

Métabolisme du disulfure de diallyle, un composé anticancérogène de l'ail

Germain E., Chevalier J., Steib M., **Siess MH.** et Teyssier C.

UMR de Toxicologie Alimentaire, INRA, 17 rue sully 21065 Dijon Cedex

Objectif :

Le disulfure de diallyle (DADS), constituant soufré de l'ail possède des propriétés anticancérogènes dans plusieurs modèles animaux. Son métabolisme et sa biodisponibilité sont peu connus et méritent d'être éclaircis afin de mieux comprendre son rôle sur la prévention des cancers. Notre objectif est de mieux cerner la nature et la quantité de métabolites actifs présents sur différentes cibles cellulaires.

Méthodes :

Trois approches ont été utilisées

- *In vivo* chez le rat : identification des métabolites formés après administration unique dans différents tissus et détermination des paramètres pharmacocinétiques du DADS et de ses métabolites,
- *Ex vivo* sur foie perfusé : identification des métabolites formés spécifiquement dans le foie,
- *In vitro* sur fractions subcellulaires extraites de foie : identification des transformations métaboliques et des enzymes catalysant ces biotransformations

Résultats :

In vivo, après administration d'une dose unique de DADS, l'allylmercaptan (AM), le sulfure d'allylméthyle (AMS), le sulfoxyde d'allylméthyle (AMSO) et le sulfone d'allylméthyle (AMSO₂) ont été identifiés dans le foie, l'estomac, le sang et l'urine. L'étude pharmacocinétique montre que le DADS est très vite métabolisé et que l'AMSO et l'AMSO₂ sont des métabolites présents en grande quantité 48-72 heures après l'administration du DADS.

Ex vivo, dans un foie perfusé, les mêmes métabolites ont été identifiés de même que le conjugué au glutathion ou sulfure d'allylglutathion (AGS)

In vitro l'utilisation de microsomes et cytosols extraits de foie a permis de mettre en évidence l'oxydation du DADS en allicine par des monooxygénases ainsi que la formation du dérivé glutathion AGS et de l'AM sous l'action de la glutathion S-transférase. L'oxydation de l'AMS en AMSO et AMSO₂ a aussi été démontrée.

Conclusions :

Sur la base de ces résultats, un schéma métabolique du DADS rat a été proposé. Il met en évidence deux voies de biotransformation : l'une étant orientée vers la formation d'un conjugué au glutathion, l'AGS et l'autre étant orientée vers la formation d'AM et d'AMS, ce dernier étant oxydé sur le soufre en sulfoxyde et sulfone correspondants.

Aspects ouverts à un partenariat : Texte