

Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané

**L. L. POLLA, A. POUILLOT,
B. S. POLLA***
Genève, Suisse
A. S. POLLA TRAY
Washington DC, USA

* e-mail : barbara@forever-beauty.com

1 INTRODUCTION

Ces dernières années, de plus en plus d'études fondamentales, cliniques et épidémiologiques ont établi le rôle essentiel des antioxydants systémiques (consommés par voie orale sous forme alimentaire ou de suppléments) dans la prévention de différentes maladies liées au vieillissement, et notamment de nombreux cancers (1). Le rôle de ces mêmes antioxydants dans la prévention voire le traitement du vieillissement cutané fait aujourd'hui l'objet de nombreuses études, scientifiques et cliniques, dont les résultats spécifiques sont parfois contradictoires mais transmettent tous le même message : les antioxydants représentent l'une des approches d'avenir de la cosmétologie. A la dernière réunion de l'American Academy of Dermatology à Washington, leur rôle fut débattu en détail aussi bien par les dermatologues que les médecins esthétiques et les cosmétologues.

Nous rappelons ici quelques données de base sur les oxydants et leur rôle dans le vieillissement cutané, la place actuelle des antioxydants en particulier en termes d'efficacité clinique, les résultats contradictoires obtenus, et certains aspects particulièrement intéressants de l'avenir des antioxydants tels l'utilisation préférentielle de phytoantioxydants, les synergies entre antioxydants et l'utilisation de chélateurs du fer en application topique.

1 - LES OXYDANTS ET LES ANTIOXYDANTS

L'oxygène, indispensable à notre vie d'aérobies, est métabolisé dans notre corps par réductions successives en anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et radical hydroxyl ($\cdot OH$) (figure 1a). Ces différents métabolites sont appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) ; certains sont des radicaux libres (comportant un électron non apparié dans leur sphère orbitale externe) alors que d'autres sont non radicalaires (H_2O_2 , oxygène singulet 1O_2) (figure 1b).

Ces ERO jouent, à faible concentration, des rôles importants dans la signalisation, l'activation et la différenciation cellulaires, dans le métabolisme de l'acide arachidonique et à concentrations légèrement plus élevées, dans la protection contre l'infection. En effet, la première ligne de défense contre les microorganismes est constituée par la production, par les globules blancs, de quantités importantes d'ERO. Mais cette production d'ERO doit être strictement contrôlée afin de ne pas devenir délétère pour l'organisme même qui les produit.

Afin de contrôler les concentrations d'ERO, les cellules

Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané

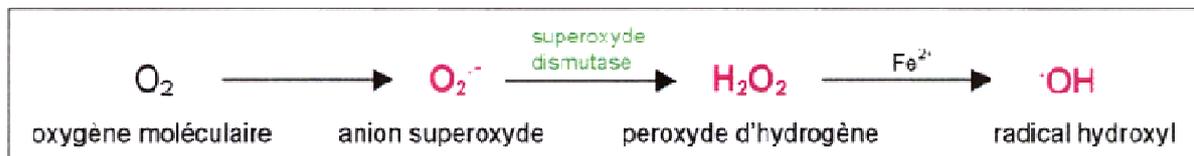
humaines sont équipées de toute une série d'antioxydants endogènes dont les plus connus sont les enzymes superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et thioredoxine reductase (figure 1c) (2). Cependant, ce «capital antioxydant» est progressivement consommé au cours du temps, ceci d'autant plus rapidement que l'exposition aux oxydants est importante. C'est alors que les antioxydants exogènes (non produits par le corps humain) jouent un rôle clé dans la prévention des lésions oxydatives.

2 - ERO, STRESS OXYDANT ET VIEILLISSEMENT CUTANÉ

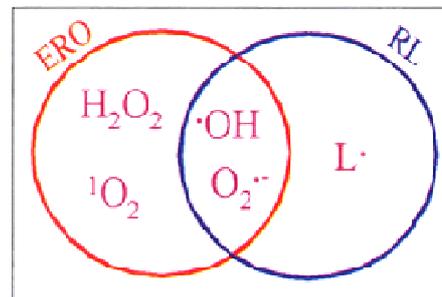
Lorsque l'équilibre naturel entre oxydants et antioxydants est rompu, soit par une augmentation de la production des oxydants, soit par une diminution des antioxydants endogènes, les ERO peuvent potentiellement léser toutes les structures cellulaires: on parle de stress oxydant (3).

Au niveau cutané, l'exposition aux UV est la cause principale du stress oxydant (4). Sous l'effet des UV, des quantités massives d'ERO (notamment, oxygène singulet 1O_2 et $\cdot OH$) sont produites dans la peau. Ces ERO vont induire des lésions multiples de l'ADN, des lipides, des membranes, des protéines intra et extracellulaires et des sucres. Ils entraînent ainsi des altérations immédiates et durables dans l'homéostasie cellulaire (figure 2). Les lésions de l'ADN (lésions simple brin ou dou-

Figure 1. Oxydants et antioxydants endogènes.

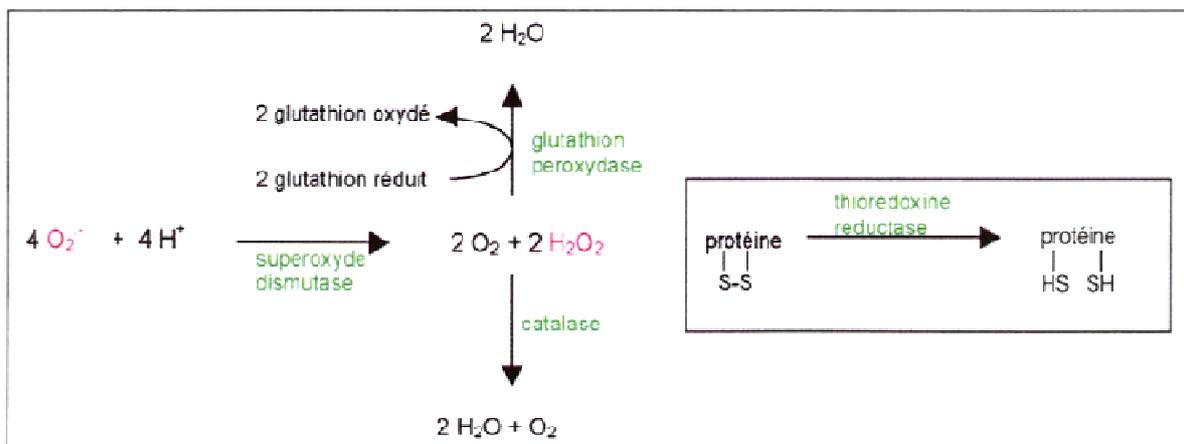


1a. Le métabolisme de l'oxygène génère des espèces réactives de l'oxygène.



ERO :
espèces réactives
de l'oxygène
RL :
radicaux libres
L :
lipides

1b. Espèces réactives de l'oxygène et radicaux libres.



1c : Systèmes enzymatiques antioxydants.

L'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ est maintenu à un niveau de concentration bas par l'enzyme superoxyde dismutase. Le peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 , n'est pas un radical libre et est donc une molécule plus stable. Il peut être catalysé par la catalase ou par la glutathion peroxydase pour former de l'eau. Mais H_2O_2 en excès peut en présence de fer Fe^{2+} générer le radical hydroxyl $\cdot OH$ lequel est particulièrement délétère vis à vis des cellules.

Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané

bles brins, formation de dimères, lésions ou délétions de bases, « cross links » entre ADN et protéines) peuvent former l'une des bases de la carcinogenèse cutanée induite par les UV et des kératoses actiniques qui suivent la précédente (5). Les lésions oxydatives des lipides (peroxydation lipidique), sont en cause dans l'aspect citrin de la peau exposée aux UV. Quant à l'altération

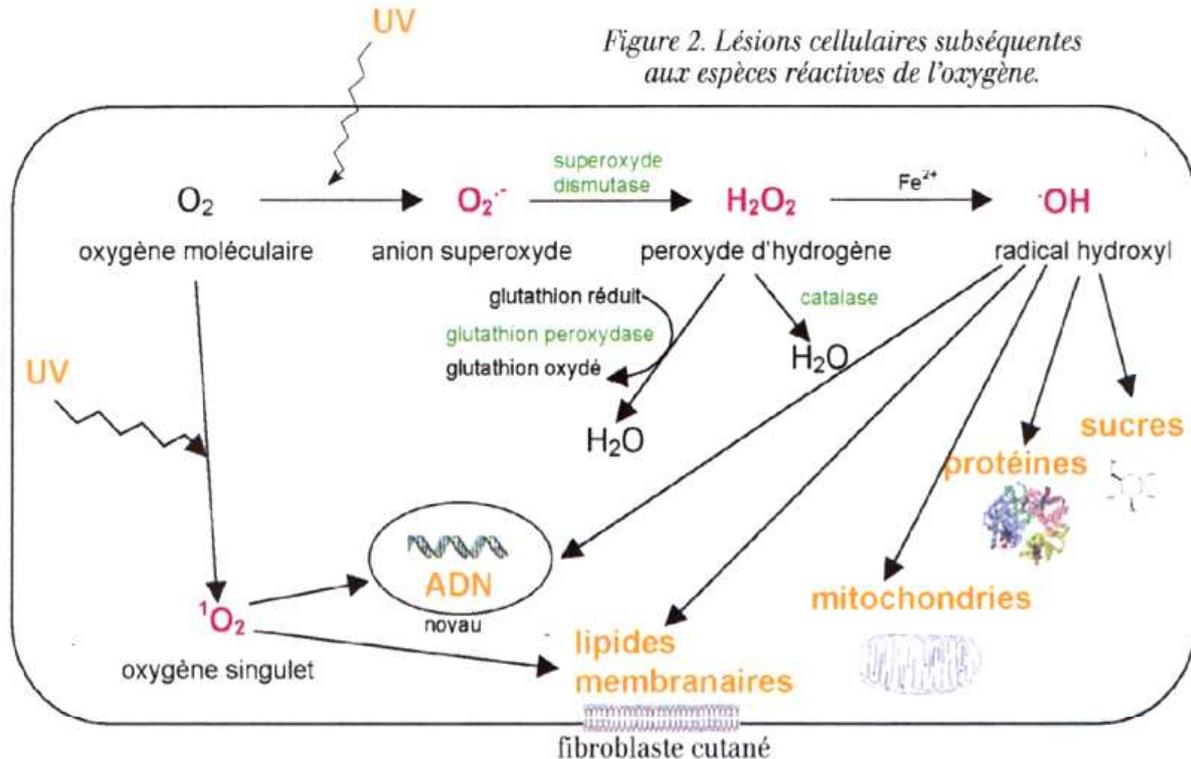


Figure 2. Lésions cellulaires subséquentes aux espèces réactives de l'oxygène.

Les différentes espèces réactives de l'oxygène (en rose) produites lors du métabolisme de l'oxygène vont induire des lésions multiples au niveau des molécules (en orange): ADN, lipides, protéines, sucres, mais aussi au niveau des organites comme les mitochondries. Trois des principaux systèmes antioxydants endogènes (en vert) permettent de ralentir les lésions en éliminant les espèces réactives de l'oxygène.

des protéines, qu'elle soit directe ou activée par des protéases telles les Matrix Métallo-Protéases (MMP), elle se reflète au niveau cutané par l'altération et la diminution du collagène et de l'élastine.

Pratiquement tous les aspects cliniques du vieillissement cutané accéléré lié à l'exposition excessive aux UV peuvent être expliqués par le stress oxydant et prévenus par une combinaison efficace d'écrans solaires et d'antioxydants (6).

5 - PLACE ACTUELLE DES ANTIOXYDANTS DANS LA PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ : ÉTUDES CLINIQUES ET LEURS CONTRADICTIONS

Avant de définir la place des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané, il faut d'abord rappeler que les écrans, chimiques ou physiques, jouent aujourd'hui encore un rôle essentiel dans la protection contre les UV. Mais malgré l'importance des écrans,

ceux-ci sont clairement insuffisants : « sunscreen is not enough » (7). En effet, même avec l'utilisation adéquate des meilleurs écrans, une partie des UV pénètre la peau et crée un stress oxydant : c'est ici que doivent intervenir les antioxydants.

Plusieurs études cliniques récentes se sont attachées à comparer l'efficacité de différents antioxydants.

McDaniel et al. (8) ont élaboré une méthode standardisée pour caractériser et comparer les propriétés et les capacités de protection des antioxydants contre le stress oxydatif. Cette méthode rassemble cinq tests différents et combine des techniques de biochimie, de biologie cellulaire et des techniques in vivo. Cette étude compare les activités de différents antioxydants : acide ascorbique, tocophérol, kinétine, ubiquinone et idebenone (table 1). En évaluant l'activité antioxydante globale relative de chaque produit, il s'avère que l'idebenone a présenté le meilleur score et l'acide ascorbique le plus faible. Tournas et al. (9) ont quant à eux comparé les

Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané

effets sur la densité des « sunburn cells » d'une solution contenant de l'acide ascorbique, du tocophérol et de l'acide férulique (« solution antioxydante ») avec des solutions contenant respectivement de l'ubiquinone, de l'idebenone ou de la kinétine (figure 3). La densité des « sunburn cells » est significativement réduite quand la peau est traitée avec la « solution antioxydante » associant trois antioxydants, alors que dans ce même essai, l'ubiquinone, l'idebenone et la kinétine n'offrent que peu ou pas de photoprotection.

Les contradictions apparentes entre ces deux études (et de nombreuses autres d'ailleurs) pourraient provenir des différentes méthodologies utilisées et de la variabilité des mesures. Mais quoi qu'il en soit, il ressort de ces contradictions que les outils actuellement utilisés sont insuffisants pour déterminer de manière définitive et comparer utilement les activités antioxydantes de différentes molécules.

4 - APPROCHES D'AVENIR

4a. Les phytoantioxydants

Les antioxydants dérivés de plantes ou phytoantioxydants ont acquis ces dernières années une crédibilité de premier plan dans la prévention du vieillissement en général et du vieillissement cutané en particulier (10). Il est intéressant de rappeler à cet égard que les plantes sont, comme nous, susceptibles de souffrir du

stress oxydant généré par les UV, mais que contrairement à nous, elles ne peuvent ni se déplacer à l'ombre ni utiliser d'écran... elles ont dès lors développé des stratégies extrêmement efficaces en termes d'antioxydants et c'est bien la raison pour laquelle nous trouvons dans les plantes les antioxydants les plus efficaces et dans les meilleures combinaisons, capables de protéger les cellules et la matrice extracellulaire contre le stress oxydant induit par les UV.

La majorité des phytoantioxydants sont des polyphénols. Les polyphénols, qui diffèrent entre eux par leur masse moléculaire, leur polarité et leur solubilité, regroupent une grande famille de molécules dans laquelle on trouve les flavonoïdes, les caroténoïdes et les anthocyanines. Parmi les polyphénols les plus importants, nous retiendrons ceux du thé vert, du pépin de raisin et de la tomate.

Le thé vert contient quatre polyphénols majeurs qui sont des flavonoïdes : épicatechine, épicatechine-gallate, épigallocatechine, épigallocatechine-3-gallate. Ces molécules antioxydantes ont la capacité de capter les ERO : $O_2^{\cdot-}$, $\cdot OH$, H_2O_2 et 1O_2 . L'épigallocatechine appliquée topiquement sur une souris exposée aux UVB inhibe la production de H_2O_2 dans le derme et l'épiderme (11).

Les pépins de raisin contiennent du resvératrol et de la quercétine. Une seule application topique de resvératrol chez des souris sans poils permet d'inhiber significativement l'action des UVB sur l'épaisseur de la peau et sur les œdèmes. Le resvératrol inhibe aussi la peroxydation lipidique induite par les UVB, qui est un marqueur de stress oxydatif (12). La quercétine protège les systèmes antioxydants endogènes de la peau et permet ainsi le maintien des activités de glutathion peroxydase, catalase et superoxyde dismutase après exposition aux UV (13). La quercétine est aussi un chélateur de fer (voir ci-après 4c).

Table 1. Evaluation et comparaison des activités antioxydantes globales relatives et spécifiques de cinq antioxydants.

Essai	Idebenone	Tocophérol	Kinétine	Ubiquinone	Acide ascorbique
Capacité à capter les radicaux libres mesurée par photochemiluminescence	20	20	10	15	20
Évaluation de la protection des lipoprotéines à faible densité (LDL)	16	10	20	5	5
Évaluation de la protection des microsomes	19	17	10	12	12
Capacité à diminuer les lésions de l'ADN	20	17	17	17	17
Capacité à réduire les « sunburn cells »	20	16	11	6	0
Activité antioxydante globale relative	95	80	68	55	52

Un maximum de 20 points est attribué par essai présentant la plus forte capacité antioxydante (en vert). Les activités les plus faibles sont indiquées en rouge. Adapté d'après McDaniel (8).

La tomate est riche en lycopène, molécule appartenant à la famille des caroténoïdes, particulièrement étudié pour ses propriétés antioxydantes et anti-carcinogènes lorsqu'il est consommé *per os* et en grande quantité. Les propriétés antioxydantes puissantes du lycopène sont probablement liées à son groupement fortement réducteur : non seulement le lycopène neutralise les radicaux libres oxygénés mais il est aussi le caroténoïde le plus efficace dans la captation de l'oxygène singulet 1O_2 . Le lycopène peut également capter les radicaux lipidiques, réduire la peroxydation lipidique et prévenir l'érythème causé par les UV (14).

4b. Synergie entre les antioxydants

La combinaison naturelle des substances phytochimiques dans les fruits et les plantes semble primordiale pour leur activité antioxydante. Liu propose que ces effets additifs et synergiques des substances phytochimiques sont essentiels et attribue le bénéfice d'une alimentation riche en fruits et en légumes au mélange complexe des substances phytochimiques présentes dans les aliments entiers. C'est probablement aussi l'une des raisons pour lesquelles aucun antioxydant ne peut remplacer à lui seul la combinaison des substances phytochimiques naturelles telle que trouvée dans les fruits et les plantes. De plus, les phytoantioxydants diffèrent entre eux quant à leur masse moléculaire, leur polarité et leur solubilité et ces différences affectent leur disponibilité biologique, leur distribution et leurs effets spécifiques (15).

L'étude clinique de Tournas et al (9) (voir 5 et figure 3) confirme également que la combinaison de trois antioxydants est plus efficace pour prévenir le stress oxydant qu'une seule molécule même fortement antioxydante.

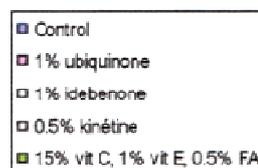
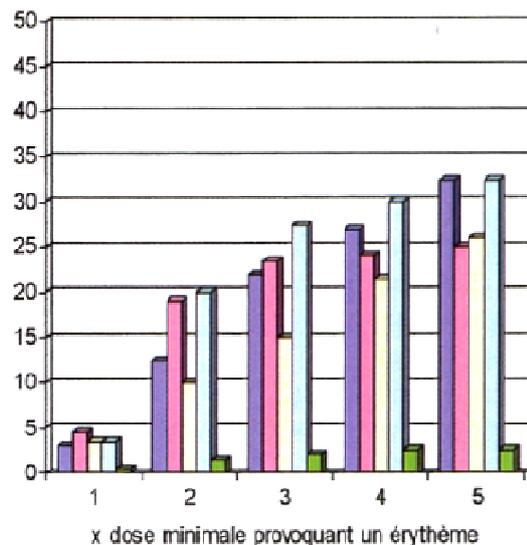
4c. Les chélateurs du fer

Par l'intermédiaire des réactions de Fenton et de Haber Weiss, le fer libre augmente la production de $^{\bullet}OH$ et potentialise le stress oxydatif. Bisset et al. ont démontré que les chélateurs du fer topiques comme le 2-furildioxine (FDO) sont efficaces dans la prévention des lésions liées aux UV et représentent un système de protection très efficace contre les effets délétères des UV à court et moyen terme. L'application topique de 5 % FDO conduit ainsi à une suppression complète de l'érythème et retarde chez la souris exposée aux UVB l'apparition de rides et même de tumeurs (16).

Mais même si le rôle du fer dans l'équilibre oxydants/antioxydants est désormais reconnu (17-19), les approches de diminution ou de chélation du fer représentent encore une voie largement sous-utilisée de la prévention du vieillissement général et cutané et des maladies liées au stress oxydant. L'utilisation de chélateurs exogènes synthétiques est quant à elle le plus souvent

Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané

Figure 3 : Comparaison entre antioxydants singuliers et une combinaison d'antioxydants pour leur capacité à prévenir la génération de « sunburn cells ».



La solution associant vitamine C (vit C), vitamine E (vit E) et acide férulique (FA) réduit significativement la densité des « sunburn cells » générés en réponse à une irradiation UV (1 à 5 fois la dose minimale provoquant un érythème), alors que l'ubiquinone, l'idebenone et la kinétine ne présentent que peu d'effets dans ces expériences. Adapté d'après Tournas (9).

restreinte au traitement des hémochromatoses ou à la recherche (17). Par contre il existe des chélateurs du fer d'origine naturelle comme la quercétine, la myricétine et le kaempferol qui sont actuellement de plus en plus utilisés dans la prévention du vieillissement cutané (10). De plus, l'utilisation de substances bi-fonctionnelles, antioxydantes et chélatrices du fer, semble particulièrement efficace pour prévenir le photovieillissement. L'acide kojique par exemple, de même que la quercétine et les proanthocyanidines, exercent ce double effet. L'utilisation de chélateurs du fer synthétiques devrait également émerger comme une nouvelle approche cosméceutique de la prévention du vieillissement cutané (20).

Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané

2 CONCLUSION

Les antioxydants occupent désormais une place de premier ordre dans la prévention du vieillissement cutané. L'association des écrans et des antioxydants topiques permet la meilleure protection de la peau. Les combinaisons d'antioxydants multiples administrés à faibles concentrations et l'association des voies d'administration topique et orale semblent représenter les approches les plus adéquates. Mais nous manquons encore d'informations sur l'efficacité comparée et les effets cliniques des molécules antioxydantes isolées. De plus, l'évaluation de la pénétration cutanée et de l'efficacité in vivo des formulations d'extraits de plantes semble indispensable pour confirmer leur utilisation en dermatologie comme en cosmétologie. Il nous reste donc bien du chemin à parcourir en recherche et en clinique avant de pouvoir définir précisément quelle sera la prescription idéale pour prévenir le vieillissement cutané.

BIBLIOGRAPHIE

1. BLOCK G., PATTERSON B., SUBAR A. Fruit, vegetables, and cancer prevention : a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer*. 1992 ; 18(1) : 1-29.
2. ANDREOLI S.P. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol*. 1991 ; 5(6) : 735-742.
3. JURKIEWICZ B.A., BUETTNER G.R. Ultraviolet light-induced free radical formation in skin : an electron paramagnetic resonance study. *Photochem Photobiol*. 1994 ; 59(1) : 1-4.
4. SANDER C.S., HAMM F., ELSNER P., THIELE J.J. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2005 ; 148(5) : 915-922.
5. COOKE M.S., MISTRY N., LADAPO A., HERBERT K.E., LUNEC J. Immunochemical quantitation of UV-induced oxidative and dimeric DNA damage to human keratinocytes. *Free Radic Res*. 2000 ; 33(4) : 569-581.
6. KRUTMANN J. New developments in photoprotection of human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001 ; 14(6) : 401-407.
7. BURKE K.E. The value of sunscreens. *Int J Dermatol*. 1999 ; 38(2) : 88-90.
8. MCDANIEL D.H., NEUDECKER B.A., DINARDO J.C., LEWIS J.A. 2nd, MAIBACH H.I. Idebenone : a new antioxidant - Part I. Relative assessment of oxidative stress protection capacity compared to commonly known antioxidants. *J Cosmet Dermatol*. 2005 ; 4(1) : 10-17.
9. TOURNAS J.A., LIN F.H., BURCH J.A., SELIM M.A., MONTEIRO-RIVIERE N.A., ZIELINSKI J.E., PINNELL S.R. Ubiquinone, idebenone, and kinetin provide ineffective photoprotection to skin when compared to a topical antioxidant combination of vitamins C and E with ferulic acid. *J Invest Dermatol*. 2006 ; 126(5) : 1185-1187.
10. SVOBODOVÁ A., PSOTOVÁ J., WALTEROVÁ D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. *Biomed Papers*. 2005 ; 147(2) : 137-145.
11. KATIYAR S.K., MATSUI M.S., ELMETS C.A., MUKHTAR H. Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes in human skin. *Photochem Photobiol*. 1999 ; 69(2) : 148-153.
12. AFAQ F., ADHAMI V.M., AHMAD N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 ; 186(1) : 28-37.
13. KAHRAMAN A., INAL M.E. Protective effects of quercetin on ultraviolet A light-induced oxidative stress in the blood of rat. *J Appl Toxicol*. 2002 ; 22(5) : 505-509.
14. STAHL W., SIES H. Carotenoids and protection against solar UV radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 ; 15(5) : 291-296.
15. LIU R.H. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr*. 2004 ; 134(12) : 5479S-5485S.
16. BISSETT D.L., MCBRIDE J.F. Synergistic topical photoprotection by a combination of the iron chelator 2-furildioxime and sunscreen. *J Am Acad Dermatol*. 1996 ; 35(4) : 546-549.
17. POLLA B.S. Therapy by taking away: the case of iron. *Biochem Pharmacol*. 1999 ; 57(12) : 1545-1549.
18. POLLA A.S., POLLA L.L., POLLA B.S. Iron as the malignant spirit in successful ageing. *Ageing Res Rev*. 2003 ; 2(1) : 25-57.
19. ZHAO G., AROSIO P., CHASTEEN N.D. Iron(II) and hydrogen peroxide detoxification by human H-chain ferritin. An EPR spin-trapping study. *Biochemistry*. 2006 ; 45(10) : 3429-3436.
20. POLLA B.S., POLLA TRAY A.S., POUILLOT A., POLLA L.L. Quand la limite est inférieure est celle à atteindre: l'exemple du fer. *Biofutur*. 2007 ; 274 : 32-35.

