].

### • L'Enoxolone apaise la peau

Ces différents éléments expliquent les propriétés anti-inflammatoires de l'acide glycyrrhétinique. In vivo, son efficacité a été démontrée sur des patients atteints de dermatite atopique. En effet, l'application d'un gel de réglisse à 2% pendant deux semaines induit **une réduction significative de l'érythème, de l'œdème et des démangeaisons**. De plus, la crème PO12 composée d'acide glycyrrhétinique à 2%, est proposée en tant que **protecteur cutané** et indiquée en automédication pour le **traitement local des irritations modérées** de la peau [4]. Enfin, l'acide glycyrrhétinique a montré son efficacité (en association avec l'acide hyaluronique, un extrait de vitis vinifera et la telmestéine) dans la prévention et la limitation des réactions cutanées induites par la radiothérapie avec une **diminution des sensations de brûlure, des érythèmes et des dermatites** [5, 6].

L'exposition aux UV induit des réactions chimiques et biologiques. Le coup de soleil, appelé également érythème UV-induit ou salaire, est caractérisé par une boursouffure douloureuse et parfois une brûlure au second degré. La brûlure solaire provoque la libération dans les tissus des médiateurs de l'inflammation. Le premier stade de l'inflammation se manifeste par une rougeur plus ou moins douloureuse qui disparaît à la pression, ce qui démontre qu'elle est liée à la dilatation des vaisseaux sanguins superficiels de la peau. Ces éléments montrent l'intérêt de l'acide glycyrrhétinique en tant qu'agent anti-inflammatoire. Il est utile dans le traitement des érythèmes UV-induits, des sensations de brûlures et de chaleur. De plus, le rapport final sur l'évaluation de la sécurité de l'acide glycyrrhétinique montre que son utilisation dans des compositions cosmétiques ne présente aucun danger à une concentration de 2% [7].

## ► L'AVIS DE NOTRE EXPERT

Actif naturel majeur et particulièrement intéressant, de structure « mimétique » des corticoïdes, il possède un profil et un niveau d'activité bien établi. Les inflammations cutanées ne répondent pas ou mal, aux anti-inflammatoires utilisés pour d'autres domaines (agissant essentiellement sur la voie de la lipooxygénase). L'acide glycyrrhétinique, par un mécanisme spécifique, possède une activité apparentée et de niveau comparable à l'hydrocortisone (en application topique), corticoïde de première génération, bien cernée dans son innocuité par voie cutanée (pas de répercussion systémique) et dont l'activité bien que modeste par rapport aux glucocorticoïdes modernes est significative et utile partout où l'on craint la non maîtrise des applications répétées et les risques liés.

A 2%, on peut considérer que l'activité du 18 $\beta$  G est comparable à 1% d'hydrocortisone, d'autant que la formule utilise des pro-pénétrants et se montrera efficace sur des irritations, rougeurs, démangeaisons liées à des inflammations cutanées (Eczéma léger, piqûres d'insectes, érythème solaire, feu du rasoir, petite sensibilité allergique...). On gagnera à l'associer à l'hydrocortisone 1% qu'il peut synergiser, ou à d'autres apaisants de mécanisme différent et à activité (symptomatique globale plus faible) comme le bisabolol, l'allantoïne ou les extraits d'avoine. Il n'y a pas d'élément pour penser que des concentrations supérieures puissent donner de meilleurs résultats. Bien que le profil de sécurité soit satisfaisant, la concentration à 2% peut par prudence être limitée dans son usage dans le temps (aigu, quelques jours à quelques semaines).

A 0.7%, dose recommandée réglementairement en cosmétique, l'activité est très limitée et souvent à peine démontrable sur des inflammations aiguës. Les pro-pénétrants et une formulation adaptée (en particulier en association) peuvent lui donner un intérêt sur des effets de limitation de la sensibilité cutanée (soleil avec vitamine E, peau réactive avec des bons conditionneurs cutanés, etc...). A cette concentration, la marge de sécurité sur un usage long terme paraît plus satisfaisante aux experts toxicologues.

## ► DOSE EFFICACE

L'ensemble des publications et études scientifiques, les usages habituels de cet actif et l'avis de notre expert ont conclu à utiliser l'Actif pur Enoxolone à la dose de 280 mg (pour le visage) et 930 mg (pour le corps) par flacon.

## ► REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Actifs et additifs en cosmétologie. Martini MC et Seiller M. 3ème édition. p 633-634. 2006
- [2] Effects of glycyrrhizin and glycyrrhetinic acid on dexamethasone-induced changes in histamine synthesis of mouse mastocytoma P-815 cells and in histamine release from rat peritoneal mast cells. Imanishi N *et al.*, *Biochem Pharmacol.* 38(15):2521-6. 1989.
- [3] Inhibition of histamine synthesis by glycyrrhetinic acid in mast cells cocultured with Swiss 3T3 fibroblasts. Lee YM *et al.*, *Int Arch Allergy Immunol.* 110(3):272-7. 1996.
- [4] VIDAL p.1640
- [5] A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. Leonardi MC *et al.*, *Eur J Dermatol.* 18(3):317-21. 2008
- [6] A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. Primavera G *et al.*, *Cutan Ocul Toxicol.* 25(3):165-71. 2006.
- [7] Final Report on the Safety Assessment of Glycyrrhetinic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Dipotassium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate, and Potassium Glycyrrhizate. F.A. Andersen. *International Journal of Toxicology.* 26(2): 79-112. 2007