

Acide rétinoïque et vieillissement cutané

Avec les progrès de la médecine, le problème du vieillissement est plus que jamais à l'ordre du jour. Chaque année l'espérance de vie à la naissance grignote quelques mois, les centenaires se multiplient et, même en restant dans les limites actuellement fixées à l'espèce humaine, celle-ci tend à s'en rapprocher, et ce dans tous les pays du monde, avec encore, il est vrai, des écarts considérables. Est-il possible de ralentir le cours de la sénescence spontanée et de vivre une vieillesse meilleure ? Ce n'est pas ici le lieu d'envisager l'ensemble des perspectives qui s'ouvrent à la recherche dans ce domaine. Nous voudrions nous focaliser sur une approche qui paraît prometteuse, et qui met en jeu l'acide rétinoïque.

Deux caractères du vieillissement sont accessibles à l'expérimentation. Le premier est l'aspect extérieur, marqué par l'apparition progressive de rides, de taches pigmentées, d'un amincissement de la peau ; ces phénomènes spontanés sont aggravés par l'exposition prolongée au soleil, et nous verrons que les tentatives de distinction entre le vieillissement intrinsèque et celui qui est accéléré sont parfois sources de confusion. Le deuxième aspect est cellulaire ; il consiste surtout en modifications de la structure de la peau ; mais il comporte aussi une baisse des possibilités prolifératives des cellules non cancérisées ; sa conséquence la plus connue est la capacité limitée des fibroblastes en culture à se multiplier. On sait que cette capacité est voisine de 50 doublements pour les fibroblastes humains, et que ce nombre est abaissé si l'on part de fibroblastes de sujets âgés.

L'acide rétinoïque dérive de la vita-

mine A, qui est le rétinol tout-*trans*, par acidification de sa fonction alcool primaire. Cette « trétinoïne » a de multiples fonctions que *médecine/sciences* a rappelées [1], jouant à la fois un rôle morphogène, et d'agent de contrôle de la prolifération cellulaire. Il agit par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires [2], membres d'une superfamille de récepteurs d'hormones stéroïdes et de facteurs de croissance, capables de moduler la transcription des gènes. La régulation de l'acide rétinoïque (AR) circulant est très stricte et tout excès d'AR au cours de l'embryogenèse est tératogène (*m/s* n°10, vol. 7, p. 1086). C'est dire avec quelle prudence on doit manipuler l'AR lors d'essais thérapeutiques. Cependant, un certain nombre de tentatives ont été faites chez des sujets humains pour savoir si l'AR pourrait être efficace sur certains aspects de la sénescence, et le problème principal est de s'assurer du sérieux de ces travaux.

Les essais ont d'abord porté sur le photovieillissement ; la première tentative, à notre connaissance, est due à Kligman *et al.* (Philadelphie, PA, USA) [3]. L'amélioration apportée par des crèmes contenant de la trétinoïne à 0,05 % (Retin A) a été confirmée par plusieurs publications, notamment par une autre équipe américaine travaillant sur 320 sujets [4]. Il a fallu cependant attendre 1993 (les premiers essais datent de 1986) pour que l'équipe de Kligman [5] reprenne les expériences sur des zones non exposées au soleil : au lieu du visage et des avant-bras seuls, ils ont choisi la face interne de la cuisse chez six femmes de 68 à 79 ans, en appliquant une crème contenant 0,025 % de trétinoïne d'un côté, et

l'excipient seul de l'autre côté, pendant neuf mois. Les résultats ont été apparemment probants. La peau était moins ridée, et surtout montrait une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, et une taille plus uniforme des kératinocytes et, dans le derme, une amélioration de la vascularisation, ainsi qu'une élévation des dépôts de glycosaminoglycanes. Il y a donc eu une certaine réversion de l'involution cutanée due à la sénescence, qui aux auteurs apparaît même égale ou supérieure à celle qu'on observe après traitement dans les photolésions.

Le deuxième aspect de la recherche concerne la peau maintenue en culture d'organes. Une équipe de Ann Arbor et de Allen Park (MI, USA) [6] vient de publier une étude portant sur des biopsies de peau provenant de la hanche (zone protégée du soleil) et de l'avant-bras (zone exposée), prélevées sur des adultes sains. Ces fragments ont été cultivés pendant douze jours dans des conditions rendues optimales pour la croissance des kératinocytes (milieu pauvre en Ca^{2+}) ou pour des fibroblastes (milieu riche en Ca^{2+}). Une concentration de 3 μM d'AR a été utilisée, comparable à celle des essais cutanés. Les résultats sur les cultures d'organes confirment ceux du traitement topique : expansion de la portion viable de l'épiderme, activation des cellules du derme. De plus, la présence d'AR augmentait la survie des kératinocytes et des fibroblastes. Les réponses des tissus exposés ou protégés du soleil étaient identiques. En revanche, des essais effectués avec de la peau de nouveau-né (prépuce) n'ont montré d'effets de l'AR qu'en milieu pauvre en Ca^{2+} . Il apparaît

■■■ BRÈVES ■■■

donc clairement que l'AR est capable de «rajeunir» la peau et les tissus cutanés sénescents, et pas seulement ceux endommagés par le soleil ou les UV. Est-ce le remède miracle? Deux questions restent posées [7]. La première est biologique : par quel mécanisme agit l'AR ? Il semble capable de moduler le comportement des cellules cutanées de façon liée à l'âge (moins d'effet sur les cellules de nouveau-né) plus qu'à la question de savoir si la peau a subi des lésions du type photochimique. Cette capacité est spécifique car elle ne s'étend pas à d'autres facteurs de croissance ou à la vitamine A. La deuxième question est de loin la plus importante. L'AR peut-il être employé en pratique pour combattre la sénescence, du moins cutanée ? Le travail de Olsen *et al.* [4] ne mentionne, chez les sujets ayant placé la crème contenant de l'AR sur toute la face, qu'un petit nombre de réactions d'irritation. Cependant, le pouvoir attribué à l'AR dans les processus de prolifération est tel que les crèmes contenant 0,05 % d'AR ne sont vendues que sur ordonnance, réservées à des dermatoses comme acné ou kératoses, et que leur notice explicative est assortie de précautions très restrictives. Il existe donc une crainte de l'utilisation de ce produit dont l'avenir dira si elle est justifiée.

J.C.D.

1. Plet A, Raynaud F, Evain-Brion D. Mécanisme d'action de l'acide rétinolique. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 618-23.
2. Lavan C, Jansen J, Weis K, Lamond A, Dejean A. Leucémie aiguë promyélocytaire et acide rétinolique : le paradoxe. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 817-24.
3. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, *et al.* Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 15 : 836-9.
4. Olsen EA, Katz HI, Levine N, *et al.* Tretinoin emollient cream: a new therapy for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 215-24.
5. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 25-33.
6. Varani J, Perone P, Griffith GEM, Inman DR, Fligiel EG, Voorhees JJ. All-trans retinoic acid (RA) stimulates events in organ-cultured human skin that underlie repair. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1747-56.
7. Gilchrist BA. Turning back the clock: retinoic acid modifies intrinsic aging changes. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1711-2.

m/s n° 1, vol. 11, janvier 95

■■■ L'albinisme avec présence de tyrosinase (OCA2). L'albinisme oculo-cutané (OCA) est un trouble de la pigmentation qui se présente sous deux types. Le type 1 est une affection autosomique récessive due au déficit en fumarylacétate hydrolase, également responsable de la mutation albinos de la souris (*m/s* n° 10, vol. 8, p. 1111 et n° 4, vol. 10, p. 482), [1]. Ce type est dit tyrosinase-négatif. La forme OCA2, tyrosinase-positif, est également autosomique récessive. Elle s'accompagne d'une hypopigmentation de niveau variable, de nystagmus et de baisse de l'acuité visuelle. Elle est plus fréquente chez les sujets originaires d'Afrique, qui, en revanche, n'ont que très rarement le type 1. Elle atteint les Américains d'origine africaine en proportion de 1 p. 10 000 contre 1 p. 36 000 pour les Blancs. En Afrique, elle peut aller jusqu'à 1 p. 1 100 chez les Ibos du Nigeria. Une fréquence exceptionnelle de 1 p. 85 a été trouvée dans un isolat du Maryland appelé Brandywine [2]. On connaît une mutation de la souris, le gène *pink-eyed dilution* ou *p* [3, 4], responsable d'hypopigmentation des yeux et du pelage ; elle entraîne des malformations des mélanosomes. Le gène *p* est situé sur le chromosome 7 de la souris ; il a été cloné en 1992 et 1993 [3, 4]. Il code pour une protéine de type membranaire de 834 acides aminés ; le gène humain, très semblable à celui de la souris, siège sur le chromosome 15 en 15q11-q13. La pathologie du locus *p* et de son homologue humain *P* a été l'objet d'études récentes. Chez la souris, on a décrit au moins treize allèles, marqués par des différences de pigmentation. Chez l'homme, on a été orienté par la localisation du gène, qui est aussi celle du syndrome de Prader-Willi ; de fait on a constaté une hypopigmentation chez des sujets atteints de Prader-Willi par délétion uniparentale. Deux groupes se sont attachés à l'étude des mutations humaines : l'un [2] comporte plusieurs centres des États-Unis et des chercheurs de

Marseille et de Bruxelles ; l'autre [5] réunit quatre laboratoires américains. Durham-Pierre *et al.* [2] se sont focalisés sur l'isolat de Brandywine. Ils ont trouvé, comme anomalie prédominante, une délétion de 2,7 kb, enlevant la totalité de l'exon 7, aboutissant à un décalage et à une protéine tronquée. Cette même délétion a été retrouvée, mais à l'état hétérozygote, chez plusieurs Américains d'origine africaine, et est donc vraisemblablement originaires d'Afrique. Cette équipe n'a pas identifié les autres mutations présentes chez ces sujets. L'autre équipe (Lee *et al.*, [5]) a analysé toute une batterie de mutants. Sur 7 individus examinés, 2 seulement portaient la délétion de l'exon 7 à l'état hétérozygote ; 2 autres délétions ont été observées ainsi que 8 mutations faux-sens différentes ; parmi celles-ci, 2 ont été également trouvées chez des Blancs. Aucune des mutations ne paraissait prédominante. La nature récessive de la maladie, qu'il s'agisse de délétions ou de faux-sens, ramène à la situation classique d'une affection par perte de fonction. On peut faire remarquer cependant que certaines substitutions faux-sens donnent lieu à des manifestations cliniques sévères, indiquant qu'une protéine anormale pourrait endommager la membrane plus qu'une simple absence. Le rôle de la protéine *P* reste mal compris, et sera peut-être mieux analysé par un examen plus approfondi des diverses mutations.

- [1. Bouchard B. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 425-30.]
- [2. Durham-Pierre D, *et al.* *Nature Genet* 1994 ; 7 : 176-9.]
- [3. Gardner JM, *et al.* *Science* 1992 ; 257 : 1121-4.]
- [4. Rinchik EM, *et al.* *Nature* 1993 ; 361 : 72-6.]
- [5. Lee ST, *et al.* *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 2047-51.]