

Mécanisme d'action de l'acide rétinoïque

L'acide rétinoïque, dérivé actif de la vitamine A, joue un rôle important de contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Il pourrait être aussi un morphogène intervenant durant l'embryogenèse. Du fait de ces effets, différents dérivés de l'acide rétinoïque sont utilisés ou testés dans des affections dermatologiques tels l'acné, le psoriasis et les ichtyoses. Son mode d'action implique son transport vers le noyau par une protéine cytoplasmique, puis sa liaison à un récepteur nucléaire de la famille des récepteurs des stéroïdes ; il agirait alors sur la transcription de certains gènes cibles. Au niveau métabolique, il semble exister des relations entre les systèmes dépendant de l'acide rétinoïque et ceux dépendant de l'AMP cyclique.

Ariane Plet
Françoise Raynaud
Danièle Evain-Brion

L'acide rétinoïque (AR) est l'acide *all-trans* de la vitamine A et son dérivé physiologique *in vivo* (figure 1, p. 619). Les systèmes enzymatiques responsables de sa formation restent mal connus. Il est apporté par voie alimentaire soit par une oxydation du rétinaldéhyde formé à partir du β -carotène au niveau de l'intestin grêle, soit par absorption directe et passage dans la circulation sanguine, où il est lié à l'albumine. L'acide rétinoïque est rapidement métabolisé, de façon variable d'un tissu à l'autre, principalement en dérivés plus polaires. Son métabolite final est essentiellement le rétinoyl β -glucuronide formé dans le foie et excrété dans la bile. Hormis les effets de la vitamine A sur la vision et la spermatogenèse, il présente *in vivo* et *in vitro* les effets pléiotropes de celle-ci, notamment plus actif dans la régulation de la croissance et la différenciation cellulaire. Bien qu'existant à une concentration circulante dix fois moindre que celle de la vitamine A, l'acide rétinoïque pourrait en être la forme active.

L'acide rétinoïque est un agent freinant et prévenant l'expression tumorale chez l'homme, inhibant dans la plupart des cas la croissance cellu-

laire *in vitro*, maintenant l'état différencié des cultures cellulaires, notamment épithéliales, induisant la différenciation de nombreuses cellules tumorales. Au cours de l'embryogenèse, un excès ou un déficit en rétinoïdes peut inhiber spécifiquement les structures dérivées du mésenchyme. Alors que le rétinol est distribué de façon homogène, l'existence d'un gradient de concentration (20 mM dans la partie antérieure à 50 mM dans la partie postérieure du bourgeon du membre) d'acide rétinoïque impliqué dans le positionnement des ailes de poulet a montré que l'acide rétinoïque est un des premiers facteurs morphogènes connus[1]. Inversement, un excès d'acide rétinoïque montre son effet tératogène.

Effets biologiques de l'acide rétinoïque

Les effets biologiques de l'acide rétinoïque sont multiples, réversibles ou non, variables suivant les types cellulaires étudiés, ou même selon la concentration d'acide rétinoïque utilisée compliquant d'autant la compréhension de son mécanisme d'action. L'acide rétinoïque semble impliqué dans la régulation de plusieurs systèmes enzymatiques. Il

ADRESSE

A. Plet : *Chargée de recherche à l'Inserm.*
F. Raynaud : *Chargée de recherche à l'Inserm, attachée des hôpitaux de Paris.*
D. Evain-Brion : *Directeur de recherche à l'Inserm, attachée des hôpitaux de Paris.* Laboratoire de physiopathologie du développement. CNRS-École normale supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France.

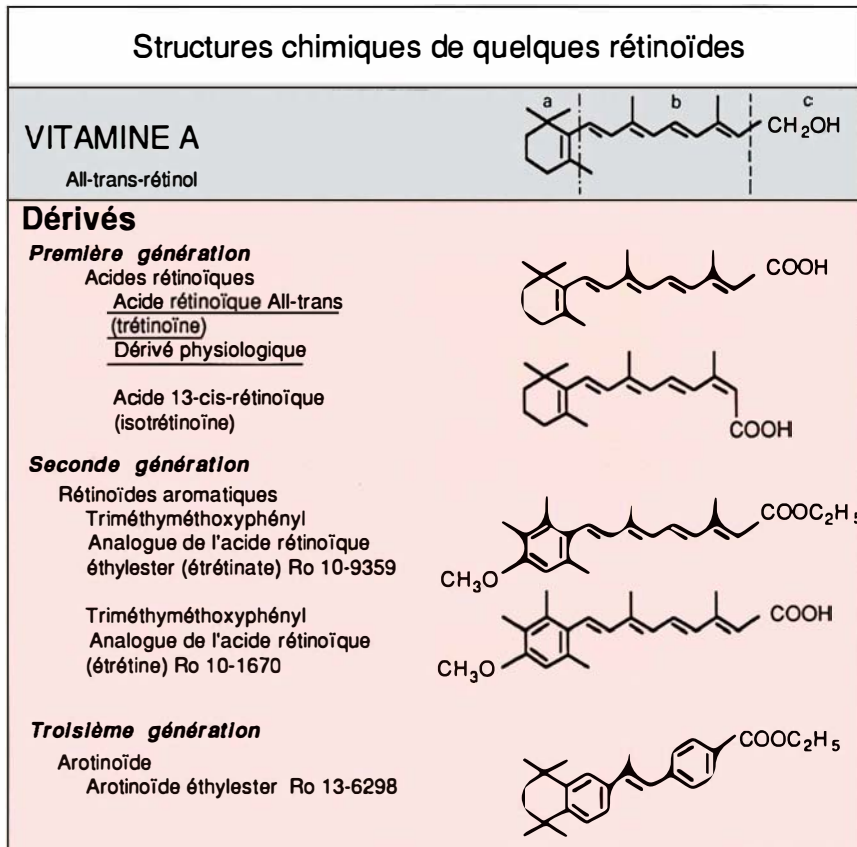


Figure 1. **Structure de la vitamine A et de ses dérivés.** Rétinol = vitamine A. Les deux lignes verticales pointillées définissent les trois parties de la molécule (voir texte p. 622). AR cis = acide 13-cis-rétinoïque (c'est un dérivé non physiologique de la première génération).

inhibe l'ornithine décarboxylase entraînant une diminution des polyamines toujours en relation avec l'inhibition de croissance [2], sans pouvoir déterminer exactement si cette dernière est la cause ou la conséquence de l'inhibition enzymatique. L'acide rétinoïque modifie les transglutaminases, augmentant très rapidement en 30 minutes, la synthèse de la forme cytosolique [3]. Ces enzymes interviennent dans la liaison des protéines de structure et des membranes. L'acide rétinoïque contrôle la synthèse et la distribution de protéines de structure (collagène, fibronectine, kératine, laminine, vimentine, vinculine). Ces modifications des protéines de structure sont directement impliquées dans les différenciations morphologiques induites par l'acide rétinoïque. L'acide rétinoïque module l'action de certains facteurs de croissance et de leurs récepteurs membranaires. En particulier l'acide rétinoïque augmente le nombre de

récepteurs à l'EGF par augmentation de la synthèse de l'ARN spécifique de ce récepteur [4]. La fixation de l'EGF (*epidermal growth factor*) à son récepteur entraîne, suivant le type cellulaire étudié, un effet prolifératif ou d'inhibition de croissance. L'acide rétinoïque modifie l'expression de certains oncogènes (les oncogènes *c-myc* [5], *c-fos* [6]) sans toutefois qu'il y ait de corrélation entre les effets biologiques de l'acide rétinoïque et l'expression des oncogènes*. L'acide rétinoïque modifie la transcription de séquences génomiques spécifiques [7]. Parmi ces effets de l'acide rétinoïque, les phénomènes membranaires, notamment les modifications des glycoprotéines de sur-

* Tout récemment cependant, la diminution de l'expression de *c-myc* vient d'être démontrée comme induisant la différenciation des cellules F9 de carcinome embryonnaire. [Griep A, Westphal H. Proc Natl Acad Sci USA 1988 ; 85 : 6806-10.]

face, jouent un rôle important. Ces glycoprotéines ont un rôle clé dans les phénomènes de croissance cellulaire indépendante de la liaison au substratum ou inversement d'agrégation, phénomènes eux-mêmes liés à la différenciation et à la tumorigénicité. Elles ont aussi un rôle à jouer dans le masquage-démasquage des sites récepteurs, notamment aux hormones et aux facteurs de croissance. L'effet de l'acide rétinoïque sur les glycoprotéines membranaires semble modifier l'incorporation des sucres plutôt que la synthèse de la chaîne protéique elle-même. La synthèse d'intermédiaires glycosylés de l'acide rétinoïque, en particulier le mannosyl-rétinyl phosphate semble intervenir dans les processus de glycosylation [8]. L'acide rétinoïque augmente la sialylation des glycoprotéines de surface, modifiant leur excrétion. Lotan *et al.* [9], en utilisant des mutants de mélanome murin résistant à l'acide rétinoïque, ont établi une corrélation entre l'augmentation de l'incorporation de sucres notamment dans une glycoprotéine de poids moléculaire 160 kDa, et l'inhibition de la croissance cellulaire. Cependant, cet effet de l'acide rétinoïque sur la glycosylation des protéines membranaires est un effet tardif mettant plusieurs jours à se démasquer.

A la recherche d'un éventuel mécanisme d'action commun à tous les effets de l'acide rétinoïque, il paraît logique de rechercher les effets les plus précoces de l'acide rétinoïque, que nous détaillerons plus particulièrement ici.

Rôle de la protéine vectrice intracellulaire

Parmi toutes les molécules impliquées dans l'action de l'acide rétinoïque, la protéine intracellulaire spécifique de liaison (CRABP, *cellular retinoic acid binding protein*) semble jouer un rôle particulièrement important dans son mécanisme d'action initial. La CRABP est une protéine cytosolique de poids moléculaire 14 600, ne possédant qu'un site de liaison par molécule et rigoureusement spécifique pour l'acide rétinoïque. Elle est retrouvée dans de nombreuses cellules, telles les cellules embryonnaires normales et

RÉFÉRENCES

1. Thaller C, Eichele G. Identification and spatial distribution of retinoids in the developing chick limb bud. *Nature* 1987; 327 : 625-8.
2. Jetten A, Shirley J. Inhibition of ornithine decarboxylase by retinoic acid and difluorométhylornithine in relation to their effects on differentiation and proliferation. *Exp Cell Res* 1985; 156 : 221-30.
3. Murtaugh MP, Dennison O, Stein JP. Retinoic acid induced gene expression in normal and leukemic myeloid cells. *J Exp Med* 1986; 163 : 1325-30.
4. Earp HS, Lee LW, Raymond VW. EGF and retinoic acid stimulate EGF receptor synthesis. *J Cell Biochem* 1986; 10C (suppl.) : 129.
5. Deam M, Levine RA, Campasi J. C-myc regulation during retinoic acid induced differentiation of F9 cells is post transcriptional and associated with growth arrest. *Mol Cell Biol* 1986; 6 : 518-24.
6. Mason I, Murphy D, Hogan BLM. Expression of *c-fos* in parietal endoderm, amnion and differentiating F9 teratocarcinoma cells. *Differentiation* 1985; 30 : 76-81.
7. Wang SY, La Rosa G J, Gudas LJ. Molecular cloning of gene sequences transcriptionally regulated by retinoic acid and dibutyryl cyclic AMP in cultured mouse teratocarcinoma cells. *Dev Biol* 1985; 107 : 75-86.
8. De Duca LM. Studies on mannosyl carrier function of retinol and retinoic acid in epithelial and mesenchymal tissues. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6 : 611-9.

* Il s'agit d'hybrides de cellules mutantes ne possédant pas la CRABP et de cellules mutantes la possédant.

** Voir nouvelle *m/s* 1988, n° 3, vol. 4, p. 196.

les cellules tumorales, mais non dans toutes : elle n'existe pas dans la majorité des tissus adultes. La CRABP a été purifiée, on en connaît la séquence et son gène a été cloné [10]. L'équipe dirigée par M. Sherman [11] a montré le rôle clé de la CRABP dans l'induction par l'acide rétinoïque de la différenciation des cellules de carcinome embryonnaire. Toutes les lignées de carcinome embryonnaire qui répondent à l'acide rétinoïque possèdent la CRABP. Il existe une corrélation qualitative entre la capacité d'analogues de l'acide rétinoïque à induire la différenciation et leur compétition dans la liaison de l'acide rétinoïque à la CRABP. La présence d'une activité CRABP dans des cellules mutantes ou hybrides* de teratocarcinome module leur capacité à se différencier. Il se produit, à la suite du traitement par l'AR, une translocation du complexe acide rétinoïque-CRABP du cytoplasme vers le noyau. Cette translocation se ferait *in vitro* dans les 16 premières heures. L'accumulation nucléaire d'acide rétinoïque ne se fait pas dans les cellules déficientes en CRABP. Plusieurs auteurs ont de plus montré que l'acide rétinoïque se lie à un nombre déterminé de sites nucléaires spécifiques pourvu que l'acide rétinoïque soit préalablement lié à la CRABP. Le nombre de ces sites varie entre $4 \cdot 10^4$ par noyau dans les testicules de rat et $1,9 \cdot 10^5$ par noyau dans les cellules Nulli-SCC1 de carcinome embryonnaire (lignée de carcinome embryonnaire de souris). Toutefois la CRABP elle-même ne se lie pas aux sites de la chromatine. Elle pourrait être soit dégradée soit recyclée. La CRABP se comporterait donc comme une navette entre le cytoplasme et le noyau. Par ailleurs, tout récemment, plusieurs équipes [12-14] utilisant les techniques de génétique moléculaire viennent d'identifier au moins deux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque. Ces récepteurs sont des protéines présentant une grande homologie de séquence avec le récepteur nucléaire de l'hormone thyroïdienne et l'oncogène *v-erbA* et à un moindre degré avec les récepteurs nucléaires aux stéroïdes**. Si l'homologie de structure correspond à une homologie d'action, il est probable que ces protéines se lient

quand elles forment un complexe avec l'acide rétinoïque à la région « activatrice » de l'ADN porteur de gènes dont la transcription serait contrôlée par l'acide rétinoïque. Les deux récepteurs RAR α et RAR β ont une homologie complète de structure dans la région se liant à l'ADN, mais ils diffèrent par leur affinité pour l'acide rétinoïque et, très probablement, par leur spécificité tissulaire d'expression. Ces récepteurs nucléaires pourraient n'être pas aussi spécifiques pour l'acide rétinoïque que la CRABP car ils peuvent aussi lier le rétinol, bien qu'avec une affinité moindre. Ainsi, bien qu'il n'ait pas encore été démontré que la liaison de l'acide rétinoïque au récepteur nucléaire nouvellement identifié, nécessite la liaison préalable de l'acide rétinoïque à la CRABP, la jonction de ces deux types de travaux permet de présenter l'hypothèse de mécanisme d'action de l'acide rétinoïque schématisée sur la figure 2.

Trois remarques s'imposent cependant ; un certain nombre de cellules ont montré une réponse au traitement par l'acide rétinoïque tout en ne possédant pas de CRABP. Ainsi les cellules leucémiques HL60 présentent une inhibition de leur croissance et une différenciation en l'absence de la protéine de liaison de l'acide rétinoïque. Toutefois ces cellules semblent aussi posséder au moins un récepteur nucléaire [15]. De plus, dans les cellules de carcinome embryonnaire elles-mêmes, il n'a pas pu être montré de liaison quantitative entre les taux de CRABP et l'induction de la différenciation. Enfin, certaines actions de l'acide rétinoïque ont pu être observées dans des cellules énucléées [16].

Synergie entre AR et AMP cyclique

Le rôle régulateur de l'AMP cyclique dans la croissance et la différenciation cellulaires est connu depuis plus de dix ans. Ainsi l'AMP cyclique contrôle la croissance et la différenciation de nombreuses cellules tumorales, parmi lesquelles les cellules de neuroblastome, de carcinome de poumon, les cellules CHO de l'ovaire, les cellules de carcinome embryonnaire, les cellules leucémiques HL60. Fait important, il existe,

m/s n° 10 vol. 4, décembre 88

le plus souvent, une synergie entre l'acide rétinoïque et l'AMP cyclique. A titre d'exemple, dans les cellules F9 de tératocarcinome murin, l'AMP cyclique seul n'a aucune action, mais lorsque les cellules sont prétraitées par l'acide rétinoïque, l'AMP cyclique entraîne une différenciation plus complète et plus rapide qu'avec l'acide rétinoïque seul. Par ailleurs, l'AMP cyclique potentialise l'effet de l'acide rétinoïque sur l'induction des transglutaminases [17] ou celle de la laminine. Des variations des effecteurs intracellulaires de l'AMP cyclique, les protéines kinases dépendant de l'AMP cyclique (PKA), sont observées dans plusieurs types cellulaires, cellules de tératocarcinome [18], cellules de mélanome murin [19], fibroblastes humains [20] après adjonction d'acide rétinoïque. Ainsi, après quatre heures de traitement, une diminution de moitié des PKA survient au niveau nucléaire dans les cellules F9 et les cellules PC13 (cellules de tératocarcinome se différenciant pourtant différemment, en endoderme pariétal pour les premières et viscéral pour les secondes [21]). Au niveau des autres compartiments cellulaires on observe des augmentations des PKA. Ces modifications des PKA sont plus tardives, maximales après 18 heures de traitement au niveau membranaire, quelques jours au niveau cytosolique. Elles touchent les deux types de sous-unités régulatrices des PKA, RI et RII, différemment suivant le type de différenciation induite par l'acide rétinoïque [22]. L'action de l'acide rétinoïque sur les PKA est en partie liée à la présence de la CRABP [23]. En pathologie humaine, dans le psoriasis, un déficit des PKA a pu être révélé dans les cytosols et membranes de fibroblastes et les membranes de globules rouges des sujets psoriasiques, déficit corrélé à la gravité de la maladie [24]. Le traitement par l'AR *in vitro* ou par ses dérivés *in vivo* permet un retour de l'activité kinase à des valeurs normales [20]. Ces effets de l'acide rétinoïque sont nets dès la troisième heure de traitement *in vitro*.

L'acide rétinoïque joue donc un rôle essentiel dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. L'effet d'inhibition de croissance de l'acide rétinoïque, en gé-

ral réversible, pourrait être dissocié de l'effet d'induction de la différenciation, irréversible dans les cellules étudiées (tératocarcinome F9, cellules leucémiques HL60), comme en témoigne l'existence de cellules mutantes dissociant les deux actions [25, 26]. Un mécanisme com-

mun précoce pourrait être à l'origine de l'action de l'acide rétinoïque, s'exprimant ensuite différemment (inhibition de croissance ou différenciation...) suivant le type cellulaire, comme cela a été suggéré dans le cas de la différenciation des cellules F9 et PC13 de tératocarcinome [21].

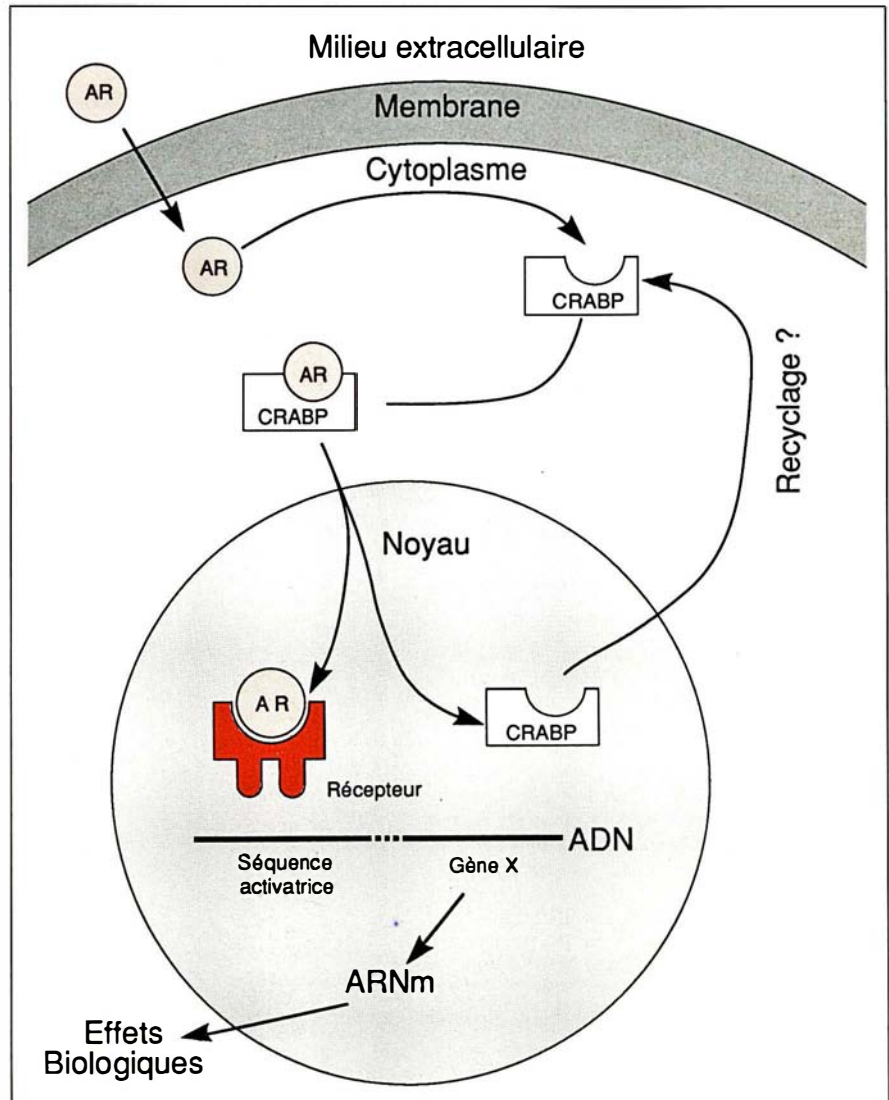


Figure 2. **Hypothèse du mécanisme d'action cellulaire de l'acide rétinoïque.** AR = acide rétinoïque ; CRABP = protéine de liaison intracellulaire de l'acide rétinoïque ; Récepteur = récepteur protéique nucléaire de l'acide rétinoïque. L'acide rétinoïque en provenance du milieu extracellulaire, traverserait la membrane plasmique grâce à ses propriétés liposolubles. Les conséquences de cette intervention de l'AR avec la membrane plasmique restent inconnues. Dans le cytoplasme, il se lierait à sa protéine spécifique de liaison, la CRABP, et le complexe pourrait alors se déplacer vers le noyau. Dans le noyau, le complexe se dissocierait, la CRABP pouvant être recyclée et repassant dans le cytoplasme, tandis que l'acide rétinoïque se lierait à son récepteur nucléaire. Le nouveau complexe pourrait alors se fixer sur l'ADN, précisément sur une séquence activatrice située en cis d'un gène X, encore inconnu, dont la transcription serait alors stimulée.

RÉFÉRENCES

9. Lotan R, Lotan D, Deutsch V. Growth inhibition of murine melanoma cells by antibodies to a cell surface glycoprotein implicated in retinoic acid action. *Cancer Res* 1987; 47: 3152-8.
10. Eshubeita H, Sambrook JE, McCormick AM (1987). Molecular cloning and analysis of functional cDNA and genomic clones encoding bovine cellular retinoic acid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5645-9.
11. Sherman MI. How do retinoids promote differentiation? In: Sherman MI, ed. *Retinoids and Cell Differentiation*. Boca Raton: CRC Press, 1986.
12. Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chambon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 1987; 330: 444-50.
13. Giguere V, Yang N, Segui P, Evans RM. Identification of a new class of steroid hormone receptor. *Nature* 1988; 331: 91-4.
14. Brand N, Petkovich M, Krust A, et al. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature* 1988; 332: 850-3.
15. Hashimoto Y, Kagechika H, Kawachi E, Shudo K. Specific uptake of retinoids into human promyelocytic leukemia cells HL-60 by retinoid-specific binding protein: possibly the true retinoid receptor. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 79: 473-83.
16. Bolmer S, Wolf G. Retinoids and phorbol ester release of fibronectin from enucleated cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 6541-5.
17. Murtaugh M, Moore W, Davies P. (1986). Cyclic AMP potentiates the retinoic acid-induced expression of tissue transglutaminase in peritoneal macrophages. *J Biol Chem* 1986; 261: 614-21.
18. Plet A, Evain D, Anderson WB. Effect of retinoic acid treatment of F9 embryonal carcinoma cells on the activity and distribution of cyclic AMP dependent protein kinase. *J Biol Chem* 1982; 889-93.
19. Ludwig KW, Loewy B, Niles RM. Retinoic acid increases cyclic AMP dependent protein kinase activity in murine melanoma cells. *J Biol Chem* 1980; 255: 5999-6002.
20. Raynaud F, Leduc C, Anderson WB, Evain-Brion D. Retinoids treatment of human psoriatic fibroblasts increases cyclic AMP dependent protein kinase levels. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 105-10.
21. Plet A, Evain-Brion D, Gerbaud P, Anderson WB. Rapide decrease of cAMP dependent protein kinases in the nuclei of teratocarcinoma cells after retinoic acid treatment. *Cancer Res* 1987; 47: 5831-4.
22. Plet A, Evain-Brion D, Laurent P, Anderson WB. Changes in the activity and subcellular distribution of cyclic AMP dependent protein kinases with differentiation of embryonic teratocarcinoma cells. *Differentiation* 1986; 30: 159-64.
23. Plet A, Gerbaud P, Sherman M, Anderson WB, Evain-Brion D. Retinoic acid effect on cyclic AMP dependent protein kinases in embryonal carcinoma cells: Studies with differentiation defective sublines. *J Cell Phys* 1986; 127: 341-7.
24. Evain-Brion D, Raynaud F, Laurent P, Plet A, Leduc B, Anderson WB. Deficient cyclic AMP dependent protein kinases in human psoriatic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5272-6.
25. Schindler J, Matthaei KI, Sherman MI. Isolation and characterization of mouse mutant embryonal carcinoma cells which fail to differentiate in response to retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 1077-80.
26. Yen A. Control of HL-60 myeloid differentiation: Evidence of uncoupled growth and differentiation control, S-phase specificity and two-step regulation. *Exp Cell Res* 1985; 156: 198-212.
27. Cassidy J, Lippman M, Lacroix A, Peck GL. Phase II trial of 13-cis retinoic acid in metastatic breast cancer and other malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981; 22: 441.
28. Koch HF. Effect of retinoids on precancerous lesions of oral mucosa. In: Orfanos CE, et al., eds. *Retinoids: Advances in Basic Research and Therapy*. New York: Springer Verlag, 1981; 201-3.
29. Marshall J, Grahams S, Mettlin C, Shedd D, Swanson M. Diet in the epidemiology of oral cancer. *Nutr Cancer* 1982; 3: 145-9.
30. Shekelle RB, Lepper M, Lieu S. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet* 1981; 2: 1185-90.
31. Wald N, Idle M, Boreham J. Low serum vitamin A and subsequent risk of cancer. *Lancet* 1980; ii: 813-5.
32. Kark JD, Smith AH, Switzer BR, Hames CG. Serum vitamin A and cancer incidence in Evans County, Georgia. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 7-16.
33. Peck GL. Chemoprevention and treatment of skin cancer with retinoids. *Cancer Surv* 1983; 2: 315-326.
34. Meyskens FL, Edwards L, Levine NS. Role of topical tretinoin in melanoma and dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 822-825.

Ainsi l'acide rétinoïque serait une molécule apportant un signal, l'initialisation d'un développement qui se poursuivrait selon un programme propre au type cellulaire.

Application clinique chez l'homme

Du fait de ses propriétés anti-kératinisantes et de ses propriétés sur la croissance et la différenciation des cellules tumorales *in vitro*, très rapidement l'acide rétinoïque ou ses dérivés furent utilisés en thérapeutique dans les affections dermatologiques et en cancérologie. Des modifications de la structure de la vitamine A ont permis d'obtenir des dérivés dotés d'une plus grande efficacité et de moindre toxicité.

Trois générations de rétinoïdes synthétiques ont vu le jour. D'un point de vue chimique, la molécule de la vitamine A est constituée de trois parties: (a) un groupe cyclique; (b) une chaîne latérale polyène; (c) un groupe polaire terminal (figure 1).

Des modifications successives de trois parties de la molécule permettent la classification en trois générations (figure 1).

- La première génération comporte tous les acides rétinoïques *all-trans* (trétinoïne) et les 13 *cis* stéréoisomères (isotrétinoïne), rétinylesters et amides, rétinylesters, aldéhydes, esters, amines et les composés avec variations dans la chaîne latérale.

- La deuxième génération provient le plus souvent du remplacement du groupe cyclique original avec différents systèmes cycliques et des substitutions variées. Les analogues aromatiques portant des substitutions méthoxy, méthyl ou chlorure sont les plus intéressants d'un point de vue pharmacologique.

- La troisième génération dérive pour la plupart des composés avec différentes formes de cyclisation au niveau de la chaîne latérale polyène. Un groupe de tels analogues avec un squelette de trois cycles, s'appelle arotinoïdes.

En cancérologie, plusieurs études ont établi l'importance des rétinoïdes dans la régression de plusieurs affections hyperprolifératives, incluant des syndromes préleucémiques, des carcinomes du poulmon [27], des leu-

GLOSSAIRE

Acné : maladie de la glande sébacée avec séborrhée, hyperkératose du follicule sébacé et inflammation avec rôle du *Propionibacterium acnes*.

Épidermodysplasie verruciforme : infection généralisée à papillomavirus humains.

Épithélioma basocellulaire : tumeur lentement extensive à malignité locale.

Carcinome épidermoïde : prolifération épidermoïde de type spinocellulaire ou bowen.

Ichtyose : anomalie de la kératinisation liée à l'accumulation de squames épidermiques avec ou sans inflammation du derme.

Leucoplasie : leucokératose avec possibilité de dégénérescence.

Kératoacanthome : tumeur épithéliale bénigne de la peau.

Kératose actinique : plaques d'hyperkératose bien limitées sur les

zones d'exposition solaire.

Maladie de Darier : trouble de la kératinisation (dysplasie épidermique avec dyskératose).

Mélanome : cancer cutané, soit de novo au départ des mélanocytes épidermiques, soit au départ des cellules mélaniques des *nævus* dysplasiques et des *nævus* jonctionnels mixtes.

Psoriasis : kératinisation anormale (parakératose) avec hyperprolifération épidermique.

Syndrome du *nævus* dysplasique : *Nævus* de plus de 5 mm de diamètre, polychrome, inhomogène, de contour irrégulier, avec apparition précoce de mélanomes.

Xeroderma pigmentosum : déficit génétique des systèmes de réparation de l'ADN, responsable d'une hypersensibilité pathologique aux ultraviolets.

coplasies orales [28], des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, des mélanomes malins. Mais l'un des aspects le mieux établi et le plus prometteur de l'utilisation thérapeutique des rétinoïdes en cancérologie est leur rôle dans la prévention des tumeurs cancéreuses. Des études épidémiologiques, rétrospectives ou prospectives, ont démontré une relation entre le déficit en vitamine A, apprécié soit dans l'apport alimentaire soit sur le taux de β -caroténémie, et l'augmentation de la fréquence des cancers notamment du poumon, larynx, bouche et vessie [29-32].

Les rétinoïdes (la trétinoïne locale, l'isotrétinoïne *per os*, l'étrétinate *per os*, l'étrétine) sont utilisés couramment en dermatologie. Ils ont modifié le traitement des troubles de la kératinisation comme les ichtyoses, la maladie de Darier (voir glossaire, ci-dessus); ils sont utilisés dans le traitement du psoriasis étendu, dans celui des acnés, soit *per os* pour les acnés graves, soit localement. Par ail-

leurs, l'utilisation des rétinoïdes est testée dans le traitement et la prévention de cancers cutanés (épithéliomas basocellulaires : 16 % de régression complète et 65 % de régression partielle [33]; kératoses actiniques : 84 % de régression complète [33], kératoacanthomes, *Xeroderma pigmentosum*, épidermodysplasie verruciforme [33], syndrome des *nævus* dysplasiques voire dans les métastases de mélanomes [34]). L'efficacité est variable selon les indications. Les rétinoïdes permettent globalement d'obtenir une diminution de volume et de nombre des tumeurs. Pour les carcinomes basocellulaires, la prévention n'est possible que si le traitement par les rétinoïdes est continu [33]. Enfin, l'utilisation des rétinoïdes se développe dans la « prévention » du vieillissement cutané.

En conclusion, il est clair que les progrès dans la compréhension du mécanisme d'action de l'acide rétinoïque seront d'un apport essentiel en cancérologie, en embryologie et en dermatologie ■

Summary

Retinoic acid (RA) the natural *all-trans* acid analog of vitamin A, frequently blocks the phenotypic expression of cancer *in vivo*, and also inhibits growth and induces differentiation in many animal and human malignant cell types. RA modulates cell properties by effects on enzyme synthesis, on membrane glycoproteins, growth factors, extracellular matrix, genomic and postgenomic expression. RA binds to a specific and well characterized intracellular binding protein which seems to be a shuttle for carrying RA to a specific nuclear RA receptor which has been recently described. A clear synergism exists between RA and cyclic AMP in modulating cell growth and differentiation. Very rapidly after addition of RA in cell culture dramatic changes are observed in cAMP dependent protein kinases, especially at the nuclear level. Although it is difficult to propose an unifying mechanism of retinoid action, the rapid changes of the cAMP effector systems observed after RA treatment, in tumoral cells as well as in human psoriatic cells, suggest that the interaction between RA and cAMP-dependent systems could play a major role in the cellular effects of RA.

TIRÉS A PART

D. Evain-Brion.