

# Quand la limite inférieure est celle

*Comme l'oxygène, le fer est indispensable à la vie aérobie et à la production d'énergie. Mais comme l'oxygène, il peut être toxique et potentialise les lésions oxydatives. Il joue ainsi un rôle aggravant dans de nombreuses maladies et dans le vieillissement, en particulier cutané. Le maintien d'un taux de fer libre aussi bas que possible représente potentiellement une approche préventive et thérapeutique dont les bienfaits sont encore largement sous-estimés.*

Barbara S. Polla<sup>\*,\*\*</sup>, Ada S. Polla-Tray<sup>\*\*,\*\*\*</sup>, Anne Pouillot<sup>\*\*</sup>, Luigi L. Polla<sup>\*,\*\*</sup>

\* Forever Laser Institut, 1204 Genève, Suisse  
 \*\* Alchimie Forever, 1204 Genève, Suisse  
 \*\*\* Alchimie Forever LLC, 22206 Arlington VA, États-Unis

**A** lors qu'en pharmacologie classique l'un des soucis permanents est d'atteindre des doses efficaces, dans de nombreux cas, la physiologie humaine recommande plutôt la limite inférieure de la norme. C'est certainement le cas de la tension artérielle, des calories consommées, des graisses et plus généralement du poids corporel. Mais c'est aussi le cas du fer : tout indispensable qu'il soit à notre vie d'être aérobie, puisqu'il est essentiel au transport de l'oxygène, ce dernier n'en joue pas moins un rôle potentiellement délétère dans le vieillissement accéléré, les maladies cardio-vasculaires, l'inflammation et la carcinogénèse.

Ici nous revoyons les évidences en faveur de son rôle délétère et des bénéfices potentiels d'une déplétion contrôlée de fer, en utilisant la peau comme modèle. En effet, la peau peut être considérée comme un laboratoire d'étude particulièrement intéressant du fait

de son accessibilité à l'observation et à l'analyse. La chélation du fer libre dans la peau prévient voire inhibe les réactions d'oxydation, les effets toxiques des rayons UV, l'inflammation et dans certains cas le développement de cancers. Le développement de chélateurs du fer topiques utilisables en cosméceutique ouvre de nouvelles voies à la prévention du vieillissement cutané.

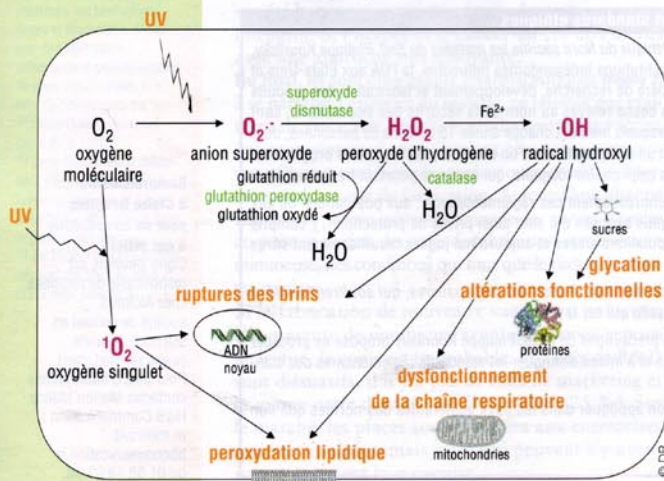
## Oxydants / antioxydants

### Production

L'oxygène, essentiel à la vie cellulaire et à la production d'énergie, est métabolisé en produits toxiques, espèces réactives de l'oxygène (ERO) et radicaux libres de ce dernier. Les radicaux libres sont ainsi appelés car ils sont porteurs d'un électron non apparié dans leur sphère orbitale externe, ce qui les rend particulièrement instables. Les ERO sont produites constamment au cours du métabolisme cellulaire normal. Elles agissent comme messagers secondaires dans toute une série de métabolismes cellulaires, ainsi que dans la croissance et la prolifération cellulaires, et jouent un rôle clé dans les défenses immunitaires et anti-infectieuses.

### Lésions

Cependant, à des concentrations élevées, les ERO deviennent extrêmement toxiques. Elles sont impliquées dans une longue liste de maladies, liste qui va de



**Figure 1** Principales ERO produites au cours du métabolisme de l'oxygène et lésions cellulaires subséquentes

Les différentes ERO (en rose) produites lors du métabolisme de l'oxygène provoquent des lésions de tous les composants cellulaires (en orange) : sucres, protéines, lipides, ADN et mitochondries. Trois des principaux systèmes enzymatiques antioxydants endogènes qui permettent d'éliminer ces ERO sont (en vert) : la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase.

# à atteindre : l'exemple du fer

| Principaux fruits, légumes et plantes antioxydants |  |
|--|--|
| <b>Fruits antioxydants</b>                         | <b>Légumes antioxydants</b>            |
| • Airelles   | • Artichaux                            |
| • Canneberges                                      | • Brocolis                             |
| • Fraises  | • Carottes                             |
| • Fruits d'Argousier                               | • Choux                                |
| • Granades   | • Cressons                             |
| • Mangues  | • Epinards                             |
| • Melons   | • Pommes de terre                      |
| • Myrtilles  | • Tomates                              |
| • Oranges  | <b>Plantes antioxydantes</b>           |
| • Pêches   | • Thé vert                             |
| • Pommes   | • Maté                                 |
| • Prunes   |  |
| • Raisins  |  |
|  | En rose : contiennent de la quercétine |

l'artériosclérose et toutes les maladies relatives, aux maladies inflammatoires et au cancer (1). Les ERO jouent également un rôle central dans le vieillissement, qu'il s'agisse de vieillissement normal, dit chronobiologique, ou de vieillissement accéléré, prématuré, d'origine génétique ou environnementale (photo-vieillesse). Plus de trois cents théories du vieillissement ont été développées, mais les ERO représentent le facteur singulier le plus important et le plus largement reconnu. Dans la peau, les rayons UV représentent le facteur environnemental essentiel qui induit à la fois une production massive d'ERO et un vieillissement prématuré.

Le métabolisme de l'oxygène et les principales ERO produites au cours de ce métabolisme sont schématisés dans la figure 1. Les ERO sont capables d'induire des lésions de l'ensemble des composants cellulaires et extracellulaires : les lipides (peroxydation lipidique), les protéines (altérations conformationnelles et fonctionnelles), les sucres (formation d'AGE\*) et l'ADN (ruptures de brins, dimérisation des thymines), ainsi que les mitochondries (effondrement du potentiel de membrane mitochondrial, dysfonctionnement de la chaîne respiratoire).

En l'absence d'antioxydants endogènes (enzymes) et exogènes (co-facteurs, « scavengers »\*\*2, chélateurs), les ERO conduiraient rapidement à des lésions irréversibles. Les points d'impact principaux des antioxydants endogènes sont également illustrés dans la figure 1.

## Protection

fin début de la vie, il existe probablement un équilibre relativement stable entre oxydants et antioxydants. Avec les années cependant, l'exposition

aux oxydants augmente (toxiques environnementaux divers, fumée de tabac, et au niveau cutané, rayons UV), alors que les antioxydants endogènes diminuent (consommation progressive du « capital antioxydant » individuel, altérations oxydatives, manque de co-facteurs). Il se crée alors un déséquilibre, une accélération des processus pathologiques de nombreuses maladies, et une accélération du vieillissement cutané et général (2).

À ce jour, les mesures préventives reconnues consistent d'une part à prévenir les expositions (fumée de tabac, UV) et d'autre part et à compenser la baisse progressive des antioxydants endogènes par une alimentation riche en fruits, légumes et plantes antioxydants (tableau) ainsi que des suppléments alimentaires (vitamine E, sélénium, zinc). Une autre manière de maintenir un équilibre oxydants/antioxydants favorable est de diminuer le fer libre, qui a en effet le pouvoir de potentialiser le stress oxydant en contribuant à la génération d'ERO particulièrement toxiques et d'altérer ainsi profondément l'équilibre subtil qui existe entre oxydants et antioxydants.

## Le fer, coupable oublié des réactions d'oxydation et du photovieillesse

Les lésions induites par les ERO peuvent être potentialisées par la présence de fer libre (Fe<sup>2+</sup>) disponible pour les réactions de Fenton / Haber Weiss (encadré p. 35). En effet, le Fe<sup>2+</sup> catalyse la transformation de peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyl, le second étant plus réactif et plus toxique que le premier. Les lésions induites par les ERO sont en revanche inhibées par une diminution du fer libre, que ce soit par liaison aux protéines de stockage ou de transport du fer, par chélation, ou par déprivation.

Ce rôle clé du fer dans les réactions d'oxydation est encore confirmé par son effet dans de nombreuses conditions cliniques ou expérimentales liées au stress oxydant. Les lésions d'ischémie-reperfusion par exemple, qui sont à la base de la pathologie oxydative non seulement de l'infarctus du myocarde mais aussi de nombreuses lésions neuronales (notamment les paraplégies expérimentales), sont prévenues ou diminuées par la déplétion en fer, chez l'homme comme dans certains modèles expérimentaux (3).

## Ultraviolets et fer

Dans la peau, le fer cutané catalyse la génération d'ERO en particulier lors d'exposition aux UV. Les lésions membranaires (peroxydation lipidique) et protéiques (diminution et altération de l'élastine, du collagène, et d'autres protéines de la matrice extracellulaire) sont deux éléments essentiels des effets des ERO. L'aspect

(1) Cross CE et al. (1987) *Ann Intern Med* 107 (4), 526-45  
 (2) Mariéthoz E et al. (1988) *Rev Environ Health* 13 (3), 147-68  
 (3) Tuomainen TP et al. (1999) *Circulation* 100 (12), 1274-9

\*1 Advanced glycation endproducts, produits de glycation avancés, composés indésirables qui résultent notamment de la cuisson des aliments.

\*\*2 Composants antioxydants qui piègent les radicaux et les transforment en molécules ou ions stables ; également appelés piègeurs ou éboueurs.

Science

(4) Yin D *et al.* (1992) *Free Radic Biol Med* 13 (5), 543-56  
 (5) Kitazawa M, Iwasaki K (1999) *Biochim Biophys Acta* 1473, 400-8  
 (6) Bissett DL *et al.* (1991) *Photochem Photobiol* 54 (2), 215-23  
 (7) Pourzand C *et al.* (1999) *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (12), 6751-6  
 (8) Reells O *et al.* (2004) *J Invest Dermatol* 122 (6), 1440-7  
 (9) Polla AS *et al.* (2003) *Ageing Res Rev* 2 (1), 25-37  
 (10) Bissett DL *et al.* (1994) *J Am Acad Dermatol* 31 (4), 572-8  
 (11) Bissett DL, McBride JF (1996) *J Am Acad Dermatol* 35, 546-9  
 (12) www.medicine.uiowa.edu/esr/Student-Theses/Jurkiewicz-PhD-1995/Jurkiewicz-PhD-1995.pdf  
 (13) Jurkiewicz BA (1995) *The role of free radicals, iron, and antioxidants in ultraviolet radiation-induced skin damage. Thèse soumise au Graduate College of the University of Iowa*  
 (14) Mitani H *et al.* (2001) *Eur J Pharmacol* 411 (1-2), 169-74

\*3 Par voie orale ou locale.  
 \*4 Cellules de l'épiderme en apoptose.

citrin typique du photovieillessement est directement lié à la peroxydation lipidique des cellules cutanées. Or, la présence de fer ou d'autres métaux catalytiques est nécessaire à l'initiation de la peroxydation lipidique (4). L'utilisation de composés systémiques ou topiques capables d'inhiber cette catalyse en mimant les sites protéiques naturels de liaison du fer inhibe la peroxydation lipidique induite dans des fibroblastes dermiques et protège ces mêmes fibroblastes de la cytotoxicité des UV (5).

En 1991 déjà, Bissett montrait que l'irradiation chronique avec des UVB induisait une augmentation du fer cutané (6). Pourzand a ensuite confirmé dans des lignées de fibroblastes humains que l'irradiation par UVA induisait une libération immédiate de fer labile secondaire au stress oxydant infligé aux lysosomes avec dégradation subséquente des protéines de stockage du fer (7) (figure 2a). Dans la peau, les UV agissent donc de manière opposée à un chélateur, puisqu'ils sont à même de détacher le fer de ses enveloppes protectrices. Le fer cutané est d'ailleurs systématiquement trois fois plus élevé dans la peau exposée aux UV (front, joues) que dans les régions non exposées (fesses, cuisses).

Le relargage du fer sous l'effet des UV contribue non seulement à la toxicité directe des ERO dans la peau, mais également à la signalisation de la réaction inflammatoire. En particulier, le fer relargué à la suite d'une exposition aux UVA représente un facteur modulateur clé de l'activation du facteur de transcription pro-inflammatoire NFκB dans les fibroblastes (8). Finalement, il est intéressant de rappeler que la peau est également un système d'excrétion de fer : 0,24 à 0,26 mg sont ainsi perdus quotidiennement par la desquamation des cellules épithéliales, et dans une moindre mesure par la transpiration.

**Approches thérapeutiques et de prévention**

Même si le rôle du fer dans l'équilibre oxydants/antioxydants et dans la prévention de pathologies oxydatives très diverses a été reconnu (9), les approches de privation ou de chélation représentent encore une voie globalement inexplorée de la prévention du vieillissement général comme du vieillissement cutané. L'absence de chélateurs synthétiques d'utilisation aisée, *per os* ou topique\*3, n'est certes pas étrangère à ce déficit, qui explique probablement aussi l'intérêt actuel pour les chélateurs du fer d'origine naturelle, en particulier la quercétine, un biflavinoïde présent dans de nombreux fruits, légumes et plantes, dont certains fréquemment utilisés en cosméceutique (raisins, myrtilles, fruits d'argousier) (tableau).

**Le modèle de l'hémochromatose**

L'hémochromatose, anomalie fréquente du métabolisme du fer d'origine génétique (gène HFE sur le chromosome 6), représente une pathologie spontanée d'accumulation du fer dans les organes internes mais aussi dans la peau. La peau des patients atteints de cette maladie a un aspect ardoisé et présente un vieillissement accéléré qui constitue d'une certaine manière un paradigme pour le rôle du fer dans le photovieillessement.

**Effets cutanés de chélateurs du fer naturels et synthétiques**

Le terme chélateur vient de *chele*, qui en grec décrit la pince du crabe. Lorsque le fer est chélaté, il est comme pris à l'intérieur de la pince du crabe, et de ce fait inaccessible aux réactions conduisant à la formation de radical hydroxyl.

**Effets des chélateurs du fer sur la prévention des lésions oxydatives cutanées**

En 1994, Bissett *et al.* ont montré que le 2-furildioixime (FDO), un chélateur du fer applicable topiquement, supprime l'érythème induit 24 heures après une irradiation UV de la peau humaine (10). Le FDO prévient aussi bien la formation des « sunburn cells »\*4 dans la peau humaine exposée aux UV que l'inflammation cutanée UV-induite et l'hyperplasie épidermique. La chélation du fer est donc importante dans la photoprotection de la peau humaine.

Deux ans plus tard, les mêmes auteurs démontrent que le même chélateur du fer agit en synergie avec un écran solaire et prévient chez la souris aussi bien l'apparition de rides que l'induction de cancers cutanés par les UV (11). La synergie entre écrans solaires et chélateurs du fer est particulièrement impressionnante dans les travaux de Bissett : si l'on chiffre le retard dans l'appari-

tion des rides ou de tumeurs cutanées (indice de protection) à 1 pour le FDO seul, il était de 1,5 pour l'écran seul, mais de 7 pour la combinaison des deux (11). Cette synergie entre écrans et antioxydants a été récemment corroborée par Karen Burke (*Mount Sinai Hospital, New York*) à la réunion de l'*American Academy of Dermatology* en 2005 : « l'écran solaire ne suffit pas », affirme cette spécialiste du photovieillessement.

En 1995 déjà, B. A. Jurkiewicz avait soutenu à l'université de Iowa une thèse entièrement consacrée au rôle des radicaux libres, du fer, et des antioxydants dans les lésions de la peau induite par les UV (12, 13). Dans ses travaux, elle a réévalué le potentiel des chélateurs du fer dans la prévention de la formation d'ERO dans la peau en utilisant des méthodes biochimiques particulièrement sophistiquées. Ses résultats confirment ceux de Bissett : le fer, sous sa forme Fe<sup>2+</sup>, agit comme un agent de photosensibilisation dans la peau, alors que dans sa forme Fe<sup>3+</sup> il n'exerce pas cet effet. De plus, la chélation du fer dans une peau chroniquement exposée aux UV diminue les réactions d'oxydation et retarde voire prévient la pathologie cutanée subséquente à l'exposition aux UV (figure 2b).

Plus récemment, Mitani *et al.* (14) ont démontré que l'acide kogique (5-hydroxy-2-hydroxyméthyl-4-pyrone, produit par *Aspergillus oryzae*) exerce un effet préventif sur la formation de rides après une exposition aux UV chez des souris *nude*, prévention similaire à celle obtenue avec de puissants chélateurs du fer comme l'O-phénantroline et la 2-furildioixime.

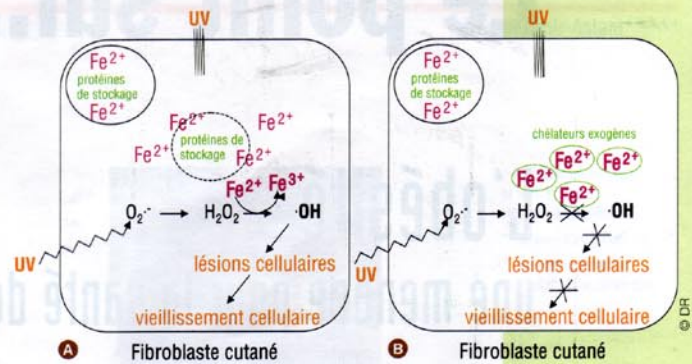
L'acide kogique est un antioxydant, un inhibiteur de la tyrosinase, mais aussi un chélateur du fer. Mitani et d'autres estiment que la chélation du

Le fer, sous sa forme Fe<sup>2+</sup>, agit comme un agent de photosensibilisation dans la peau

**Figure 2** Rôle du fer, de ses protéines de liaison et des chélateurs exogènes dans les lésions oxydatives et le vieillissement cellulaire

**A.** Les UV dégradent les protéines de stockage du fer induisent une libération immédiate de Fe<sup>2+</sup>, qui va catalyser la transformation de peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyl, particulièrement toxique. Ce radical hydroxyl va provoquer des lésions au niveau de tous les composants cellulaires et contribuer à l'accélération du vieillissement de la cellule.

**B.** Les chélateurs exogènes ont le potentiel de capter le fer libre qui devient alors inaccessible aux réactions conduisant à la formation du radical hydroxyl. Les chélateurs exogènes permettent ainsi de diminuer indirectement les lésions oxydatives et retardent voire préviennent le vieillissement cellulaire.



fer rend compte prioritairement de la protection induite par l'acide kojique contre le vieillissement cutané, évalué en l'occurrence par quatre critères principaux : l'apparition de rides, l'hyperplasie de l'épiderme, la conversion du tissu adipeux sous-cutané en tissu fibreux, et l'augmentation des chondroïtines et dermatan sulfates dans le derme superficiel.

**Chélateurs du fer endogènes**

Seite *et al.* (15) ont quant à eux démontré que la ferritine, protéine endogène de liaison du fer, augmente suite à l'exposition aux UVA et que cette induction est inhibée par la chélation du fer, indiquant qu'il existe également des mécanismes cutanés endogènes de protection contre la toxicité du fer. Ce rôle protecteur de la ferritine contre les lésions induites par les UV a depuis lors été confirmé. La ferritine et les autres protéines de transport du fer pourraient donc également représenter une cible pharmacologique de prévention du vieillissement cutané et général. Cependant, à l'heure actuelle, l'utilisation clinique des protéines de liaison du fer telle la ferritine n'est pas encore réalisable.

**Chélateurs du fer naturels**

La cosméceutique, quant à elle, s'est intéressée ces dernières années plus particulièrement aux chélateurs du fer naturels. La quercétine, précédemment mentionnée, est reconnue comme le chélateur le plus efficace, mais il faut également mentionner la génistéine et le kaempferol.

Quoi qu'il en soit, la combinaison, dans des produits topiques anti-âge, d'agents antioxydants et de chélateurs du fer est particulièrement prometteuse. D. Erba *et al.* (16) ont ainsi démontré que la supplémentation en extraits de thé vert (contenant de la quercétine) diminue les lésions oxydatives induites par le fer dans les cellules Jurkat\*, qu'il s'agisse de peroxydation lipidique ou de lésions de l'ADN. Mais l'utilisation d'extraits naturels riches en quercétine comme la myrtille ou le thé vert devra être

complétée dès que possible par le développement et l'utilisation de chélateurs purifiés ou synthétiques formulés pour administration orale et bien sûr, topique.

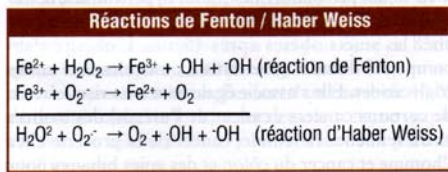
**Des applications dans la cosméceutique de demain ?**

Nous avons vu ici d'une part le rôle délétère du fer libre dans le stress oxydant systémique et cutané et dans le photovieillissement, et d'autre part le potentiel protecteur et réparateur de chélateurs du fer dans les lésions oxydatives et leurs rôles dans la prévention du vieillissement. Ces notions très fondamentales devraient trouver des applications importantes dans la cosméceutique du futur.

Dans un domaine où le stress oxydant menace, et où les développements préventifs et thérapeutiques prennent une place toujours plus importante, le coupable que représente le fer ne devrait plus rester oublié bien longtemps. Plusieurs chercheurs insistent sur le fait que l'augmentation irrémédiable de l'exposition aux UV de populations entières doit nous amener à développer des approches nouvelles de la protection cutanée, sous peine d'une augmentation constante du vieillissement cutané accéléré et surtout du développement de cancers de la peau.

La chélation du fer représente clairement une telle approche. Des chélateurs du fer synthétiques, associés ou non à l'utilisation d'écrans solaires efficaces, pourraient représenter de puissants systèmes de protection contre les effets délétères des UV à court et à moyen terme. Cependant, l'utilisation de chélateurs synthétiques reste encore essentiellement du domaine de la recherche, une situation qui rend probablement compte de l'engouement actuel, dans la prévention du vieillissement cutané, pour les chélateurs du fer d'origine naturelle.

En ce qui concerne le vieillissement général, la diminution du fer disponible à la limite inférieure de la norme pourrait avoir des effets très intéressants en termes de qualité de vie (diminution notamment des processus d'oxydation neurologique) et de longévité. Il a d'ailleurs été suggéré que la longévité plus importante des femmes comparées aux hommes était secondaire à leur statut en fer chroniquement inférieur, en rapport avec leur physiologie spécifique (pertes de fer liées aux menstruations et aux grossesses). En ce qui concerne le fer, la limite inférieure est définitivement celle à atteindre. ●



(15) Seite S *et al.* (2004) *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 20, 47-52  
 (16) Erba D *et al.* (1999) *J nutr* 129 (12) 2130-4

\* Lignée dérivée d'un leucome humain (cellules T) utilisée pour étudier les effets des anticancéreux et des radiations.