

## 11

VITAMINE D ET REGULATION DE LA PROLIFERATION ET LA DIFFERENCIATION DES CELLULES EPIDERMiques : ANALYSE PAR CYTOMETRIE EN FLUX.

Rizk-Rabin M., Pavlovitch III.

CNRS URA.583, Hôpital des Enfants-Malades, 75015 PARIS.

Outre ces effets bien établis sur l'homéostasie calcique, la  $1,25(OH)_2D_3$ , forme hormonale de la vitamine D, intervient dans la différenciation cellulaire. Nous avons démontré, ainsi que d'autres auteurs, une action de la vitamine D sur l'épidermogénèse. Afin de préciser à quel(s) stade(s) du développement de l'épiderme la  $1,25(OH)_2D_3$  agit, nous avons analysé ses mécanismes d'action sur la prolifération et la différenciation cellulaires. Deux modèles ont été utilisés : *in vivo* chez des animaux carencés en vitamine D ; et, *in vitro*, sur des cultures de kératinocytes, en présence ou en l'absence de  $1,25(OH)_2D_3$ . Les kératinocytes ont été séparés selon leur taille par un gradient de vélocité dans une chambre de sédimentation et analysés par cytométrie en flux. Les stades du cycle cellulaire (stades G1, S et G2) des différentes populations, en corrélation avec leur état de différenciation (quantité d'ARN) ont été précisés par les dosages simultanés d'ADN et d'ARN en utilisant la méthode d'acridine orange. La durée et le nombre de cycles cellulaires d'une même population ont été déterminés par la méthode de BrdU-Hoechst. Les résultats montrent : 1) In vivo, en l'absence de vitamine D, une diminution du nombre des cellules en phase G2, ce qui indique un ralentissement de l'activité proliférative. Dans le compartiment prolifératif, les cellules modérément différenciées sont diminuées et les cellules différenciées (cellules pycnotiques anucléées) sont augmentées. 2) In vitro, l'adjonction de  $1,25(OH)_2D_3$  (8nM), accélère l'activité proliférative des kératinocytes comme l'indiquent la diminution du temps de transition des cellules des phases G0/G1 en phase S et celle du nombre des cellules G0/G1.

En conclusion, ces études suggèrent que l'action primaire de la vitamine D sur l'épiderme s'effectue au niveau de l'activité proliférative ; quant aux effets observés au niveau de la différenciation terminale, ils ne sont que des effets secondaires.

## 12

INVESTIGATIONS SUR LE MODE D'ACTION DE LA KÉTANSÉRINE DANS LA CICATRISATION DES PLAIES ET LA FIBROSE

Rooman R., De Wever B., Moeremans M., Geuens G., Daneels G., Aerts F., de Chaffoy de Courcelles D., Verheyen F. et De Brabander M. Janssen Research Foundation, B-2340 Beerse, Belgique

Des études cliniques à double insu ont montré que la kétansérine appliquée localement améliorerait la cicatrisation des blessures cutanées chroniques (1). L'effet bénéfique est dû à la réactivation de la microcirculation et à la stimulation de la formation du tissu de granulation. Des études ouvertes ont indiqué que la kétansérine pouvait prévenir la formation de cicatrices hypertrophiques. La kétansérine bloque *in vitro* la rétraction, provoquée par la sérotonine, de cellules musculaires lisses aortiques modifiées du veau (CASM) et de myofibroblastes dérivés d'une greffe contractée (HF-3). Elle réduit également la contraction, induite par du sérum, de réseaux de collagène par HF-3. C'est probablement via le blocage du récepteur  $S_2$  que la kétansérine inhibe la synthèse d'ADN et la vitesse de recyclage du phosphatidylinositol, stimulées par la sérotonine dans les cellules CASM. Il s'est avéré que la kétansérine n'affectait pas l'effet sérotoninergique co-mitogène dépendant du récepteur  $S_{1B}$  (2). En outre, nous avons observé un effet biphasique de la kétansérine sur le contenu en collagène d'un granulome induit par l'implantation d'éponges. Le médicament a stimulé l'infiltration cellulaire et le contenu en collagène des éponges pendant les 4 à 8 premiers jours. Après 8 jours, le contenu en collagène s'est stabilisé dans le groupe kétansérine alors qu'il augmentait dans le groupe placebo. Les données obtenues jusqu'à présent indiquent que la kétansérine peut influencer la guérison des plaies, la formation des cicatrices et les fibroses, d'une part en empêchant la prolifération et la rétraction des myofibroblastes, et d'autre part en agissant sur le métabolisme du collagène. Nous supposons qu'au moins quelques-unes de ces activités sont dues à l'antagonisme du récepteur  $S_2$ . Des recherches doivent encore être effectuées pour découvrir si la substance possède d'autres activités moléculaires connues ou inconnues qui peuvent influencer la cicatrisation des plaies et les maladies fibro-contractiles. (1) P. Janssen et al. J. Acad. Dermatol., sous presse, (2) K. Seuwen et al. Nature, 335, 214, 1988