

MONOGRAPHIE

LE RETINOL

Ludivine Chaurand

Présentée le 18/11/2016

Composition du Jury

| | | |
|----------------|-------------------|------------|
| LIONEL RIPOLL | Professeur invité | Rapporteur |
| ANDRE PICHETTE | Professeur | Examineur |
| JEAN LEGAULT | Professeur | Examineur |

TABLE DES MATIERES

Table des matières

| | |
|---|----|
| TABLE DES MATIERES..... | 3 |
| TABLE DES FIGURES..... | 5 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 6 |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 7 |
| INTRODUCTION..... | 8 |
| CHAPITRE 1..... | 9 |
| <i>Le rétinol : définition et propriétés physico-chimiques</i> | 9 |
| 1. Identité..... | 9 |
| 1.1. Structure des rétinoïdes..... | 9 |
| 1.1.1. Le rétinol..... | 9 |
| 1.1.2. L'acide rétinoïque..... | 9 |
| 1.1.3. Le rétinol ou rétinaldéhyde..... | 10 |
| 1.1.4. Les esters de rétinol..... | 10 |
| 1.1.5. Le carotène..... | 11 |
| 2. Propriétés physico-chimiques..... | 11 |
| CHAPITRE 2..... | 13 |
| <i>Propriétés biologiques et métabolisation</i> | 13 |
| 3. Propriétés biologiques..... | 13 |
| 4. Métabolisation..... | 14 |
| 4.1. Métabolisme cytosolique (Campanelli, 2002)..... | 14 |
| 4.2. Métabolisme nucléaire (Campanelli, 2002) (Riahi et al., 2016)..... | 16 |
| CHAPITRE 3..... | 18 |
| <i>Les applications du rétinol</i> | 18 |
| 5. Le rétinol dans l'alimentation..... | 18 |
| 6. Les applications médicales du rétinol..... | 19 |
| 7. L'utilisation du rétinol en cosmétologie..... | 20 |
| 8. Des problèmes d'instabilités..... | 20 |
| CHAPITRE 4..... | 21 |

| | |
|---|----|
| Méthode d'obtention et caractérisation du rétinol | 21 |
| 9. Synthèse du rétinol..... | 21 |
| 10. Biosynthèses..... | 22 |
| 10.1. Biosynthèse du rétinol..... | 22 |
| 10.2. Biosynthèse de l'acide rétinoïque | 23 |
| 11. Méthode de caractérisation | 24 |
| 11.1. Caractérisation du rétinol par spectroscopie | 24 |
| 11.2. Caractérisation du rétinol par HPLC | 24 |
| 11.3. Caractérisation de la pénétration cutanée du rétinol – spectroscopie de Raman | 24 |
| 11.4. Caractérisation de l'acide rétinoïque | 25 |
| CHAPITRE 5 | 26 |
| Réglementaire, effets sur l'Homme et sur l'environnement | 26 |
| 12. Le rétinol et la réglementation..... | 26 |
| 12.1. Réglementation européenne | 26 |
| 12.2. Réglementation canadienne | 26 |
| 12.3. Réglementation américaine | 26 |
| 12.4. L'unité internationale et le rétinol équivalent | 26 |
| 13. Impact sur l'Homme | 27 |
| 14. Impact sur l'environnement | 27 |
| CONCLUSION | 28 |
| BIBLIOGRAPHIE | 29 |
| Résumé | 33 |
| Abstract | 33 |

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Structure du rétinol | 9 |
| Figure 2 : Structure de l'acide rétinoïque..... | 10 |
| Figure 3 : Structure du rétinol | 10 |
| Figure 4 : Structure de l'acétate de rétinyl..... | 10 |
| Figure 5 : Structure du palmitate de rétinyl..... | 11 |
| Figure 6 : Structure du béta carotène | 11 |
| Figure 7 : Métabolisme général de la vitamine A au niveau cytosolique (Campanelli, 2002). | 15 |
| Figure 8 : Mécanisme intra-kératinocytaire de la vitamine A..... | 17 |
| Figure 9 : Synthèse de la béta-ionone..... | 21 |
| Figure 10 : Synthèse du rétinol selon trois méthodes..... | 22 |
| Figure 11 : Biosynthèse du rétinol (Wikipédia, 2016) | 23 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du rétinol..... | 11 |
| Tableau 2 : Quelques informations à propos du rétinol dans l'alimentation | 18 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------|--|
| CRABP : | proteïn cellulaire liant l'acide rétinoïque à la cellule |
| CRBP : | protéine cytosolique liant le rétinol |
| FDA : | food and drug administration |
| HPLC : | chromatographie liquide haute performance |
| LRAT : | lécithine rétinol acyltransférase |
| MEC : | matrice extracellulaire |
| MSDS : | material safety data sheet |
| NADH : | nicotinamide adénine dinucléotide sous forme réduite |
| OTC : | over-the-counter |
| PG : | propylène glycol |
| QQR : | quantité quotidienne recommandée |
| RA : | acide rétinoïque |
| RAL : | rétinal |
| RAR : | récepteurs de l'acide rétinoïque |
| RARE : | élément de réponse de l'acide rétinoïque |
| RE : | esters de rétinyl |
| RE : | rétinol équivalent |
| ROL : | rétinol |
| RXR : | récepteurs X rétinoïdes |
| UI : | unité internationale |
| UV : | ultraviolets |

INTRODUCTION

La quête d'une peau d'apparence de plus jeune en plus jeune est une préoccupation primordiale parmi la population vieillissante. L'inversion des signes visibles du vieillissement de la peau, tels que les rides, la pigmentation et le manque d'élasticité, devient donc une problématique importante dans l'amélioration de la qualité de vie. Ainsi, les entreprises cosmétiques ont commencé à redoubler d'ingéniosité dans le but de découvrir et de proposer des produits toujours plus innovants, visant à satisfaire le désir de jeunesse de la population.

Parmi les composés anti-âges proposés, les rétinoïdes, et plus particulièrement le rétinol, attirent l'intérêt des chercheurs. Les rétinoïdes sont un groupe de substances qui comprennent la vitamine A et ses dérivés, qu'ils soient naturels ou synthétiques. Ces composés ont tout d'abord été utilisés de façon topique et systémique en dermatologie en 1943 par Straumfjord dans le traitement de l'acné. Ensuite, ils ont été utilisés pour soigner diverses affections cutanées comme les signes de photo-vieillessement, la kératose actinique ou encore la dermatose atopique et le psoriasis (Buchanan & Gilman, 2016).

Ensuite, les femmes acnéiques ayant subi un traitement aux rétinoïdes ont déclaré sentir que leur peau semblait plus lisse et avait moins de rides après le traitement. C'est dans les années 1980, que les premières études visant à démontrer que les rétinoïdes rajeunissent l'apparence de l'épiderme font leurs apparitions. Par la suite, un essai clinique a prouvé que les patients traités par la trétinoïne (acide rétinoïque) présentaient une amélioration notable de l'atrophie épidermique induite par la lumière du soleil et la dépigmentation (Riahi, Bush & Cohen, 2016).

Aujourd'hui de nombreux produits cosmétiques anti-âges proposent le rétinol comme ingrédient actif, il est donc intéressant de proposer une description complète du rétinol. Dans un premier temps, la présentation et les propriétés physico-chimiques du composé seront présentées. Ensuite, ses propriétés au niveau biologique ainsi que sa métabolisation dans l'organisme seront exposées, suivi de ses applications dans le domaine alimentaire, médical et cosmétique. Pour finir, une section traitera de l'aspect réglementaire et toxicologique du rétinol.

CHAPITRE 1

Le rétinol : définition et propriétés physico-chimiques

1. Identité

Le rétinol est, avec l'acide rétinoïque et le rétinal, l'une des trois formes disponibles de la vitamine A, molécules de la famille des rétinoïdes de première génération.

Cette vitamine a plusieurs sites d'actions ("Isomères et Propriétés Physiques de la Vitamine A," 2009):

- la croissance
- la différenciation des épithéliums
- le maintien de l'intégrité des épithéliums
- la reproduction
- la formation du rétinal

1.1. Structure des rétinoïdes

Les rétinoïdes possèdent le motif structural du rétinol all-trans comme une caractéristique commune. Structuellement, tous les rétinoïdes possèdent également un cycle β -ionone et une chaîne latérale polyinsaturée, soit avec un alcool, un aldéhyde, un groupe acide carboxylique ou un groupe ester. La chaîne latérale est composée de quatre unités isoprénoïdes, avec une série de doubles liaisons conjuguées qui peuvent exister en configuration trans ou cis. (Gropper, Smith & Groff, 2009).

Les structures du rétinol et de ses principaux dérivés sont présentées dans les sous-parties suivantes.

1.1.1. Le rétinol

Le rétinol est un alcool diterpénique. La structure du rétinol est présentée à la figure suivante (figure 1) :

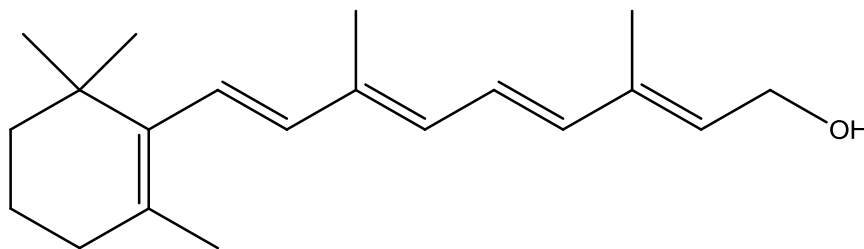


Figure 1 : Structure du rétinol

1.1.2. L'acide rétinoïque

L'acide rétinoïque est un métabolite de la vitamine A, c'est-à-dire qu'il joue le rôle de médiateur entre les fonctions de la vitamine et son rôle dans le développement de l'organisme. La structure de l'acide rétinoïque est présentée à la figure suivante (figure 2) :

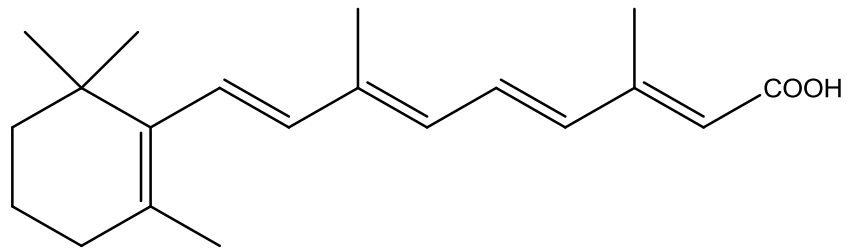


Figure 2 : Structure de l'acide rétinoïque

1.1.3. Le rétinol ou rétinaldéhyde

Le rétinol est un aldéhyde polyinsaturé. Il est sensible à l'oxydation, à la lumière et à la chaleur. La structure du rétinol est présentée à la figure suivante (figure 3) :

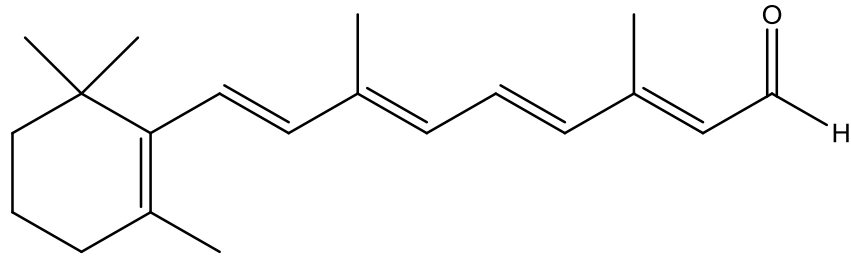


Figure 3 : Structure du rétinol

1.1.4. Les esters de rétinol

Parmi les esters de rétinol, les plus communs restent l'acétate de rétinyle et le palmitate de rétinyle. L'acétate de rétinyle aurait des activités potentiellement antinéoplasiques et chemopréventives (Moon, Grubbs, Sporn & Goodman, 1977) (National Cancer Institute). Il est également utilisé aux Etats-Unis en temps de complément alimentaire (United States Food and Drug Administration). Sa structure est présentée à la figure suivante (figure 4) :

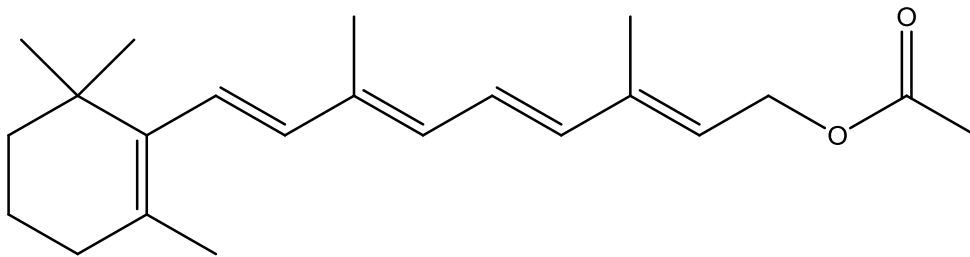


Figure 4 : Structure de l'acétate de rétinyle

En ce qui concerne le palmitate de rétinyle, c'est un ester de rétinol et d'acide palmitique. C'est également un complément alimentaire utilisé dans les cas de déficience en vitamine A et il est également utilisé en temps qu'antioxydant et source de vitamine A dans les aliments.

En cosmétique, sa capacité à se transformer en rétinol au contact de la peau et en acide rétinoïque par la suite en fait un composé très intéressant. La structure du palmitate de rétinyle est présentée à la figure suivante (figure 5).

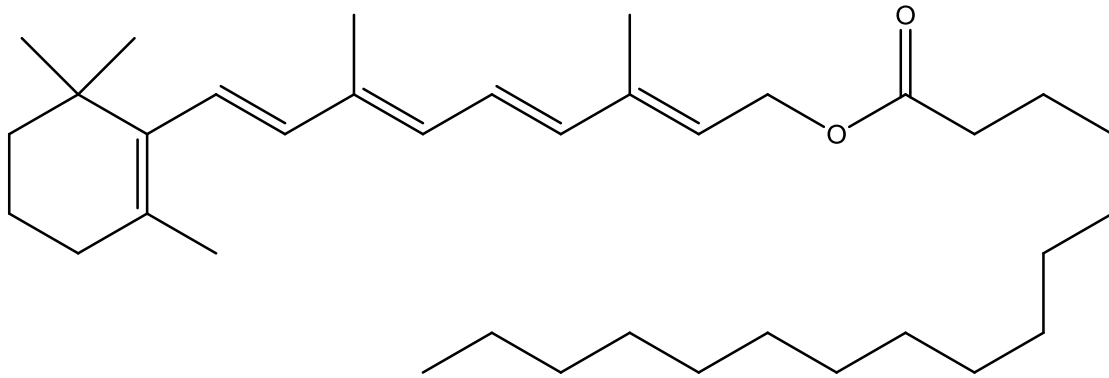


Figure 5 : Structure du palmitate de rétinyle

1.1.5. Le carotène

Le carotène est un pigment de couleur orange, qui se présente comme un dimère de la vitamine A .Sa structure est présentée à la figure suivante (figure 6) :

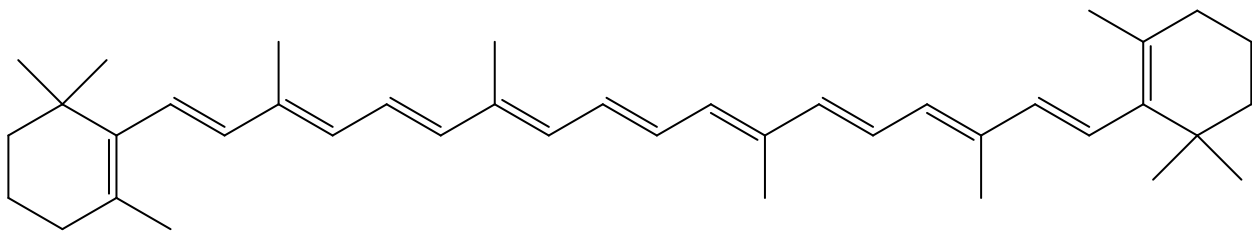


Figure 6 : Structure du béta carotène

2. Propriétés physico-chimiques

Les informations physico-chimiques relatives au rétinol (Sigma-Aldrich, 2016) sont présentées dans le tableau suivant (tableau 1) :

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du rétinol

| | |
|-------------------|--|
| Nom commun | Rétinol |
| Nom INCI | Retinol |
| Nom IUPAC | (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol |

| | |
|---------------------------|---|
| Synonyme | Axerophthol, alcool de vitamine A, Vitamine A, Vitamine A1 |
| Numéro de CAS | 68-26-8 |
| Noms commerciaux | Acon, Afaxin, Agiolan, Alphalin, Anatola, Aoral, Apexol, Apostavit, Atav, Avibon, Avita, Avitol, Axerol, Dohyfral A, Epiteliol, Nio-A-Let, Prepalin, Testavol, Vaflol, Vi-Alpha, Vitpex, Vogan, et Vogan-Neu. |
| Catégorie | Composé organique |
| Sous catégorie | Alcool diterpénique |
| Formule brute | $C_{20}H_{30}O$ |
| Masse molaire | 286.46 g.mol ⁻¹ |
| Aspect | Cristaux |
| Couleur | Jaune à orange |
| Point de fusion | 62-62°C |
| Point d'ébullition | 137-138°C |
| Solubilité | Liposoluble méthanol, éther diéthylique, acétone, chloroforme, huiles, éthanol, benzène |
| Absorption | 326 nm |

CHAPITRE 2

Propriétés biologiques et métabolisation

3. Propriétés biologiques

Le rétinol et les rétinoïdes naturels sont nécessaires pour de nombreux processus biologiques comme l'embryologie (Duester, 2008), la vision (Wolf, 2001), la reproduction, la morphogenèse, la régulation de la croissance des cellules épidermiques, la production d'hormones de croissance (Raifen, Altman & Zadik, 1996), la différenciation cellulaire, l'hématopoïèse (formation des globules rouges) (Oren, Sher & Evans, 2003) et l'entretien cellulaire. La peau et les yeux sont les principaux sites pour les effets photochimiques et photobiologiques dépendant des rétinoïdes. Certains de ces effets sont défavorables, tels que la photosensibilisation, et d'autres sont bénéfiques, comme dans le cas de la différenciation des cellules épithéliales kératinisées (Fu et al., 2003).

L'utilisation du rétinol par voie topique montre des effets anti-âges remarquables sur les kératinocytes épidermiques, les cellules endothéliales et les fibroblastes dermiques. Il augmente de façon significative l'épaisseur de l'épiderme en stimulant la prolifération des kératinocytes et une régulation positive du facteur de transcription. Il améliore également le microenvironnement de la matrice extracellulaire (MEC) dermique en augmentant la vascularisation cutanée par stimulation de la prolifération des cellules endothéliales et la production de la MEC (collagène de type I, fibronectine et élastine), en activant les fibroblastes dermiques (Shao, He, Fisher, Voorhees & Quan, 2016).

Plusieurs études ont été réalisées sur l'évaluation de l'efficacité de l'application topique du rétinol (Kafi et al., 2007) et de l'utilisation des rétinoïdes (Riahi et al., 2016) sur les signes cliniques de vieillissement naturel de la peau. Les résultats montrent que c'est une induction significative du glycoaminoglycane (GAG) (connu pour retenir l'eau substantielle) et une augmentation de la production de collagène qui seraient responsables en partie de la diminution de l'apparence des rides. Dans l'épiderme, les rétinoïdes normalisent le cycle de vie des kératinocytes, réduisent l'atypie kératinocytaire et régulent la propagation des mélanosomes. Les changements cutanés sont représentés par une augmentation du collagène, de l'élastine et des GAGs (Ramos-e-Silva, Celem, Ramos-e-Silva & Fucci-da-Costa, 2013).

L'action primaire des rétinoïdes se localise sur le derme papillaire supérieur où la teneur en collagène est augmentée par l'inhibition de sa dégradation. La trétinoïne topique augmente la production de collagène de type I de 80% dans la peau photo-âgée et augmente l'effacement des rides par hyperplasie épidermique avec compactage de la couche cornée et épaissement de la couche granulaire. La trétinoïne se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques induisant ainsi un changement de conformation. Le récepteur nucléaire activé contrôle la fonction cellulaire en se liant à des sites d'ADN spécifiques qui peuvent stimuler ou réprimer l'expression génique. Lorsqu'il est lié, la trétinoïne produit une répression de 70% de la liaison du facteur de transcription AP-1 à l'ADN, la production de métalloprotéinases matricielles et la dégradation du collagène sont donc évitées (Buchanan & Gilman, 2016).

4. Métabolisation

L'absorption du rétinol par la peau humaine vivante a été démontrée (Törmä & Vahlquist, 1984). En outre, il a été rapporté que le rétinol administré par voie topique (Connor & Smit, 1987) ou le rétinol (Didierjean et al., 1997) sur la peau de souris sont transformés en acide rétinoïque. Ces données suggèrent que le métabolisme du rétinol ou du rétinol devrait avoir lieu dans la peau humaine.

La vitamine A est transportée dans la circulation sanguine depuis le foie (organe de stockage) vers les tissus cibles périphériques. Le rétinol appliqué par voie topique est ensuite oxydé pour former l'acide all-trans rétinoïque (trétinoïne), tandis que le rétinol topique en excès est stocké sous forme d'esters de rétinyle via l'acyl-CoA. Une fois converti en acide rétinoïque, il se lie aux récepteurs aux rétinoïdes et augmente le procollagène et la synthèse des GAGs (Riahi et al., 2016).

Les trois formes de la vitamine A sont liposolubles. Elles ne peuvent pas être synthétisées in vivo par l'Homme et l'absorption alimentaire nécessite des sels biliaires, des graisses alimentaires et des lipases pancréatiques. Les principales formes alimentaires de provitamine A vont être clivées et absorbées par l'intestin dans les chylomicrons (lipoprotéines formées pendant la digestion). Ces composés sont ensuite transportés au foie et stockés (Riahi et al., 2016). La principale forme de transport de la vitamine A dans le corps est le rétinol. Étant hydrophobe, il nécessite un transport dans le sérum par un complexe de protéine liant le rétinol et de transthyrétine (préalbumine). Le rétinol lié empêche les dommages aux membranes cellulaires et facilite également le transport et l'acheminement du rétinol aux organes cibles (Raghu & Sivakumar, 2004). Le rétinol présent dans les cellules, se lie à la protéine cytosolique liant le rétinol (CRBP) qui le délivre ensuite aux enzymes appropriées. Le rétinol pourra soit être oxydé pour former l'acide rétinoïque (forme active), soit être converti en esters de rétinyle (forme de stockage dans les kératinocytes) via la lécithine rétinol acyltransférase (LRAT) (Sorg & Saurat, 2014).

Récemment, l'application topique du rétinol ou du rétinol a montré une action dans l'induction de l'hyperplasie dans la peau humaine. L'épiderme humain vivant et le derme pourraient donc former de l'acide rétinoïque à la fois à partir du rétinol et du rétinol lorsque ces composés (ici, dissous dans de l'éthanol), sont appliqués pendant 24h sur la peau. Après mesure, l'acide rétinoïque a été retrouvé dans l'épiderme et le derme. Autre qu'un lieu de transit, le derme apparaît également comme un site métabolique actif pour les rétinoïdes et joue un rôle important dans la formation in situ de l'acide rétinoïque (Bailly, Crettaz, Schiffers & Marty, 1998).

4.1. Métabolisme cytosolique (Campanelli, 2002)

Le rétinol (ROL) est une pro-hormone et n'exerce donc pas directement son action sur les cellules cibles. Il doit en premier lieu subir des transformations enzymatiques intracellulaires pour prendre sa forme biologiquement active : l'acide rétinoïque (RA).

La vitamine A possède donc une activité dite intracrine car elle est convertie en RA dans le kératinocyte. La quantité convertie est régulée par cette même cellule. Aucun récepteur nucléaire pour le ROL ou les esters de rétinyle (RE) (présents dans la peau) n'ayant été identifié, la conversion du ROL en RA doit être effectuée pour que la vitamine A exerce ses effets cutanés. RA induisant l'expression des gènes agissant sur la croissance et la différenciation cellulaire.

Comme il est possible de le voir sur la figure suivante (figure 7), le ROL se trouvant dans le cytosol est stocké majoritairement sous forme de RE tandis qu'une autre partie est convertie en rétinal (RAL) via une réaction limitante, pour ensuite être métabolisé en RA. Lié à une protéine cytosolique de liaison spécifique, la CRABP II (cellular retinoic acid-binding protein), le RA est transporté dans le noyau.

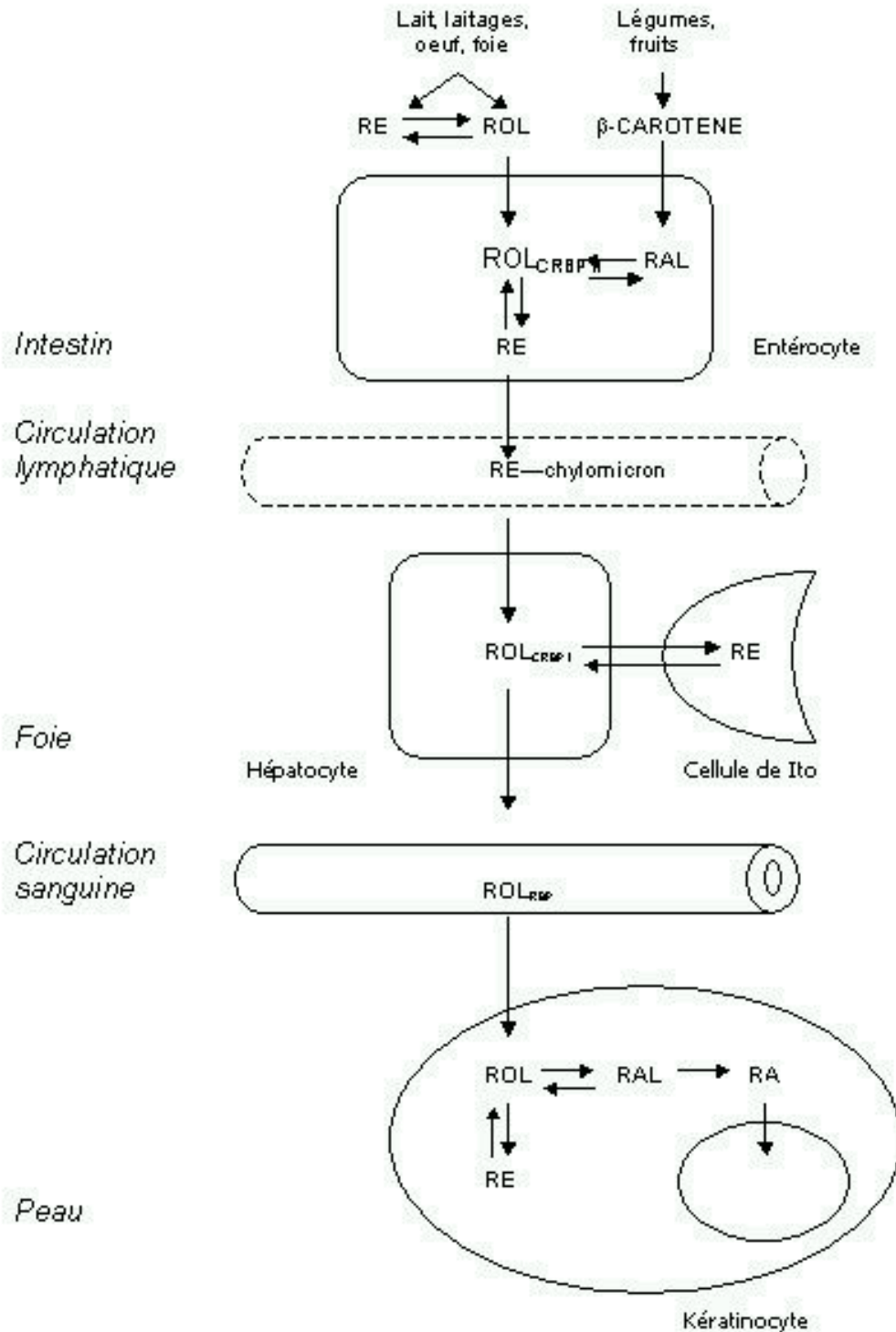


Figure 7 : Métabolisme général de la vitamine A au niveau cytosolique (Campanelli, 2002).

4.2. Métabolisme nucléaire (Campanelli, 2002) (Riahi et al., 2016)

Une fois dans le noyau, le RA (AR dans la figure 8), se lie à un récepteur nucléaire faisant partie des récepteurs nucléaires des stéroïdes, de la vitamine D et des hormones thyroïdiennes.

Il existe deux types de récepteurs pouvant lier le RA.

- les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) qui se composent de trois sous-types (RAR- α , RAR- β , RAR- γ) qui présentent de multiples isoformes. Leurs ligands sont l'acide all-trans rétinoïque et l'acide 9-cis rétinoïque.
- les récepteurs X rétinoïdes (RXR), également composés de trois sous-types (RXR- α , RXR- β et RXR- γ), et présentant de nombreuses isoformes. Son ligand est l'acide 9-cis rétinoïque.

La liaison de l'acide rétinoïque à son récepteur active le complexe ligand-récepteur formé qui peut ensuite se lier à l'ADN, au niveau d'une région spécifique du gène RARE (élément de réponse de l'acide rétinoïque) et régule la transcription des gènes.

Pour fonctionner, le complexe formé doit former un dimère avec un autre récepteur, ce qui peut donner lieu à deux formes de dimères :

- l'hétérodimère RAR-RXR
- l'homodimère RXR-RXR

Les dimères ainsi formés se lient au RARE pour modifier l'expression des gènes (activation ou répression). De plus, les récepteurs RXR peuvent également se complexer avec les récepteurs de la vitamine D, des hormones thyroïdiennes et tous les sous-types des RAR ou RXR ainsi que leurs multiples isoformes.

Différents rétinoïdes utilisés topiquement ont montré une sélectivité pour des sous-types particuliers de récepteurs. Ainsi, le RAR- γ est principalement exprimé dans l'épiderme tandis que le RAR- β se trouve dans les fibroblastes dermiques. Le RAR- α est exprimé à un niveau plus élevé dans la peau embryonnaire et est important dans la croissance cellulaire et la différenciation.

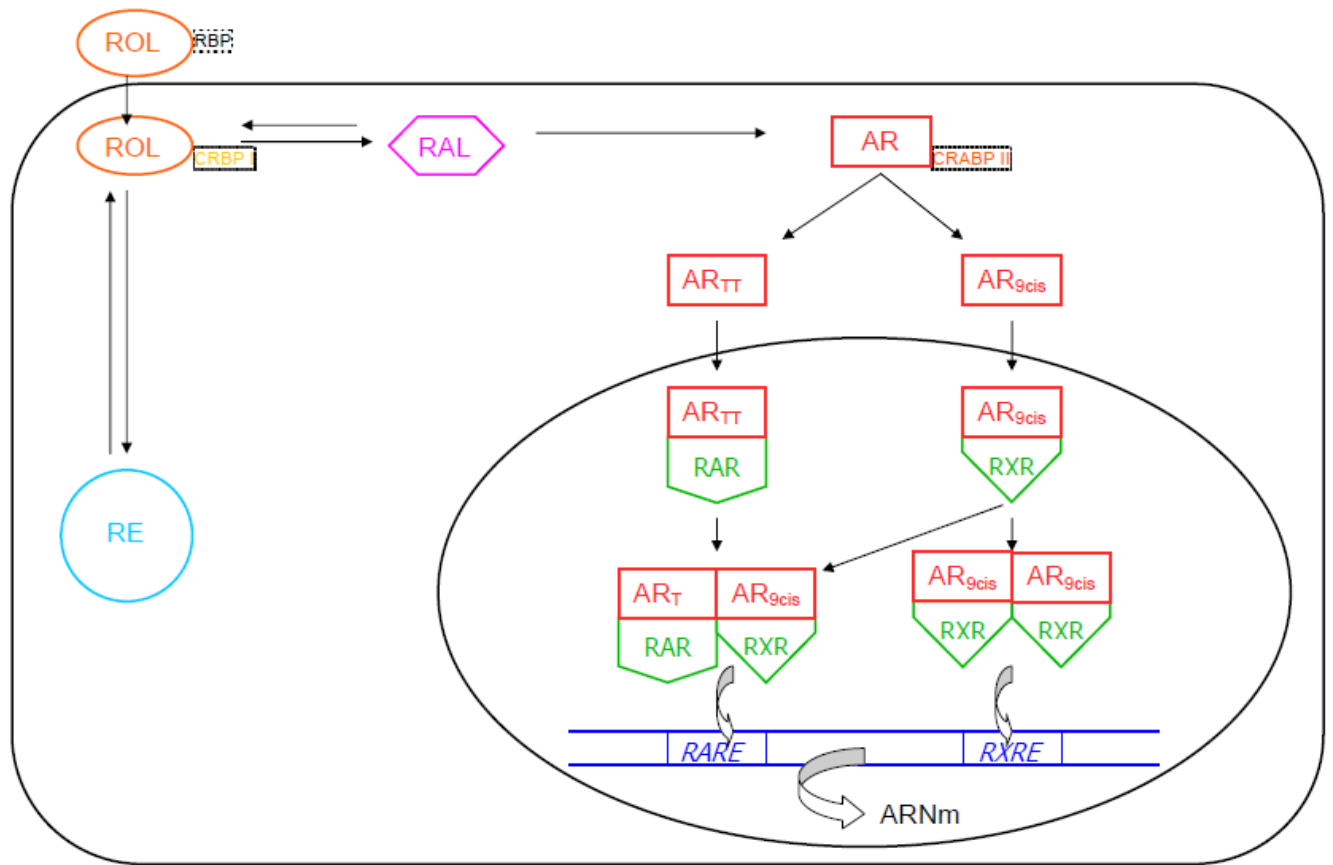


Figure 8 : Mécanisme intra-kératinocytaire de la vitamine A

CHAPITRE 3

Les applications du rétinol

5. Le rétinol dans l'alimentation

Sous forme alimentaire, la vitamine A peut se présenter de deux façons :

- le rétinol et le rétinal qui sont les formes actives, immédiatement disponibles pour le corps, et obtenues à partir de produits d'origines animales.
- les provitamines, qui doivent préalablement être transformées en formes actives. Elles sont obtenues par les fruits et les légumes et sont connues sous le nom de caroténoïdes.

De plus, la vitamine A est liposoluble et peut donc être stockée par le corps, majoritairement dans le foie. Si besoin, l'organe libère la vitamine A et l'achemine aux endroits voulus via la circulation sanguine.

Le tableau suivant (tableau 2) présente de façon succincte les doses nécessaires recommandées pour les adultes, les symptômes liés à l'hyper et hypovitaminose ainsi que les principales sources alimentaires de vitamine A.

Tableau 2 : Quelques informations à propos du rétinol dans l'alimentation

| Propriétés du rétinol | |
|--|---------------|
| Solubilité | Lipide |
| QQR* homme adulte | 900 µg/jour |
| QQR femme adulte | 700 µg/jour |
| QQR maximale homme adulte | 3,000 µg/jour |
| QQR maximale femme adulte | 3,000 µg/jour |
| Effets de l'hypovitaminose | |
| Cécité nocturne Kératomalacie Peau pâle et sèche | |
| Effet de l'hypervitaminose | |

| |
|---|
| <p>Toxicité hépatique</p> <p>Peau sèche</p> <p>Perte des cheveux</p> <p>Effets tératologiques</p> <p>Ostéoporose (à long terme)</p> |
| Sources |
| <p>Foie et autres organes</p> <p>Produits laitiers enrichis</p> <p>Fruits foncés</p> <p>Légumes-feuille</p> |

*Quantité quotidienne recommandée

6. Les applications médicales du rétinol

Le rétinol fait l'objet d'une entrée dans le dictionnaire Vidal (Vidal, 2013) et est mentionné comme jouant un rôle important dans la formation du pourpre rétinien (adaptation vision nocturne), dans la multiplication cellulaire et la trophicité (processus participant à la nutrition et à croissance) épithéliale et tissulaire.

Il est utilisé selon plusieurs voies d'administration :

- par voie orale dans la prise en charge de carences en vitamine A
- par voie parentérale, dans la prise en charge de carences ou en cas de malabsorptions digestives
- par voie topique : prise en charge de dermatites irritatives
- par voie ophtalmique : cicatrisation de la cornée, xérosis des tissus conjonctifs ou cornéens.

Récemment, la thérapie rétinolique a été envisagée pour la chimio prévention des cancers de la peau induits par les rayonnements ultraviolets (UV). Malheureusement, les rétinoïdes se révèlent être des tératogènes puissants chez les animaux et l'Homme, ce qui limite actuellement cet emploi (Wang, 2000).

L'application topique de l'acide rétinoïque (trétinoïne) a été utilisée avec succès pour le traitement de plusieurs affections cutanées telles que l'acné, le psoriasis, l'ichtyose, le photo vieillissement, la kératose actinique ou encore la dermatite atopique (Bailly et al., 1998) (Riahi et al., 2016).

Les femmes acnéiques ayant subi ce type de traitement ont déclaré sentir leur peau plus lisse et présentant moins de rides après l'usage de produits contenant des rétinoïdes (Buchanan & Gilman, 2016).

Après la publication d'un rapport montrant que la trétinoïne rajeunissait l'épiderme, un groupe de chercheurs a approfondi ses travaux et a prouvé que les patients traités par la trétinoïne présentaient

une amélioration de l'atrophie épidermique induite par la lumière du soleil et des troubles de la pigmentation (Kligman, Duo & Kligman, 2009). Outre l'exposition prolongée au soleil, d'autres facteurs comme le diabète ou l'hypothyroïdie, se sont avérés causer une atrophie épidermique et une prolifération réduite des fibroblastes. Après étude, il s'est avéré que ces effets pouvaient être inversés par l'usage de rétinoïdes, grâce à une augmentation de l'épaisseur épidermique et à la production de collagène (Lateef, Abatan, Aslam, Stevens & Varani, 2005).

Suite à de tels résultats, l'industrie cosmétique s'est emparée des rétinoïdes dans le but de les utiliser dans des produits visant à améliorer les signes de vieillissement cutané.

7. L'utilisation du rétinol en cosmétologie

La majeure partie des études sur l'utilisation des rétinoïdes dans l'amélioration de l'apparence des rides est axée sur l'acide rétinoïque en usage topique. Il est considéré comme l'un des composés les plus efficaces dans le traitement des signes du vieillissement cutané, y compris les ridules et les taches. Cependant, son usage doit être fait en prenant certaines précautions afin d'éviter les effets indésirables. Le rétinol est quant à lui un intermédiaire formé lors de la conversion du rétinol en acide rétinoïque, et présente des avantages dans la réduction des rides. Même si l'usage topique du rétinol présente une plus faible action par rapport au rétinol ou encore à l'acide rétinoïque dans les études in vivo (Ramos-e-Silva et al., 2013), son action est prouvée être l'une des plus efficaces pour réduire les signes visibles du vieillissement dans les cosmétiques (Wang, 2000).

8. Des problèmes d'instabilités

Les rétinoïdes sont photoréactifs, phototoxiques et photocarcinogéniques (Fu et al., 2003). L'une des préoccupations majeures dans l'utilisation des rétinoïdes dans les cosmétiques est l'instabilité, surtout en présence d'oxygène et de lumière. Afin de pallier à ce problème et augmenter la stabilité des rétinoïdes dans le produit fini, il est possible de prendre certaines précautions lors de la formulation et du conditionnement en contrôlant l'environnement (exposition minimale à l'oxygène et à la lumière). (Ramos-e-Silva et al., 2013)

De plus, l'utilisation d'un emballage primaire adapté, comme un système d'air-less et l'utilisation d'un contenant opaque pourrait prévenir la dégradation des composés lors de l'utilisation normale par le consommateur.

D'autres stratégies peuvent également être utilisées, comme l'encapsulation des rétinoïdes ou encore l'inclusion d'antioxydants dans le but de stabiliser le produit (Bissett, 2009).

Les produits de traitement anti-âge topiques contenant du rétinol sont devenus de plus en plus populaires au cours de la dernière décennie et peuvent inclure des systèmes polymériques de libération du rétinol permettant l'amélioration de la stabilité et de la durée de conservation des produits contenant du rétinol. Ils permettent également d'en réduire le potentiel irritant en ralentissant le taux de pénétration épidermique (McCook, 2016)

Méthode d'obtention et caractérisation du rétinol

9. Synthèse du rétinol

Le rétinol pur est une molécule très facilement oxydable et doit être préparée et transportée à basse température et atmosphère inerte. Lorsqu'il est préparé comme supplément diététique, le rétinol est stabilisé sous forme d'esters dérivés d'acétate de rétinyle ou de palmitate de rétinyle.

Pour la synthèse du rétinol, il faut tenir compte de trois paramètres, à savoir la cyclisation, la stéréosélectivité (16 stéréoisomères possibles) et la stabilité liée au système polyénique.

Dans la littérature (Mercier & Chabardes, 1994), la synthèse industrielle du rétinol par quatre entreprises différentes a été étudiée dans un même article.

En premier lieu, la bêta-ionone est synthétisée selon le mécanisme présenté à la figure 9.

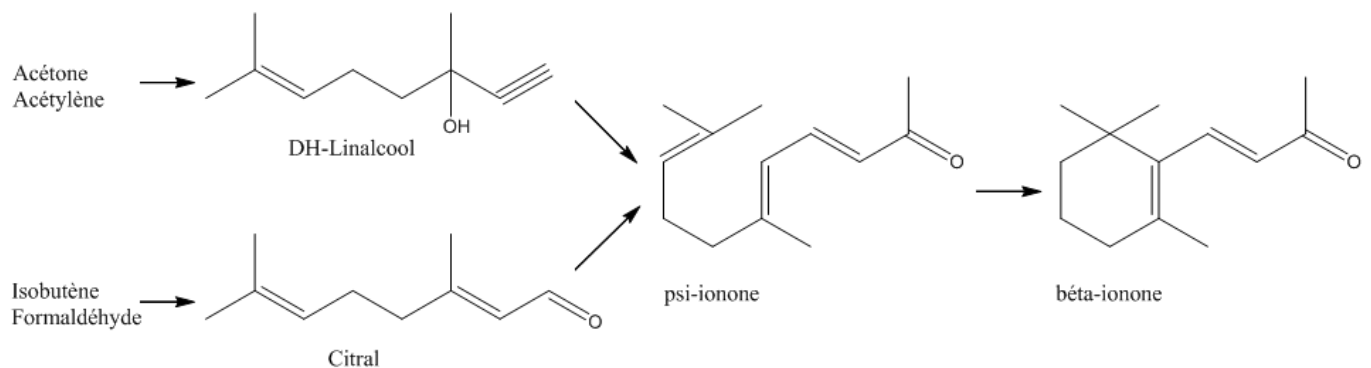


Figure 9 : Synthèse de la bêta-ionone

La synthèse de la bêta-ionone est ensuite suivie par celle du rétinol selon trois méthodes différentes présentées à la figure 10. Les premières et troisièmes méthodes utilisent des réactions d'additions et d'éliminations : la première utilisant une réaction de Grignard et la dernière une synthèse de Julia. La deuxième méthode utilise une réaction de Wittig.

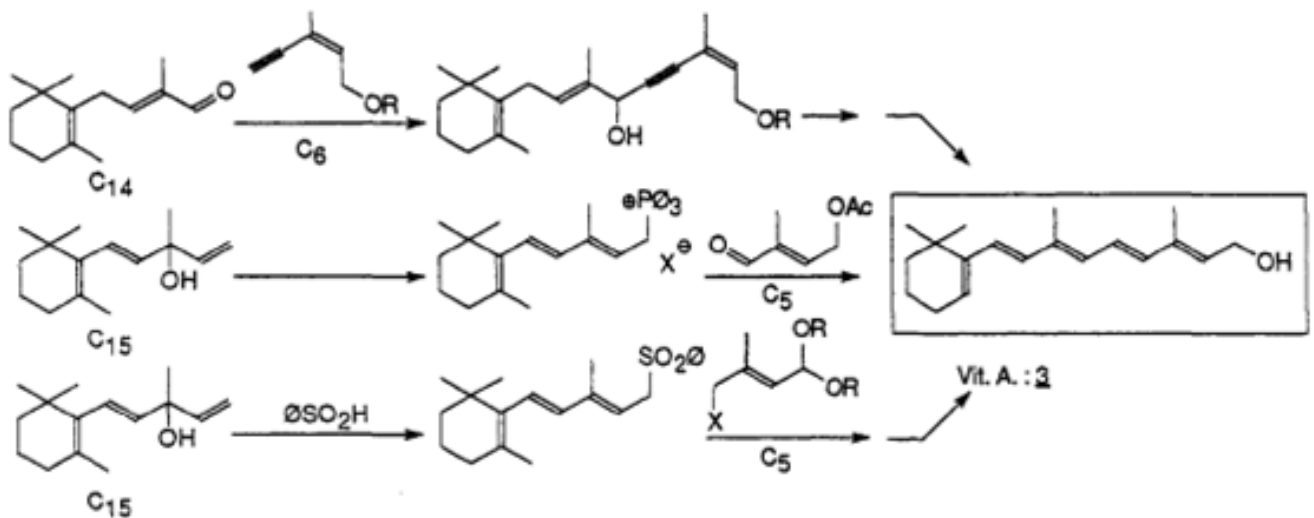


Figure 10 : Synthèse du rétinol selon trois méthodes

10. Biosynthèses

10.1. Biosynthèse du rétinol

La biosynthèse du rétinol est présentée sur la figure suivante (figure 11).

Le rétinol est synthétisé à partir de la décomposition du β -carotène (provitamine A). Une première enzyme va permettre la formation d'un époxyde au niveau de la double liaison centrale du β -carotène. Cet époxyde sera ensuite attaqué par l'eau, créant deux groupes hydroxyles au centre de la molécule. Le clivage s'effectue lors de la réduction des hydroxyles en aldéhydes via le NADH. Le rétinol ainsi produit est alors réduit en rétinol grâce à une deuxième enzyme (Dewick, 2009).

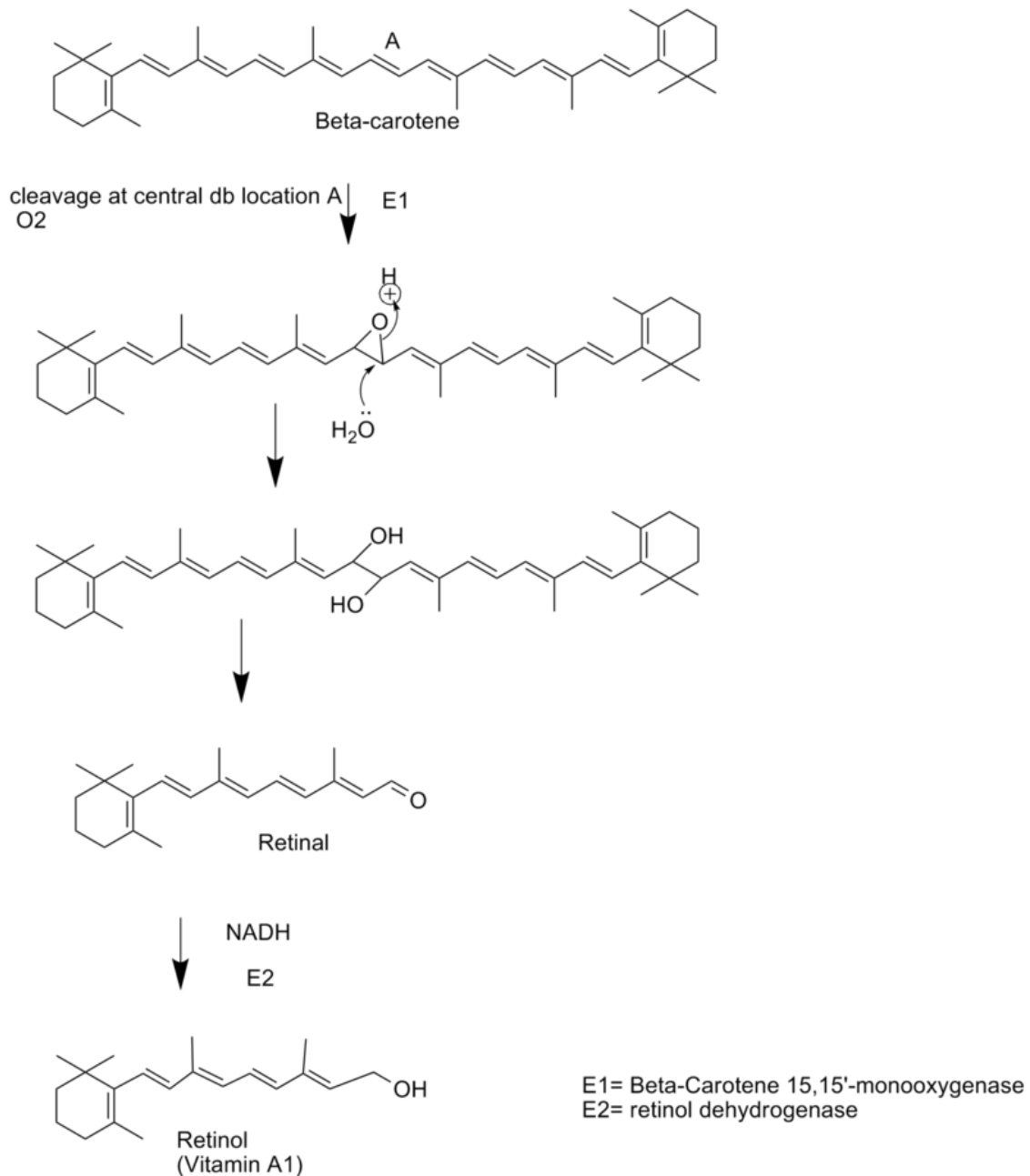


Figure 11 : Biosynthèse du rétinol (Wikipédia, 2016)

10.2. Biosynthèse de l'acide rétinoïque

Après la biosynthèse du rétinol, l'acide rétinoïque peut à son tour être produit dans l'organisme par deux étapes séquentielles d'oxydation qui convertissent le rétinol en rétinaldéhyde puis en acide rétinoïque de façon irréversible. Les enzymes responsables de la production d'acide rétinoïque pour le contrôle de l'expression génique sont la rétinol déshydrogénase qui métabolise le rétinol en rétinal et les rétinaldéhyde déshydrogénases (RALHD1, RALHD2 et RALHD3) qui métabolisent le rétinal en acide rétinoïque (Duester, 2008).

11. Méthode de caractérisation

11.1. Caractérisation du rétinol par spectroscopie

La spectrophotométrie n'est pas appropriée pour un dosage d'échantillons commerciaux en raison d'autres composants chevauchant totalement ou partiellement le signal du produit d'intérêt (Wang, 2000). Cependant, cette méthode peut être utilisée pour contrôler la qualité du rétinol avant utilisation dans les produits afin d'en vérifier la pureté.

11.2. Caractérisation du rétinol par HPLC

Des méthodes analytiques pour le rétinol et le rétinol ont été développées en utilisant la chromatographie liquide haute performance (HPLC).

Dans une première étude, l'acide all-trans-rétinoïque n'a pas pu être séparé de l'acide 13-cis-rétinoïque, et plusieurs conditions chromatographiques ont dûes être développées afin d'analyser des échantillons commerciaux. La colonne en phase inverse utilisée ici est une Vydoc 201 TP octadécylsilyle C18, et les composés sont élués avec du méthanol. Ici, la HPLC est couplée à un détecteur UV fonctionnant à 345, 368 et 340 nm (respectivement pour l'acide trans-rétinoïque, l'acide 13-cis-rétinoïque et le rétinol) (Wang, 2000).

Dans une deuxième étude, des standards de rétinoïdes (acide all-trans-rétinoïque, acide 13-cis-rétinoïque, rétinol, rétinol et palmitate de rétinyle) ont été ajoutés aux échantillons analysés. La colonne utilisée ici est une colonne Nucleosil en phase inverse 120-5 mm C18 précédée d'une pré-colonne (Macherey Na-gel, Oensingen, CH). Les extraits ont été élués en utilisant un gradient linéaire de THF (45% à 95%) dans de l'acétate d'ammonium à 1%. Les rétinoïdes ont été détectés par absorption UV à 365 nm, tandis que la radioactivité a été mesurée par un détecteur de flux associé à la HPLC (Bailly et al., 1998).

11.3. Caractérisation de la pénétration cutanée du rétinol – spectroscopie de Raman

Une autre étude montre que la pénétration du trans-rétinol peut être mesurée par la spectroscopie Raman. C'est une méthode non destructive et non intrusive qui permet la caractérisation de la composition de la structure externe d'un matériau. Le phénomène physique impliqué est la modification légère de la fréquence de la lumière émise pour l'analyse par le milieu étudié. La différence entre les deux fréquences est appelée effet Raman et correspond à un échange d'énergie. Une lumière monochromatique est donc émise sur l'échantillon et la lumière diffusée est ensuite analysée.

Le procédé a été testé avec un système trans-rétinol dans un mélange propylène glycol (PG)/éthanol. La pénétration du trans-rétinol dans la peau interne de l'avant bras est ensuite mesurée et ce, sur une période de 10h après l'application. Une corrélation entre la pénétration du trans-rétinol et celle du PG est observée et peut être expliquée par le fait que le PG soit un amplificateur de pénétration (Pudney, Mélot, Caspers, Van Der Pol & Puppels, 2007).

11.4. Caractérisation de l'acide rétinoïque

Les méthodes d'analyses de la détermination de l'acide rétinoïque comprennent la colorimétrie, la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse, la spectrophotométrie dérivée et la chromatographie liquide (Wang, 2000).

Règlementaire, effets sur l'Homme et sur l'environnement

12. Le rétinol et la réglementation

12.1. Réglementation européenne

La trétinoïne ou acide rétinoïque ainsi que ses sels font partie des substances interdites dans les produits cosmétiques (mention dans l'annexe II du Règlement européen) (Journal officiel de l'Union européenne, 2009).

12.2. Réglementation canadienne

Le rétinol apparaît dans la liste critique des ingrédients cosmétiques (Santé Canada), produite par Santé Canada. Ainsi le rétinol et ses esters, à savoir le rétinol, l'acétate de rétinyle et le palmitate de rétinyle, sont soumis aux restrictions suivantes :

- Concentration permise : inférieure ou égale à 1,0% d'équivalent rétinol.
- Le facteur de conversion entre le rétinol et d'autres équivalents rétinol doit être pris en compte. L'exemple donné dans la liste critique est le suivant : 1.0% p/p de rétinol équivaut à 1.15% p/p d'acétate de rétinyle et à 1.83% p/p de palmitate de rétinyle.

Il ne fait cependant pas l'objet de mises en garde et précautions nécessaires à l'emploi.

12.3. Réglementation américaine

La Food and Drug Administration (FDA) approuve l'utilisation de l'acide rétinoïque pour l'usage cutané. Le rétinol est également approuvé et largement présent sur le marché dans de nombreux produits cosmétiques anti-rides OTC. (Buchanan & Gilman, 2016).

12.4. L'unité internationale et le rétinol équivalent

Une unité internationale UI de la vitamine A correspond à 0.3 µg de rétinol, qui est considérée comme l'unité de base.

Les précurseurs de la vitamine A, aussi appelés provitamines, sont convertis en forme active dans le corps. C'est pour cette raison que les taux de vitamine A sont mesurés en rétinol équivalents afin de permettre la comparaison entre l'activité vitaminique des différents dérivés de la vitamine A.

A titre d'exemple, un RE équivaut à 0.001 mg de rétinol, 0.006 mg de bêta-carotène ou encore 3.3 UI de vitamine A.

13. Impact sur l'Homme

L'utilisation topique de la trétinoïne et des produits contenant du rétinol est associée à certains effets indésirables comme des érythèmes, des troubles de la desquamation, un prurit et une sensation de brûlure chez un taux élevé de patients. Ces effets secondaires sont appelés "réaction rétinolique" et est observée plus fréquemment dans l'utilisation de la trétinoïne que dans celle du rétinol. Cette réaction dépend également de la dose administrée et diminue avec le temps (Buchanan & Gilman, 2016).

Les rétinoïdes sont des composés chimiques irritants. Cependant, le choix du rétinoïde peut réduire l'irritation cutanée. Ainsi, le rétinol est mieux toléré par la peau que l'acide rétinoïque, le rétinol a un potentiel d'irritation similaire au rétinol, tandis que les esters de rétinol sont les mieux tolérés. D'autre part, l'irritation peut également être atténuée en prenant des précautions particulières lors de la formulation soit par l'ajout d'autres composés actifs tels que des anti-inflammatoires ou en régulant la libération et la diffusion dans la peau de la molécule irritante (Riahi et al., 2016) (Ramos-e-Silva et al., 2013).

L'utilisation de rétinoïdes par les femmes enceintes ou désirant le devenir est encore controversée. Au cours des 20 dernières années, aucun effet secondaire à long terme n'a été observé chez les jeunes adultes utilisant la trétinoïne. Cependant, par voie orale, les rétinoïdes ont des effets tératogènes connus, ce qui lance un débat sur la prescription topique de ces composés. Dans une étude réalisée sur des femmes exposées à la trétinoïne de façon topique en début de grossesse, il a été déterminé que la molécule n'accroissait pas le risque de malformations congénitales majeures (Jick, Terris & Jick, 1993).

Il est également conseillé de ne pas appliquer de produits à base de rétinoïdes sur une peau irritée ou altérée, d'éviter le contact avec les yeux et d'éviter l'exposition solaire sans une haute protection.

14. Impact sur l'environnement

D'après la fiche de données de sécurité (MSDS) du rétinol (Sigma-Aldrich, 2016), proposée par Sigma-Aldrich, il n'existe pas d'informations disponibles concernant la toxicité, la persistance et dégradabilité, le potentiel bioaccumulatif, la mobilité dans le sol et autres effets négatifs du rétinol sur l'environnement.

Cependant, une autre MSDS (Science lab) indique que les produits de dégradations sont moins toxiques que le rétinol lui-même.

CONCLUSION

Sur le marché actuel, il existe plusieurs types de soins agissant sur les rides du visage. Parmi les actifs utilisés dans ces produits cosmétiques, le rétinol est l'un des premiers à avoir été découvert, suite aux effets remarquables après son utilisation initiale. En effet, après une application topique du rétinol dans le traitement de l'acné, les patients ont pu remarquer une amélioration de l'apparence de leur peau, à savoir une réduction des rides et ridules ainsi que des effets bénéfiques sur le teint, l'éclat et l'élasticité de la peau.

Cependant, certains effets secondaires indésirables ont pu se faire ressentir après utilisation du rétinol, comme des érythèmes, des troubles de la desquamation, un prurit ainsi qu'une sensation de brûlure. Dans le but de limiter les effets irritants liés à l'utilisation topique des rétinoïdes, certaines mesures réglementaires ont été prises. Ainsi, la FDA approuve l'usage de l'acide rétinoïque et le rétinol est largement présent sur le marché américain, sous forme de nombreux produits OTC. Du côté canadien, Santé Canada mentionne le rétinol et ses esters dans la liste critique des ingrédients cosmétiques et restreint leurs utilisations à une concentration de 1% d'équivalent-rétinol. En Europe, le Règlement interdit l'usage de l'acide rétinoïque et de ses sels dans les produits cosmétiques.

Actuellement, de nombreuses recherches sont menées afin d'améliorer la tolérance du rétinol et d'en préserver l'intégrité. En effet, le rétinol est une molécule instable, facilement dégradée à la lumière et capable de générer des radicaux, notamment à cause de la présence d'insaturations sur sa chaîne latérale (même si cette capacité lui permet également de jouer un rôle d'antioxydant en captant les autres espèces réactives à l'oxygène).

Parmi les solutions trouvées pour protéger le rétinol, il est pertinent de mentionner l'utilisation de conditionnements adaptés, comme des systèmes air-less et opaques. Il est également possible d'encapsuler le principe actif, ce qui permet de contrôler sa libération et d'en limiter le caractère irritant. Finalement, l'ajout d'autres molécules actives est une solution également explorée, tant pour diminuer la concentration en rétinol du produit que pour en améliorer l'efficacité et la tolérance, pour une utilisation à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- Bailly, J., Crettaz, M., Schiffers, M., & Marty, J. (1998). In vitro metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid. *Experimental dermatology*, 7(1), 27-34.
- Bissett, D. L. (2009). Common cosmeceuticals. *Clinics in dermatology*, 27(5), 435-445.
- Buchanan, P. J., & Gilman, R. H. (2016). Retinoids: literature review and suggested algorithm for use prior to facial resurfacing procedures. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 9(3), 139.
- Campanelli, A. (2002). *Etude rétrospective sur le développement des kératoses actiniques lors de l'application topique à long terme de rétinaldéhyde 0.05%*. Faculté de médecine de l'Université de Genève.
- Connor, M. J., & Smit, M. H. (1987). The formation of all-trans-retinoic acid from all-trans-retinol in hairless mouse skin. *Biochemical Pharmacology*, 36(6), 919-924.
- Dewick, P. M. (2009). *Medicinal natural products*: John Wiley & Sons, Ltd.
- Didierjean, L., Carraux, P., Grand, D., Sass, J. O., Nau, H., & Saurat, J.-H. (1997). Topical retinaldehyde increases skin content of retinoic acid and exerts biologic activity in mouse skin. *Journal of investigative dermatology*, 107(5), 714-719.
- Duester, G. (2008). Retinoic Acid Synthesis and Signaling during Early Organogenesis. *Cell*, 134(6), 921-931.
- Fu, P., Cheng, S. H., Coop, L., Xia, Q., Culp, S., Tolleson, W., & Wamer, W. (2003). Photoreaction, Phototoxicity, and Photocarcinogenicity of Retinoids. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, (2), 165-165.
- Gropper, S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2009). *Advanced nutrition and human metabolism*. Canada: Wadsworth/Cengage Learning.

Isomères et Propriétés Physiques de la Vitamine A. (2009).

Jick, S., Terris, B., & Jick, H. (1993). First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *The Lancet*, 341(8854), 1181-1182.

Règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil (2009).

Kafi, R., Kwak, H. S. R., Schumacher, W. E., Cho, S., Hanft, V. N., Hamilton, T. A., ... Fisher, G. J. (2007). Improvement of naturally aged skin with vitamin a (retinol). *Archives of Dermatology*, 143(5), 606-612.

Kligman, L. H., Duo, C. H., & Kligman, A. M. (2009). Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. *Connective tissue research*.

Lateef, H., Abatan, O. I., Aslam, M. N., Stevens, M. J., & Varani, J. (2005). Topical pretreatment of diabetic rats with all-trans retinoic acid improves healing of subsequently induced abrasion wounds. *Diabetes*, 54(3), 855-861.

McCook, J. P. (2016). Topical Products for the Aging Face. *Clinics in Plastic Surgery*.

Mercier, C., & Chabardes, P. (1994). Organometallic chemistry in industrial vitamin A and vitamin E synthesis. *Pure and applied chemistry*, 66(7), 1509-1518.

Moon, R. C., Grubbs, C. J., Sporn, M. B., & Goodman, D. G. (1977). Retinyl acetate inhibits mammary carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea. *Nature*, 267(5612), 620-621.

National Cancer Institute. Retinyl acetate. *Drug dictionary*.

Oren, T., Sher, J. A., & Evans, T. (2003). Hematopoiesis and retinoids: development and disease. *Leukemia & lymphoma*, 44(11), 1881-1891.

Pudney, P. D. A., Mélot, M., Caspers, P. J., Van Der Pol, A., & Puppels, G. J. (2007). An In Vivo Confocal Raman Study of the Delivery of Trans Retinol to the Skin. *Applied Spectroscopy*, 61(8), 804-811.

Raghu, P., & Sivakumar, B. (2004). Interactions amongst plasma retinol-binding protein, transthyretin and their ligands: implications in vitamin A homeostasis and transthyretin amyloidosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1703(1), 1-9.

Raifen, R., Altman, Y., & Zadik, Z. (1996). Vitamin A Levels and Growth Hormone Axis. *Hormone Research in Paediatrics*, 46(6), 279-281.

Ramos-e-Silva, M., Celem, L. R., Ramos-e-Silva, S., & Fucci-da-Costa, A. P. (2013). Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31(6), 750-758.

Riahi, R. R., Bush, A. E., & Cohen, P. R. (2016). Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *American journal of clinical dermatology*, 17(3), 265-276.

Liste critique des ingrédients cosmétiques.

Science lab. MSDS rétinol. Repéré le 15/10/2016, à www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924809

Shao, Y., He, T., Fisher, G. J., Voorhees, J. J., & Quan, T. (2016). Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo. *International Journal of Cosmetic Science*.

Sigma-Aldrich. (2016). Rétinol. Repéré le 15/10/2016, à <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/r7632?lang=fr®ion=CA>

Sorg, O., & Saurat, J.-H. (2014). Topical retinoids in skin ageing: a focused update with reference to sun-induced epidermal vitamin A deficiency. *Dermatology*, 228(4), 314-325.

Törmä, H., & Vahlquist, A. (1984). Vitamin A uptake by human skin in vitro. *Archives of dermatological research*, 276(6), 390-395.

United States Food and Drug Administration. Vitamin A.

Vidal. (2013). Rétinol. Repéré le 16/10/2016,

Wang, L.-H. (2000). Simultaneous determination of retinal, retinol and retinoic acid (all-trans and 13-cis) in cosmetics and pharmaceuticals at electrodeposited metal electrodes. *Analytica Chimica Acta*, 415(1-2), 193-200.

Wikipédia. (2016). Biosynthesis of retinol. Repéré le 16/10/2016,

Wolf, G. (2001). The discovery of the visual function of vitamin A. *The Journal of nutrition*, 131(6), 1647-1650.

Résumé

Utilisé depuis des années en cosmétologie, le rétinol est une molécule efficace qui améliore les signes du photo-vieillessement cutané, caractérisés par des rides profondes, l'inélasticité, la présence de taches pigmentaires ou encore la rugosité de la peau. Le rétinol possède en effet un grand nombre de propriétés prouvées pour agir efficacement contre différents problèmes cutanés, et son efficacité pour le traitement des signes du vieillissement a été confirmée dans des études histologiques et cliniques. Surtout recommandé pour sa puissante action antirides, le rétinol est aujourd'hui reconnu par les dermatologues pour son efficacité incontestée dans la réduction des signes cutanés de l'âge. Il faut cependant savoir que le rétinol est un ingrédient cosmétique difficile à stabiliser en raison de sa sensibilité à la lumière, à l'oxygène ou encore à la chaleur. Les efforts de recherche se sont portés sur des formulations permettant une meilleure stabilité du rétinol, une optimisation de sa pénétration dans la peau ainsi que de la diminution de son potentiel irritant.

Abstract

Used for years in cosmetology, retinol is an effective molecule that improves photo-aging skin signs, characterized by deep wrinkles, inelasticity, presence of pigmentary spots or skin roughness. Retinol has many proved of properties for effective action against various skin problems, and its efficacy in treating aging signs has been confirmed in histological and clinical studies. Especially recommended for its powerful anti-wrinkle action, retinol is now recognized by dermatologists for its effectiveness in reducing cutaneous age signs. However, it is necessary to know that retinol is a cosmetic ingredient which presents stabilization difficulties because of its light, oxygen and heat sensitivity. Studies have been focused on formulations allowing a better stability of retinol, on optimization of its skin penetration and on a reduction of its irritating potential.