



HAL
open science

L'effet protecteur du cannabidiol sur l'atrophie musculaire induite in vitro varie avec le type de chimiothérapie utilisé

Lilian Pumain, Véronique Patrac, Nicolas Saroul, Stéphane Walrand, Olivier Le Bacquer

► To cite this version:

Lilian Pumain, Véronique Patrac, Nicolas Saroul, Stéphane Walrand, Olivier Le Bacquer. L'effet protecteur du cannabidiol sur l'atrophie musculaire induite in vitro varie avec le type de chimiothérapie utilisé. Journées Francophones de Nutrition 2024, Dec 2024, Strasbourg, France. hal-04785729

HAL Id: hal-04785729

<https://hal.inrae.fr/hal-04785729v1>

Submitted on 15 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'effet protecteur du cannabidiol sur l'atrophie musculaire induite *in vitro* varie avec le type de chimiothérapie utilisé

Lilian Pumain¹, Véronique Patrac¹, Nicolas Saroul^{1,2}, Stéphane Walrand^{1,3}, Olivier Le Bacquer¹.

1. Université Clermont Auvergne, INRAE, UNH (Unité de Nutrition Humaine), Clermont-Ferrand, France.
2. Department of Head and Neck Surgery, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France
3. CHU Clermont-Ferrand, Service de Nutrition Clinique, Clermont-Ferrand, France.

Introduction et but de l'étude : La cachexie induite par la chimiothérapie est un syndrome de perte musculaire incontrôlée qui exacerbe la cachexie liée au cancer. Bien que la masse musculaire squelettique soit un facteur prédictif de la survie à long terme, il n'existe actuellement aucune stratégie thérapeutique définie pour contrer cette perte musculaire. Nous avons précédemment démontré que le cannabidiol (CBD) peut prévenir la mort cellulaire, l'atrophie musculaire et les altérations mitochondriales *in vitro* en réponse à un traitement au cisplatine [1]. Le but de cette étude était d'évaluer si les effets documentés du CBD pouvaient être différents selon le type de chimiothérapie utilisé.

Matériel et méthodes : Après différenciation, des cellules C2C12 (un modèle de myotubes en culture) ont été incubées en présence de 10-50µM de cisplatine ou 5-20µM d'oxaliplatine (chimiothérapie) pendant 48 heures avec ou sans CBD (5µM). Le diamètre des myotubes a été analysé par microscopie. L'activation de la voie mTOR (état de phosphorylation d'Akt et de S6K1), les niveaux de clivage de la caspase-3, l'expression protéique des différents complexes respiratoires (OXPHOS), et les marqueurs de la dynamique mitochondriale (MFN2, OPA1, DRP1, Parkin) ont été analysés par western blot. Les résultats ont été analysés par ANOVA à deux voies et exprimés en moyennes ± sem.

Résultats et analyse statistiques : Les traitements au cisplatine et à l'oxaliplatine ont provoqué une diminution du taux de phosphorylation d'Akt et de S6K1 et des diamètres des myotubes (respectivement -25 et -30%, $p < 0,01$). La réduction du diamètre des fibres était associée à une augmentation de l'expression protéique de la forme clivée de la caspase 3. Le CBD empêchait l'atrophie des myotubes uniquement après un traitement au cisplatine. Ce composé restaurait le niveau de phosphorylation d'Akt et de S6K1 et empêchait l'induction de l'apoptose par le cisplatine. Avec l'oxaliplatine, le CBD évitait la diminution de la phosphorylation de S6K1. Le cisplatine et l'oxaliplatine induisaient une augmentation de l'expression protéique de NDUFB8 (marqueurs du complexe mitochondrial I, respectivement +104% et +100% $p < 0,01$), elle-même réduite par le CBD ($p < 0,05$) dans les deux conditions. L'expression protéique de la parkine (marqueur de la mitophagie) a été multipliée par 4 et 6 en réponse respectivement à l'oxaliplatine et au cisplatine ($p < 0,05$). Elle ne diminuait en réponse au CBD qu'après le traitement au cisplatine ($p < 0,05$).

Conclusion : Ces résultats montrent que, dans un modèle de myotubes en culture, le CBD peut prévenir l'atrophie musculaire, la mort cellulaire et les altérations mitochondriales associées à la chimiothérapie. Cela suggère que le CBD pourrait être utilisé dans le traitement de la cachexie cancéreuse pour aider à maintenir la masse musculaire. Néanmoins, les effets du CBD semblent dépendre de la chimiothérapie utilisée et de futures études devront définir les conditions optimales de son utilisation.

Conflits d'intérêts : Aucun conflit à déclarer.

1. Le Bacquer, O. et al. Cannabidiol protects C2C12 myotubes against cisplatin-induced atrophy by regulating oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 326, C1226-C1236, doi:10.1152/ajpcell.00622.2023 (2024).