

Une santé de fer

Pathologies humaines et thérapeutiques chélatrices : quel rôle pour les chimistes ?

Jean-Louis Pierre et Gérard Lescoat

Abstract

Iron and health. Human pathologies and iron chelation therapies: what role for the chemists?

Iron fulfils a vital role in virtually all living organisms, from bacteria to mammals. Iron in excess is toxic and iron deficiency is also a problem, such that iron homeostasis is a major preoccupation in biology. The primary role of the chemists is the design of iron chelators involving complex specifications to reach efficiently and selectively the biological target. Iron chelators are needed not only for the treatment of iron overload but they may also be of clinical practice in antioxidant therapy, in the treatment of cancers, of malaria or in antibiotherapy. Moreover, iron chelators conjugated with probes (fluorophores, spin labels, radioactive...) may be efficient diagnostic tools. Recent discoveries allow to speculate on new therapies, more discerning than the simple iron chelation.

Mots-clés

Métabolisme du fer, hémochromatoses, cancer, chélateurs du fer.

Key-words

Iron metabolism, haemochromatosis, cancer, iron chelators.

Le fer joue un rôle fondamental dans les organismes vivants ; seules les bactéries du genre *Lactobacillus* ne requièrent pas de fer. Il est impliqué dans le transport, le stockage et l'activation de l'oxygène moléculaire, dans la réduction des ribonucléotides et de l'azote, dans l'activation et la décomposition des peroxydes et dans le transport des électrons *via* divers transporteurs couvrant une gamme de potentiels redox de l'ordre de un volt [1]. La vie est apparue dans un environnement anaérobie et le fer, sous forme ferreuse hydrosoluble, était biodisponible. Lorsque les microorganismes photosynthétiques émergèrent, transformant l'eau en oxygène, le fer devenant ferrique (Fe^{III}) précipita irréversiblement sous formes d'oxydes et d'hydroxydes. Les réactions entre le fer et l'oxygène engendrèrent des radicaux hautement toxiques (superoxyde, hydroxyle). L'arrivée de O_2 fut donc une catastrophe à laquelle peu d'organismes vivants survécurent. Ils durent développer des mécanismes protecteurs contre les radicaux de l'oxygène et des mécanismes pour solubiliser le fer qui leur était nécessaire. Le « paradoxe du fer » réside entre son rôle vital, donc sa nécessité, et sa forte toxicité. Son homéostasie doit donc être très précisément régulée par les organismes vivants, carence et surcharge constituant des pathologies majeures.

Le fer chez l'humain

La femme et l'homme adultes contiennent un niveau constant de fer de l'ordre de 45 et 55 mg par kg. L'hémoglobine en représente environ 70 % ; myoglobine, cytochromes et autres enzymes à fer en comprennent 10 %, le reste se distribuant entre la protéine de stockage ferritine et son produit de dégradation, l'hémosidérine. La transferrine, protéine de transport extracellulaire, n'intervient que pour 0,1-0,2 %. Le fer fonctionne pratiquement en circuit fermé. L'apport alimentaire est de 1-3 mg/jour, compensant la perte *via* la bile, l'urine et les cellules excrétées par l'intestin et la peau. Absorbé au niveau

intestinal, il est solubilisé par une protéine plasmatique, la transferrine, qui le transporte aux cellules. La source principale de fer pour la transferrine résulte du catabolisme des globules rouges non viables. Une vue générale et très complète du métabolisme du fer est donnée dans la référence [1].

Glossaire

Apoptose

Mort cellulaire programmée.

Fluorophore

Groupement d'atomes conférant à la molécule des propriétés de fluorescence.

Hémochromatose

Coloration des tissus par des pigments ferrugineux ; l'hémochromatose est le signal visible d'une surcharge en fer.

Homéostasie

Maintien à leur valeur normale des différentes constantes physiologiques.

Ischémie

Arrêt de la circulation sanguine dans un organe ou un tissu.

Porphyrie

Trouble du métabolisme des porphyrines.

Sidérémie

Présence de fer dans le sérum.

Sidérose

Infiltration des tissus par le fer.

Sidérophores

Molécules de faible poids moléculaire produites par les microorganismes pour chélater le fer (III) avec une très haute affinité et être ensuite captées par des récepteurs spécifiques.

Sphère de coordination d'un métal

Ensemble des atomes du ligand qui sont liés au métal dans le complexe métal-ligand.

Traitement parentéral

Par une autre voie que la voie digestive.

Thalassémies

Anémies infantiles héréditaires caractérisées par leurs caractères hématologiques (hémoglobine anormale).

Les carences en fer

La première des pathologies liée au fer est la carence en cet élément vital. Elle constitue la première déficience nutritionnelle (près d'un milliard de personnes sont carencées en fer). Les carences s'observent surtout dans les pays sous-développés ou encore chez les enfants ou les vieillards qui consomment moins de viande. La carence peut aussi provenir, non d'un défaut d'absorption, mais d'un excès de pertes. Ainsi, les femmes sont plus souvent carencées du fait de leurs pertes menstruelles. En outre, les besoins en fer sont augmentés durant la grossesse, la lactation et la croissance. Tout saignement entraînant une perte de fer, de nombreuses pathologies ont pour effet secondaire une carence en ce métal. L'anémie hyposidérémique est une mauvaise redistribution du fer après destruction des globules rouges. La conséquence la plus immédiate de la carence en fer est l'anémie.

Le fer joue un rôle fondamental dans l'infection microbienne [2]. Celle-ci entraîne une baisse rapide du fer sérique ; il est reconnu que les individus carencés en fer ont une résistance accrue à certaines infections. En région tropicale, le traitement par voie orale d'individus carencés en fer par du sulfate ferreux entraîne l'activation de malaria, de brucellose ou de tuberculose : le fer ainsi apporté « nourrit » les microorganismes envahisseurs.

Les carences en fer entraînent également une baisse des défenses immunitaires [3]. En diminuant la croissance bactérienne et aussi l'immunité de l'hôte, il est clair que les conséquences d'une carence en fer sont contradictoires. Le traitement des carences consiste usuellement en une supplémentation (régime nutritionnel). Dans les cas les plus graves, un traitement parentéral par des complexes fer-sucrose ou fer-dextrane est requis.

Les surcharges en fer

La surcharge en fer peut être définie comme une situation pathologique dans laquelle la concentration en fer plasmatique excède plusieurs fois la capacité totale de fixation de la transferrine. La surcharge en fer, qui peut être létale, intervient dans diverses situations (répertoriées dans [1]). De manière générale, les surcharges (ou hémochromatoses) associent cirrhose, diabète et pigmentation cutanée. Les hémochromatoses primaires sont dues à un excès d'absorption de fer. Cet excès peut être dû à une intoxication alimentaire (un exemple célèbre de sidérose fut observé dans une tribu bantoue avec plusieurs décès dus à de la bière acide contenue dans des boîtes en fer). Hémochromatose génétique, porphyrie cutanée tardive, hémochromatoses néonatales et juvéniles ou encore hémochromatoses associées à un syndrome dysmétabolique entraînent également une surcharge en fer [4]. Des surcharges secondaires par excès d'absorption interviennent dans certaines anémies (en particulier dans le cas de la thalassémie qui exige des transfusions régulières entraînant une surcharge). D'autres surcharges secondaires peuvent être observées malgré une absorption de fer normale ou même déficiente. Dans ce cas, elles sont dues à des transfusions multiples sur des patients présentant des anémies particulières ou encore à des anomalies génétiques de protéines liées au transport du fer (ex. : atransferrinémie). Enfin, des surcharges locales sont connues (cerveau dans la maladie de Halleroven-Spatz, poumon dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique ou dans le

syndrome de Goodpasture, etc.). Le traitement des surcharges en fer dans le cas des hémochromatoses héréditaires consiste en phlébotomies hebdomadaires de 500 mL. De manière générale, le traitement consiste en l'utilisation de chélateurs du fer.

La surcharge en fer stimule la production de radicaux hydroxyles [5], espèces hautement réactives qui dégradent tous les tissus. En outre, les espèces produites lors d'un stress oxydant sont aptes à libérer le fer primitivement lié aux protéines. Le fer se trouve donc impliqué, indirectement, dans toutes les pathologies entraînant un stress oxydant (inflammations, maladies auto-immunes, dermatoses, effets des radiations ionisantes, effets de certains polluants, de certains médicaments, de l'ischémie-reperfusion, etc.). La surcharge en fer semble favoriser l'apparition de tumeurs et de nombreuses hémochromatoses se compliquent de cancers. Le fer des particules inhalées est sans doute à l'origine du déclenchement de cancers chez les mineurs de fer ou d'amiante. Les thérapeutiques chélatrices semblent donc pouvoir être utilisées afin de prévenir la formation des radicaux oxygénés toxiques.

Les chélateurs du fer

Les sidérophores sont des molécules de bas poids moléculaires, chélatrices du fer ferrique, excrétées par les microorganismes pour solubiliser le fer de l'environnement et permettre sa nécessaire « capture » par le microorganisme [1]. La majorité des sidérophores sont des ligands hexadentates qui impliquent des sous-unités acide hydroxamique, catéchol ou acide α -hydroxycarboxylique. Leur pouvoir chélateur est en premier lieu relié à la valeur de leur pFe ($pFe = -\log[Fe^{3+}]$ à $pH = 7,4$, $[Fe]_{total} = 10^{-6} M$, $[ligand]_{total} = 10^{-5} M$, $T = 25^\circ C$, $I = 0,1 M$). En tenant compte de toutes les formes possibles de complexes, le pFe ainsi normalisé permet des comparaisons entre chélateurs. A l'inverse, les constantes globales de complexation ne permettent pas de comparer les affinités d'un ligand pour le fer car chacune ne rend compte que d'une seule forme de complexe. Plus le pFe est élevé, plus l'affinité est grande puisque le pFe est égal à $-\log$ de la concentration en fer libre, c'est-à-dire non complexé par le chélateur. Le seul chélateur utilisé cliniquement est le Desféral[®] (méthane sulfonate de la desferrioxamine B naturelle, pFe : 26,6). La découverte dans les années 60 de sa capacité à chélater le fer ferrique de l'organisme et à permettre son élimination par l'urine a révolutionné le traitement de bon nombre de surcharges sidériques. Cependant, dans l'hémochromatose génétique, les saignées répétées demeurent encore le traitement le plus couramment utilisé. Malheureusement, le Desféral[®] est particulièrement coûteux et n'est administrable que par voie parentérale longue et douloureuse. Il présente en outre une toxicité notable (déformations osseuses, anomalies oculaires et auditives, toxicité cérébrale et autres effets secondaires). Ces inconvénients ont entraîné d'intenses recherches de chélateurs synthétiques par les chimistes. Des milliers de publications existent sur le sujet ! Les modèles synthétiques de sidérophores impliquent des sphères de coordination strictement biomimétiques (catécholates, hydroxamates...) ou plus éloignées des modèles naturels (hydroxypyridinones, dérivés de EDTA, de la 8-hydroxyquinoline, etc.). Nous ne citerons brièvement ici que quelques exemples à partir d'excellentes et récentes mises au point sur la chimie de coordination des sidérophores naturels et synthétiques (K.N. Raymond fut le

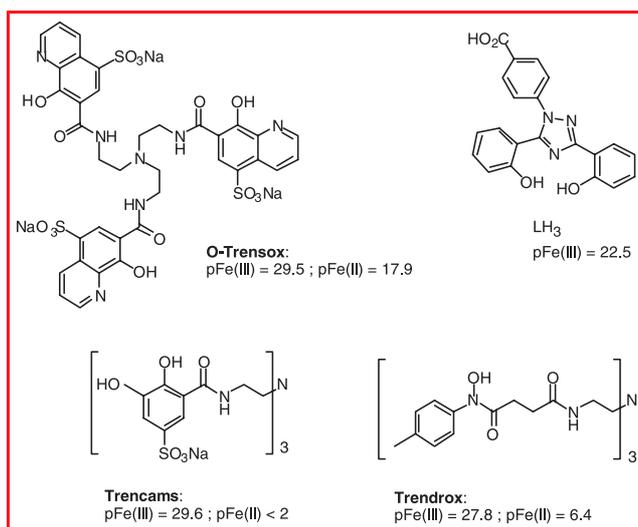


Figure 1 - Quelques chélateurs synthétiques du fer.

premier à développer cette chimie) ou encore sur les chélateurs du fer à visée clinique [6-9]. Il faut souligner que le rôle fondamental des chimistes est double, synthèses et physico-chimie avancée étant les « pré-requis » indispensables à l'étude des propriétés biologiques de ces chélateurs. La figure 1 regroupe à titre d'exemple quelques chélateurs synthétiques. O-Trensox, Trendrox et Trencams forment des complexes de stœchiométrie 1:1 entre le ligand complètement déprotoné et le cation ferrique. Le nouveau chélateur LH₃, développé par le groupe Novartis, forme un complexe 2 ligand/1 fer. Au pH physiologique, le complexe de O-Trensox est un *tris* hydroxyquinolinate, celui de Trencams un *tris* catécholates et celui de Trendrox un *tris* hydroxamate.

La plupart des chélateurs de synthèse ont également fait l'objet d'études biologiques plus ou moins avancées. Ainsi par exemple, le chélateur hydrosoluble O-Trensox est très sélectif pour Fe(III) par rapport à Fe(II), Cu(II), Zn(II), Ca(II) et Al(III). Son complexe ferrique n'est pas photoréductible (contrairement à celui de EDTA) et son complexe ferreux ne catalyse pas la réaction de Fenton productrice des radicaux hydroxyles. O-Trensox présente en outre des propriétés particulièrement prometteuses : il mobilise *in vitro* le fer de la ferritine et *in vivo*, le fer hépatique de rats surchargés [10]. O-Trensox présente également des effets antiprolifératifs et apoptotiques dans les lignées d'hépatoblastome humain HepG2 [11] et d'hépatome de rat Fao [12]. Des études chimiques ont également été développées pour étudier l'incidence de la balance hydrophilie/lipophilie du chélateur sur son activité biologique. A titre d'exemple, on peut citer le développement d'une famille dérivée de O-Trensox (substitution par des chaînes « polyoxyde d'éthylène » de longueurs variables) au sein de laquelle, pour une même valeur du pFe, les chélateurs peuvent être hydrosolubles, solubles en milieu organique ou répartis entre les deux phases [13].

Shanzer a étudié des analogues de ferrichromes lipophiles qui deviennent hydrophiles dans les cellules suite à l'hydrolyse des groupes acétoxy méthyl terminaux du ligand sous l'action d'estérases [14] (figure 2). La rétention intracellulaire est visualisée en marquant ces analogues par des groupes fluorescents. Ce superbe travail illustre parfaitement quel peut être l'apport des chimistes dans le domaine de la chélation du fer en milieu biologique.

Ces composés semblent prometteurs comme antimalariens. Dans le cas de la malaria (*Plasmodium falciparum*), Shanzer avait auparavant développé des « sidérophores inverses », analogues des sidérophores trishydroxamates, ferrioxamines, porteurs de substituants lipophiles, permettant de pénétrer les membranes cellulaires par diffusion, de capturer le fer et d'agir comme inhibiteurs de la croissance du parasite [15]. L'activité antimalarienne des chélateurs du fer a été également mise en évidence pour le Desféral[®] ainsi que pour d'autres chélateurs [16-17]. Trouver des chélateurs qui priveraient de fer le parasite préférentiellement à l'hôte apporterait une arme nouvelle contre ce qui reste l'une des premières causes de mortalité sur la planète.

Parmi les sidérophores qui, à l'heure actuelle, font l'objet d'essais cliniques, signalons que les dérivés de EDTA (DTPA, HBED) sont insuffisamment sélectifs pour le fer. Le plus intéressant est une 3-hydroxypyridine-4-one (CP20, déféripone ou Ferriprox[®]), administrable oralement, qui forme un complexe 3:1 ligand-Fe(III) (pFe³⁺ : 19,5). Cependant, ce chélateur semble relativement toxique [7-8]. Le composé LH₃ (ou ICL670A) (figure 1) développé par Novartis pour remplacer le Desféral[®], conçu par modélisation sur ordinateur, est actif par voie orale ; il a donné des résultats prometteurs sur des animaux surchargés en fer [18].

Une « piste » intéressante est également ouverte par un récent travail de R.J. Bergeron [19] : alors que les sidérophores de type catécholiques sont considérés comme inutilisables en thérapeutique du fait de leur stimulation de la croissance bactérienne (ils « nourrissent la bactérie » avec le fer qu'ils ont mobilisé chez l'hôte), Bergeron a montré que l'énantiomère du sidérophore naturel de certaines bactéries est un agent de déférration effectif pour l'hôte, sans pour autant promouvoir la croissance bactérienne. Il était connu que la reconnaissance du sidérophore était énantiomérique, mais cet aspect n'avait jamais été appliqué.

Les chélateurs du fer, vecteurs d'antibiotiques : la stratégie du « cheval de Troie »

Dans quelques cas, des sidérophores ou des analogues peuvent agir directement comme antibiotiques en privant de fer un microbe pathogène, soit par chélation compétitive, soit en bloquant le récepteur du ferrisidérophore avec un analogue de sidérophore non fonctionnel [20].

L'utilisation du sidérophore naturel d'une bactérie à combattre, comme vecteur d'un antibiotique fixé de façon covalente au sidérophore, a été développée en particulier par le groupe de M.J. Miller [20]. Cette stratégie est particulièrement élégante puisqu'elle utilise le système de transport du fer propre à l'organisme pathogène pour le combattre (figure 3). Cette approche a nécessité un très gros

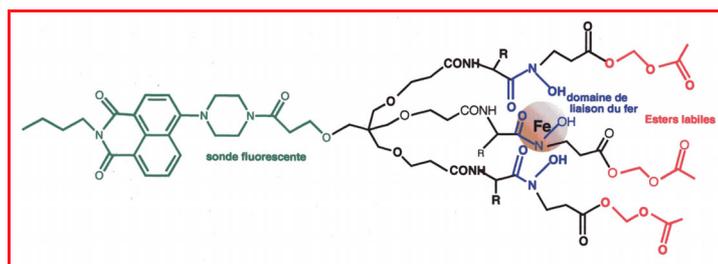


Figure 2 - Chélateur lipophile fluorescent, rendu hydrophile sous l'action des estérases (emprunté à [14]).

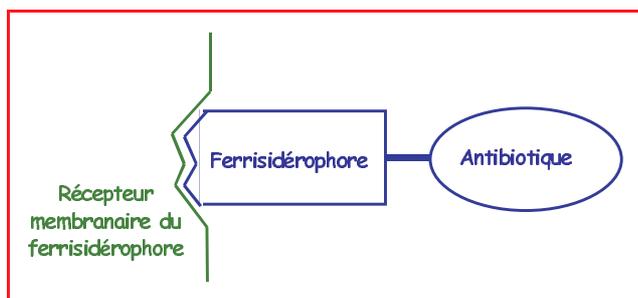


Figure 3 - Conjugué sidérophore-antibiotique : la stratégie du cheval de Troie.

développement de synthèses organiques, soit à partir du sidérophore proprement dit (semi-synthèses), soit par synthèses totales ; ceci est résumé dans la mise au point de M.J. Miller [20].

L'utilisation de « conjugués sidérophore-antibiotique » doit permettre de résoudre les problèmes de perméabilité cellulaire associés au phénomène de résistance aux antibiotiques. Cette voie constitue un moyen d'obtenir des antibiotiques sélectifs de tel ou tel pathogène.

Les chélateurs du fer comme antiprolifératifs

Le fer joue un rôle important dans la prolifération cellulaire normale ou pathologique. En effet, la surcharge en fer, notamment dans l'hémochromatose génétique, est fréquemment associée au développement d'un carcinome hépatocellulaire. Les chélateurs du fer apparaissent donc être un outil intéressant pour inhiber la prolifération tumorale. De nombreuses études ont été réalisées pour conforter cette hypothèse. Dans cet ordre d'idée, il a été montré que la desferrithiocine inhibe, avec une efficacité supérieure à celle du Desféral[®], la prolifération de cellules tumorales hépatiques de rat en culture [21]. Ces travaux ont montré que le Desféral[®] et les hydroxypyridinones (CP20 ou déféprone et CP411) inhibent la synthèse d'ADN en bloquant la prolifération à la phase S du cycle cellulaire [12, 22]. En culture de cellules d'hépatome humain, un effet antiprolifératif et apoptotique nettement supérieur à celui du Desféral[®] a été démontré avec le O-Trensox [10]. Le mode d'action des chélateurs du fer implique probablement l'inhibition d'enzymes fer dépendantes, elles-mêmes impliquées dans la prolifération cellulaire. La ribonucléotide réductase en est un exemple [16]. De l'ensemble de ces résultats, il résulte que les propriétés antiprolifératives et apoptotiques des chélateurs du fer permettent d'envisager leur utilisation comme élément adjuvant dans le traitement de certains cancers.

Vectorisation de chélateurs du fer

L'approche qui consiste à vectoriser un médicament par un ferrisidérophore n'en est qu'à ses balbutiements. Elle est en quelque sorte l'inverse de celle décrite plus haut. La vectorisation semble prometteuse dans la mesure où l'un des problèmes majeurs des thérapeutiques chélatrices est l'atteinte de la cible par le chélateur. La cible peut être simplement le fer en excès, mais aussi la cellule cancéreuse dans le cas des effets antiprolifératifs des sidérophores. Des

travaux ont été abordés récemment en collaboration entre chimistes et biologistes de Grenoble et de Rennes, impliquant la conjugaison de sidérophores avec des polyamines, ces derniers ayant la capacité de vectoriser des drogues [23], ou encore avec des cyclopeptides, dans le but de cibler le chélateur vers des cellules hépatiques cancéreuses.

Des chélateurs du fer comme outils de diagnostic

Ce point sort un peu du cadre de cet article ; néanmoins, il faut signaler tout le potentiel des sidérophores modifiés comme outils pour l'étude du métabolisme du fer, lequel recèle encore bien des « boîtes noires ». Les élégants travaux de Shanzer, fondés sur la préparation des analogues de ferrichromes conjugués à des sondes fluorescentes, ont permis le suivi du chélateur au cours et après la livraison du fer à des bactéries [24]. Sur le plan prospectif, le développement de chélateurs du fer comme outils pour étudier la biologie du fer est un domaine particulièrement ouvert. La figure 4 schématise de façon simplifiée un certain nombre de possibilités. Ainsi, par exemple, greffer de manière covalente un groupement nitroxyde (marqueur de spin) à un chélateur du fer peut permettre de préciser une localisation membranaire : inséré dans une couche lipidique, le groupement nitroxyde s'oriente, ce dont rend compte le spectre de RPE. Un groupement radioactif peut également être utilisé comme sonde de la pénétration cellulaire. Une électrode sélective du Fe(III) est en cours de développement dans notre laboratoire. Le principe consiste à greffer un groupe électropolymérisable sur O-Trensox pour en faire un matériau d'électrode. La miniaturisation de l'électrode peut permettre des dosages à l'échelle d'une cellule.

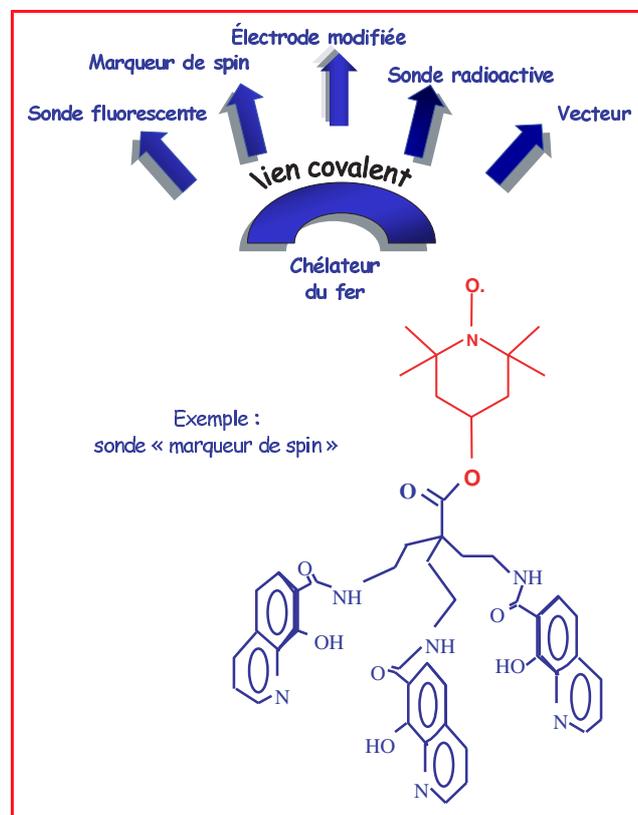


Figure 4 - Vers des outils pour l'étude du métabolisme du fer.

Prospective : vers de nouvelles générations de médicaments intervenant dans le métabolisme du fer

Cet article décrit essentiellement l'utilisation des chélateurs du fer(III). « Prendre le fer avec des pincettes » lorsqu'il est en excès, donc pathologique, n'est déjà pas un problème simple. Cependant, dans beaucoup de cas, cela peut être considéré comme une thérapeutique relativement primitive. On peut donc « rêver » d'approches plus subtiles. Ainsi, la découverte d'un transporteur intestinal du fer (Nramp2, désormais DMT1), généralement exprimé dans la plupart des tissus, permet d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques ; trouver des médicaments administrables oralement et bloquant spécifiquement la fonction de Nramp2 chez les patients atteints d'hémochromatose devient une approche réaliste [25]. La découverte très récente de l'hepcidine ouvre des perspectives thérapeutiques fascinantes [26-28]. Cette protéine, qui semble contrôler l'absorption du fer dans l'intestin, pourrait être une véritable hormone régulant le taux de fer dans le sang. « L'hepcidine serait au fer ce que l'insuline est au glucose ». A l'avenir, pour soigner les anomalies du métabolisme du fer, il s'agira de trouver des médicaments mimant l'action de l'hepcidine ou ayant l'effet inverse. D'autres cibles thérapeutiques peuvent encore être envisagées telles la protéine Fur qui « gère » l'absorption du fer chez les bactéries ou encore les IRP (protéines de régulation du fer chez les mammifères). Mais ceci est encore totalement spéculatif. Les futurs progrès nécessiteront une étroite collaboration entre biologistes et chimistes et, bien entendu, de l'imagination.

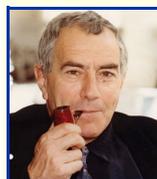
Remerciements

Nous tenons à remercier P. Baret (Grenoble) pour des discussions concernant ce manuscrit ainsi que tous les membres du GDR 1879 du CNRS (Dérégulation du métabolisme du fer : chimie, biologie et thérapeutiques) pour le creuset culturel dans le domaine concerné que furent les rencontres de ce groupe.

Références

- [1] Crichton R.R., *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism*, Wiley, Chichester, 2001.
- [2] Weinberg E.D., *Physiol. Rev.*, 1984, 64, p. 65.
- [3] De Souza M., *La Recherche*, 1988, 200, p. 762.
- [4] Turlin B., Mendler M.H., Moirand R., Guyader D., Guillygomarc'h A., Deugnier Y., *Am. J. Clin. Pathol.*, 2001, 116, p. 263.
- [5] Pierre J.-L., Fontecave M., *Biometals*, 1999, 12, p. 195.
- [6] Albrecht-Gary A.M., Crumbliss A.L., *Metal ions in biological systems, vol. 35: Iron transport and storage in microorganisms, plants and animals*, A. Sigel, H. Sigel (eds), M. Dekker, New York, 1998, p. 239.
- [7] Tilbrook G.S., Hider R.C., *Metal ions in biological systems, vol. 35: Iron transport and storage in microorganisms, plants and animals*, A. Sigel, H. Sigel (eds), M. Dekker, New York, 1998, p. 691.

- [8] Merson L., Olivieri N., *Blood Reviews*, 2002, 16, p. 127.
- [9] Liu Z.D., Hider R.C., *Coord. Chem. Rev.*, 2002, 232, p. 151.
- [10] Rakba N., Aouad F., Henry C., Caris C., Morel I., Baret P., Pierre J.-L., Brissot P., Ward R., Lescoat G., Crichton R.R., *Biochem. Pharmacol.*, 1998, 55, p. 1797.
- [11] Rakba N., Loyer P., Gilot D., Delcros J.G., Glaise D., Baret P., Pierre J.-L., Brissot P., Lescoat G., *Carcinogenesis*, 2000, 21, p. 943.
- [12] Lescoat G., Gaboriau F., Delcros J.G., Pasdeloup N., Havouis R., Baret P., Pierre J.-L., Brissot P., *Hepatology*, 2002, 36(4), Pt2, 447A.
- [13] Imbert D., Baret P., Gaude D., Gauier-Luneau I., Gellon G., Thomas F., Serratrice G., Pierre J.-L., *Chem. Eur. J.*, 2001, 8, p. 1091.
- [14] Meijler M.M., Arad-Yellin R., Cabantchik Z.I., Shanzer A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, p. 12666.
- [15] Lytton S.D., Mester B., Dayan Y., Glickstein H., Libman J., Shanzer A., Cabantchik Z.I., *Blood*, 1993, 81, p. 214.
- [16] Liu Z.D., Hider R.C., *Coord. Chem. Rev.*, 2002, 232, p. 151.
- [17] Pradines B., Rolain J.M., Ramiandrasoa F., Fusai T., Mosnier J., Rogier C., Daries W., Baret E., Kunesh G., Le Bras J., Parzy D., *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 50, p. 177.
- [18] Heinze U., Hegetschweiler K., Acklin P., Faller B., Lattmann R., Schnebli H.P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, p. 2568.
- [19] Bergeron R.J., Xin M.G., Weimar W.R., Smith R.E., Wiegand J., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, p. 2469.
- [20] Roosenberg J.M., Lin Y.-M., Lu Y., Miller M.J., *Current Med. Chem.*, 2000, 7, p. 159.
- [21] Kicic A., Chua A.C.G., Baker E., *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 135, p. 1393.
- [22] Chenoufi N., Drénou B., Loréal O., Pigeon C., Brissot P., Lescoat G., *Biochem. Pharmacol.*, 1998, 56, p. 431.
- [23] Delcros J.G., Tomasi S., Carrington S., Martin B., Renault J., Blagbrough I.S., Uriac P., *J. Med. Chem.*, 2002, 45, p. 5098.
- [24] Shanzer A., Liebman J., *Metal ions in biological systems, vol. 35: Iron transport and storage in microorganisms, plants and animals*, A. Sigel, H. Sigel (eds), M. Dekker, New York, 1998, p. 329.
- [25] Andrews N.C., Levy J.E., *Blood*, 1998, 92, p. 1845.
- [26] Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, p. 7811.
- [27] Nicolas G., Bennoun M., Devaux I., Beaumont C., Grandchamp B., Kahn A., Vaulont S., *Proc. Ntl. Acad. Sci.*, États-Unis, 2001, 98, p. 8780.
- [28] Nicolas G., Bennoun M., Porteux A., Mativet S., Beaumont C., Grandchamp B., Sirito M., Sawadogo M., Kahn A., Vaulont S., *Proc. Ntl. Acad. Sci.*, États-Unis, 2002, 99, p. 4596.



J.-L. Pierre

Jean-Louis Pierre

est professeur de chimie à l'université Joseph Fourier, Grenoble I*.



G. Lescoat

Gérard Lescoat

est directeur de recherche CNRS à l'Unité Inserm 522 de Rennes**.

* Laboratoire de chimie biomimétique (LEDSS, UMR CNRS 5616), Université J. Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9.
Courriel : Jean-Louis.Pierre@ujf-grenoble.fr

** Régulations des équilibres fonctionnels du foie normal et pathologique (Inserm U522), Centre Hospitalier Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex.
Courriel : Gerard.Lescoat@rennes.inserm.fr