



Article de synthèse

QUEL IMPACT DE L'HUILE D'ARGAN SUR LE CANCER DE LA PROSTATE ?

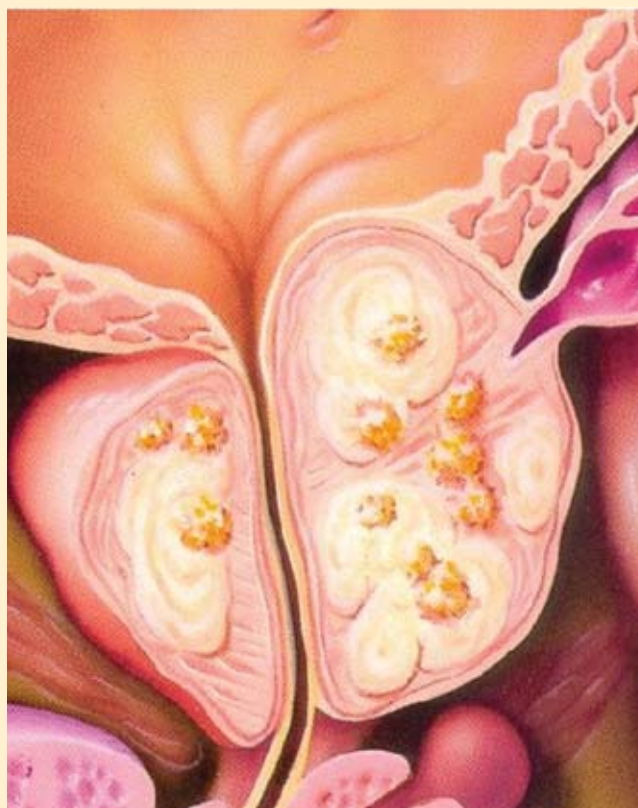
H. Bennani

Laboratoire de Recherche sur les Lipoprotéines et l'Athérosclérose. Université Hassan II,
Faculté des Sciences Ben M'sik. Casablanca, Maroc
E-mail : hbennani2000@yahoo.fr

RESUME : L'alimentation figure parmi les facteurs environnementaux susceptibles de jouer un rôle important dans le développement ou la diminution du risque des cancers. En effet, de nombreuses études ont montré que trois types de cancers (sein, prostate et digestif) peuvent être fortement influencés par l'alimentation notamment l'apport en lipides et en antioxydants. Dans ce contexte, notre travail s'inscrit dans le cadre d'une valorisation d'une huile alimentaire endémique du sud-ouest marocain : huile d'argan. En effet, l'huile d'argan est composée d'une part d'une fraction glycérique (99%) riche en acides gras insaturés et d'autre part d'une fraction insaponifiable (1%) constituée d'hydrocarbures, de carotènes, de tocophérols, de stérols et de polyphénols. L'objectif de notre travail a été de rechercher l'activité antiproliférative de certaines molécules de la fraction insaponifiable de l'huile d'argan et des saponines du tourteau sur trois lignées de cellules épithéliales de prostate humaines (LNCaP, DU145 et PC3). Nos résultats montrent que les polyphénols, stérols et tocophérols de l'huile d'argan ainsi que les saponines du tourteau exercent un effet anti-prolifératif et pro-apoptotique dose-dépendant sur les différentes lignées cellulaires testées.

En conclusion, l'huile d'argan, grâce à sa teneur en polyphénols, en stérols, en tocophérols et aussi grâce aux saponines du tourteau, pourrait contribuer à la prévention du cancer de la prostate.

Mots clés : cancer de la prostate, huile d'argan, polyphénols, stérols, tocophérols et saponines.





Alimentation et cancer de la prostate

La recherche a mis en évidence au cours des dernières années que le cancer est une maladie chronique, à l'évidence, multi-factorielle. A côté des différents facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux susceptibles d'intervenir dans le déterminisme des cancers, il existe de solides évidences sur le rôle potentiel de l'alimentation, ainsi que d'autres facteurs associés comme le poids corporel et l'activité physique, sur le développement de différents types de cancers.

Trois types de cancers (cancer du sein, cancer de la prostate et cancers digestifs) peuvent être influencés par l'alimentation et plus particulièrement par les lipides et certains antioxydants. Selon la nature des lipides (acides gras mono ou poly-insaturés (AGMI ou AGPI), les effets observés peuvent être en faveur d'une augmentation ou d'une diminution du risque de cancer (1, 2, 3).

Le cancer de la prostate est un des cancers les plus fréquemment retrouvés chez l'homme. C'est un cancer hormonodépendant qui présente des formes familiales et héréditaires. Actuellement, la mortalité par cancer de la prostate, représente en France et aux Etats-Unis, la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme. La prévalence du cancer de la prostate est la plus haute parmi les cancers chez l'homme de plus de 50 ans et son incidence augmente avec l'âge. Les études épidémiologiques révèlent également une forte implication des composantes génétiques et environnementales (niveau de vie, régime alimentaire) qui tendent à raccourcir l'âge d'apparition de la maladie (4).

Le cancer de la prostate, est l'une des rares maladies à être chimio et radio-résistante. Par conséquent, il s'avère évident qu'il faut développer d'autres modalités de traitement pour tenter de freiner cette progression tumorale.

La nutrition joue un rôle important dans la promotion et dans l'inhibition du cancer de la prostate. En effet, plusieurs facteurs inhibiteurs ont été individualisés dont les plus importants sont le lycopène, les rétinoïdes, les vitamines E et D, le sélénium, les isoflavones et la réduction des graisses saturées. Les régimes alimentaires utilisés font appel à une réduction des graisses saturées (graisses animales), à une augmentation des fibres alimentaires et à la consommation de soja, de fruits, de légumes, de vitamines, de thé vert et d'acide gras oméga 3 (5, 6, 7).

De nombreuses études épidémiologiques réalisées en Grèce, Espagne et Italie indiquent que l'huile d'olive aurait un effet protecteur contre le cancer du sein, du pancréas, du côlon et ce principalement grâce à sa composition en acide oléique qui présente une activité anti-tumorale importante (8).

Compte tenu de ces différents travaux et de l'originalité de la composition chimique de la fraction insaponifiable de l'huile d'argan et du tourteau, nous avons entrepris des travaux de recherche dans ce sens, en recherchant de nouvelles vertus susceptibles d'attribuer à cet aliment un intérêt thérapeutique dans le cadre de la prévention de certains cancers tels que le cancer de la prostate. De ce fait, nous avons réalisé une étude in vitro sur la recherche des effets antiprolifératif et pro-apoptotique des tocophérols, des polyphénols et des stérols de HA et des saponines du tourteau sur trois lignées tumorales de prostate : DU145, PC3, LNCaP.

Huile d'Argan et cancer de la prostate

L'étude de l'effet antiprolifératif des tocophérols de l'huile d'argan a montré que ces derniers présentent une activité cytotoxique et exercent un effet inhibiteur dose-dépendant sur la prolifération des trois lignées tumorales prostatiques testées (9). Ces effets cytotoxique et antiprolifératif varient en fonction des trois lignées testées. En effet, actuellement, il est clair que les tocophérols jouent un rôle protecteur à l'aide d'un mécanisme pro-apoptotique et antiprolifératif, il a été démontré qu'en présence de vitamine E aux concentrations physiologiques, on assiste à l'arrêt total du cycle mitotique par une up-régulation de la protéine P27 du cycle cellulaire (10, 11). Sachant que le tocophérol principal de l'huile d'argan est le γ -tocophérol avec une concentration 480 mg/kg (12) et sachant que le γ -tocophérol est 1000 fois plus efficace que le α -tocophérol (13), l'huile d'argan pourrait être proposée comme source de vitamine E dans le cadre d'une stratégie de prévention du cancer de la prostate.

Les polyphénols de l'huile d'argan présentent également des activités cytotoxique et antiproliférative doses dépendantes sur les DU145, les LNCaP et les PC3 et ces dernières étaient les plus sensibles (14). Par ailleurs, nous avons évalué à l'aide du test de Hoechst l'effet pro-apoptotique de ces polyphénols sur les trois lignées cellulaires et il s'est avéré que ces derniers exercent un effet pro-apoptotique. Ces résultats sont en accord avec des données de la littérature, qui montrent que les polyphénols exercent bien une activité anti-tumorale préventive sur le cancer de la prostate par une série de mécanismes d'action tels que : l'inhibition d'une enzyme fortement exprimée dans le cancer de la prostate, l'ornithine décarboxylase, l'inhibition de la NO synthase ou aussi l'inhibition de l'autophosphorylation du récepteur de l'EGF (facteur épithélial de croissance) (15).



Les stérols de l'huile d'argan présentent également des effets cytotoxique et antiprolifératif dose dépendants sur les lignées cancéreuses étudiées (14). En effet, il a été démontré que sur des cellules tumorales de prostate humaine, traitées par les phytostérols, une diminution de 24 % de la croissance et une multiplication par 4 du taux d'apoptose par rapport aux mêmes cellules traitées par le cholestérol (16). Par ailleurs, il semble que le β -sitostérol soit efficace dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (17, 18). Ces études suggèrent que les phytostérols exercent un effet protecteur contre le cancer de la prostate dont le mécanisme d'action passerait probablement par une augmentation de l'activité de la phosphatase 2A. Ces résultats sont prometteurs dans la mesure où les phytostérols de l'huile d'argan pourraient exercer d'incontestables effets anti-carcinogènes contre le cancer de la prostate.

Les saponines du tourteau à leur tour, sont capables d'inhiber de façon dose-réponse la prolifération cellulaire des DU145, LNCaP et PC3 (9). Cependant, les PC3 étaient les plus sensibles. Peu d'études ont montré l'effet antiprolifératif des saponines sur le cancer de la prostate. Nos résultats sont en accord avec les travaux de Kim HS (19) qui ont montré que les saponines du ginseng diminuent l'incidence du cancer de la prostate en exerçant une activité antimutagène et inhibent aussi la métastase des tumeurs. Le tourteau de l'arganier renferme sept saponines spécifiques et chimiquement différentes des saponines du ginseng et du soja (20). Cette différence de structure voudrait probablement dire que les saponines du tourteau agiraient par un mécanisme différent. Ainsi, les saponines du tourteau seraient capables, grâce à leur effet antiprolifératif puissant de prévenir le cancer de la prostate.

Conclusion

L'étude de l'effet de l'huile d'argan sur la cancer de la prostate (9, 14) a permis de démontrer pour la première fois les effets cytotoxique, antiprolifératif et pro-apoptotique de l'huile d'argan et de son résidu d'extraction, le tourteau. Ces résultats confirment par ailleurs l'usage de l'huile d'argan en Pharmacopée traditionnelle marocaine pour soigner les maladies de la prostate. D'autres études sont en cours pour évaluer au mieux cette activité antiproliférative de l'huile d'argan et ses dérivés dans l'objectif de promouvoir son utilisation dans la prévention du cancer de la prostate, ou aussi comme produit pharmacodynamique dans la pathologie cancéreuse.

RÉFÉRENCES

1. Sonn GA, Aronson W, Litwin MS (2005) Impact of diet on prostate cancer: a review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 8: 304-310.
2. Astorg P (2005) Dietary fatty acids and colorectal and prostate cancers: epidemiological studies. *Bull Cancer*, 92: 670-684.
3. Bougnoux P, Menanteau J (2005) Dietary fatty acids and experimental carcinogenesis. *Bull Cancer*, 92: 685-696.
4. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB (2003) Prostate cancer. *N Engl J Med*, 349: 366-381.
5. Shklar G, Schwartz J, Trickler D, Niukan K (1987) Regression by vitamin E of experimental oral cancer. *J Natl Cancer Instit*, 78: 987-992.
6. Myoung H, Hong SP, Yun PY, Lee JH, Kim MJ (2003) Anti-cancer effect of genistein in oral squamous cell carcinoma with respect to angiogenesis and in vitro invasion. *Cancer Sci*, 94: 215-220.
7. Sarkar FH, Li Y (2003) Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Invest*, 21: 817-818.
8. Mediterranean dietary traditions for the molecular treatment of human cancer: anti-oncogenic actions of the main olive oil's monounsaturated fatty acid oleic acid (18:1n-9). *Curr Pharm Biotechnol*. 2006 Dec;7(6):495-502.
9. Drissi A, Bennani H, Giton F, Charrouf Z, Fiet J, Adlouni A. Tocopherols and saponins derived from *Argania spinosa* exert an antiproliferative effect on human prostate cancer. *Cancer Invest*. 2006 Oct;24(6):588-92
10. Zhang M, Altuwajiri S, Yeh S (2004) RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits human prostate cancer cell invasiveness. *Oncogene*, 23: 3080-3088.
11. Venkateswaran V, Fleshner NE, Klotz LH (2002) Modulation of cell proliferation and cell cycle regulators by vitamin E in human prostate carcinoma cell lines. *J Urol*, 168: 1578-1582.
12. Khallouki F, Younos C, Soulimani R, Oster T, Charrouf Z, Spiegelhalter B, Bartsch H, Owen RW (2003) Consumption of argan oil (Morocco) with its unique profile of fatty acids, tocopherols, squalene, sterols and phenolic compounds should confer valuable cancer chemopreventive effects. *Eur. J. Cancer Prev*, 12: 67-75.
13. Moyad MA (1999) Vitamin E, alpha and gamma tocopherol and prostate cancer. *Semin Urol Oncol*, 17: 85-90.
14. Bennani H, Drissi A, Giton F, Kheuang L, Fiet J, Adlouni A. Anti-proliferative effect of polyphenols and sterols of virgin argan oil on human prostate cancer cell lines. *Cancer Detect Prev*. 2007; 31 (1) : 64-69.
15. Wang S, DeGroof VL, Clinton SK (2003) Tomato and soy polyphenols reduce insulin-like growth factor-I-stimulated rat prostate cancer cell proliferation and apoptotic resistance in vitro via inhibition of intracellular signaling pathways involving tyrosine kinase. *J Nutr*, 133: 2367-2376.
16. Von Holtz RL, Fink CS, Awad AB (1998) beta-Sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Nutr.Cancer*, 32: 8-12.
17. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B (1997) A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. *Br.J Urol.*, 80: 427-432.
18. Kim HS, Lee EH, Ko SR, Choi KJ, Park JH, Im DS (2004) Effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 on the proliferation of prostate cancer cells. *Arch. Pharm. Res*, 27: 429-435.
19. Liu WK, Xu SX, Che CT (2000) Anti-proliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line. *Life. Sci.*, 67: 1297-1306.
20. Charrouf Z, Wieruzeski JM, Fkih-Tétouani S, Leroy Y, Charrouf M, Fourné B (1992) Triterpenoid saponin from *Argania spinosa*. *Phytochemistry*, 31: 207-209.