

13

LE TAMOXIFÈNE INDUIT LA SYNTHÈSE DU RÉCEPTEUR DE LA PROGESTÉRONE DANS L'OVIDUCTE D'OISEAU

Tanidi A., Pageaux J.L., Laugier C.

I.N.S.E.R.M. U.205, Laboratoire de Physiologie-Pharmacodynamie, INSA-406, 20, avenue Albert Einstein 69621 Villeurbanne Cédex, France.

Le tamoxifène a été décrit comme un antagoniste "pur" des oestrogènes dans l'oviducte de poulet. Cependant des observations montrant que le tamoxifène et la progestérone agissent en synergie sur la synthèse d'ovalbumine et de conalbumine, suggèrent que cette molécule doit avoir, chez l'oiseau, une activité oestrogène agoniste facilitant l'action de la progestérone. Pour vérifier cette hypothèse, cinq groupes de 6 caillies immatures ont reçu les traitements quotidiens suivants pendant 3 jours : 1) solvant 2) benzoate d'oestradiol (EB) 0,1 mg/kg 3) tamoxifène (TAM) 0,01 mg/kg 4) TAM 10 mg/kg 5) TAM 10 mg/kg + EB 0,1 mg/kg. 24 heures après la dernière injection, le contenu macromoléculaire de l'oviducte est mesuré.

Traitement	1	2	3	4	5
Poids de l'oviducte (mg)	21.6 ± 1.48	93.6 ± 4.6*	24.8 ± 1.24	20.8 ± 1.77	25.87 ± 3.02
ADN (ug/oviducte)	273.2 ± 21.9	823.1 ± 51.1*	258.8 ± 27.3	237.7 ± 10.1	316.2 ± 8.24
Prot. solubles (ug/oviducte)	543.9 ± 34.6	3780.1 ± 190.3*	673.6 ± 34.1	567.8 ± 25.5	685.9 ± 34.6
Récept. Prog. (pmoles/mg ADN)	3.87 ± 0.18	9.92 ± 0.62*	6.33 ± 0.46*	7.22 ± 0.54*	8.27 ± 0.36*

(X ± SEM ; *variation significative (P < 0.05) par rapport au groupe témoin.

Les résultats montrent que : 1) le TAM induit la synthèse du récepteur de la progestérone, mais à un degré moindre que ne le fait l'oestradiol ; 2) il n'induit pas de prolifération des cellules de la muqueuse de l'oviducte ; 3) il inhibe la prolifération cellulaire induite par l'oestradiol.

En conclusion, le tamoxifène n'a pas une activité oestrogène-antagoniste pure dans l'oviducte des aviaires.

14

ACTION COMPARÉE D'ESTERS BUTYRIQUES DE MONOSACCHARIDES ET DE BUTYRATES SALINS SUR LA DIFFÉRENCIATION ET LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE.

Pouillart Ph., Cerutti I.

INSERM U.43 Hôpital St Vincent de Paul, Paris 14e

L'intérêt des sels butyriques réside dans leur effet sur la réversion phénotypique de cellules malignes et a été largement décrit. Les formes covalentes de l'acide n-butyrique, en particulier des 0-butanoyl-3 ou -6 0-isopropylidène-1,2 α-D glucofuranose, présentent un avantage sur les formes salifiées : leur hydrolyse sanguine progressive, caractérisée par des demi-vies sériques de 3 à 5 heures contre 5 à 10 minutes pour celles des butyrates salins, confère au principe actif une biodisponibilité prolongée.

Nous montrons que les cellules tumorales étudiées subissent le même changement morphologique en présence de ces esters ou des sels butyriques. Cependant, cette réversion phénotypique se prolonge au-delà de 96 heures pour les cellules traitées par les esters alors qu'elle s'achève vers 48 heures en présence de butyrate salin. Les cellules ainsi traitées perdent en partie leur capacité d'induire des tumeurs chez l'animal. De même, les cinétiques de croissance cellulaire ont révélé un prolongement au-delà de 72 heures des effets antiprolifératifs des esters comparés aux sels butyriques.

Ces observations ont permis de développer un traitement antitumoral chez la souris, dans lequel, comparativement à une "thérapie" par un butyrate salin, les doses ainsi que les injections nécessaires en ester à une même réponse antitumorale sont considérablement réduites.