

Augmentation de la sensibilité des tumeurs mammaires aux anthracyclines par l'acide docosahexaénoïque en intervention nutritionnelle chez le rat

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 1, 107, Janvier - Février 2000, Dossier : actes des Journées Chevreul "Corps gras, nutrition et santé, questions d'actualité" (Bordeaux, Pessac)

Auteur(s) : Loïc de PONCHEVILLE, Emmanuelle GERMAIN, Jérôme MONTHARU, Philippe BOUGNOUX, Laboratoire de biologie des tumeurs, EA 2103, Université François-Rabelais, Tours.

ARTICLE

Les données actuelles suggèrent que les acides gras polyinsaturés (AGPI) augmentent la sensibilité des tumeurs mammaires à certains agents anti-cancéreux générant un stress oxydant, suggérant l'implication de la lipoperoxydation dans ce phénomène.

Nous avons montré, sur des cellules tumorales mammaires humaines *in vitro*, que l'activité cytotoxique de la doxorubicine, drogue anti-tumorale générant un stress oxydant, était augmentée par les AGPI n-3 ou n-6, en présence d'agent pro-oxydant (couple REDOX ascorbate/ménadione), alors qu'elle était supprimée par l'addition d'agent anti-oxydant (alpha-tocophérol) aux AGPI. L'association DHA (acide docosahexaénoïque, 22:6 n-3) en présence d'agent pro-oxydant est la plus efficace à augmenter la formation de peroxydes et l'activité cytotoxique de la doxorubicine, suggérant l'implication de la peroxydation lipidique dans le phénomène observé. Puis, nous avons examiné le rôle des AGPI n-3 et de leurs interactions sur la chimiosensibilité à l'épirubicine, drogue anti-tumorale générant un stress oxydant, de tumeurs mammaires chimio-induites par le N-nitroso-N-méthyl-urée (NMU) chez le rat. Nous avons observé que, dans le groupe de rats ayant reçu un apport d'huiles de sardine riches en AGPI n-3 (DHA et EPA), en présence du couple pro-oxydant ascorbate/ménadione, la croissance des tumeurs mammaires était inhibée par l'épirubicine, alors qu'elle n'était pas affectée chez les rats ayant reçu des huiles de sardine en présence d'un agent anti-oxydant. Ces données indiquent qu'il est possible d'augmenter par voie nutritionnelle (huiles de poissons + agents pro-oxydants) la chimiosensibilité de tumeurs mammaires à l'épirubicine, et suggèrent l'implication de la peroxydation lipidique dans cet effet.

Il est nécessaire de déterminer le composé actif des huiles marines responsable du phénomène observé. De nombreuses études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont montré que le DHA était le meilleur substrat pour les réactions de peroxydation. À ce titre, nous avons examiné l'effet spécifique du DHA, dans des conditions d'oxydation contrôlée, sur la sensibilité à l'épirubicine des tumeurs mammaires induites par le NMU chez la rate. Cette étude a porté sur 48 rates Sprague-Dawley, qui ont reçu une injection unique de NMU. Les rates ont été séparées en quatre groupes nutritionnels : régime contrôle (huile de palme, 8 %, ajouté), régime DHA (8 %, ajouté), régime oxydant (DHA + oxydants), régime anti-oxydant (DHA + vitamine E). Dès que l'aire de la première tumeur (tumeur cible), calculée à partir du produit des plus larges diamètres, a atteint 1,5 cm² de diamètre, une injection intra-péritonéale d'épirubicine a été effectuée (2,5 mg/kg), une fois par semaine sur une période totale de 6 semaines. Dans chaque lot, 8 rates ont constitué le sous-groupe des rates

expérimentales et ont reçu les injections d'épirubicine, et 4 rates ont constitué le sous-groupe des rates témoins et ont reçu des injections de solution saline. Nous avons pu montrer que l'apport alimentaire de DHA dans notre modèle a permis l'augmentation de la sensibilité de ces tumeurs à l'épirubicine. Cet effet a été supprimé par l'apport d'agent anti-oxydant associé au DHA mais n'a pas été amélioré par l'apport d'agents pro-oxydants. Ces données suggèrent que le DHA est le composé actif des huiles marines, et montrent le rôle déterminant des composés anti-oxydants dans son action.

En conclusion, ces données indiquent qu'il est possible d'augmenter par voie nutritionnelle (DHA) la chimiosensibilité de tumeurs mammaires à l'épirubicine. Il est nécessaire d'approfondir les études expérimentales de type intervention nutritionnelle, afin de définir précisément les conditions menant à une augmentation de la sensibilité des tumeurs mammaires aux drogues anti-tumorales générant un stress oxydant.