



**HAL**  
open science

## Effet perturbateur endocrinien de l'apigénine chez le rat femelle immature

Thomas Stroheker, Angeline Gradolatto, Marie-France Pinnert, Caroline Teyssier, Marie-Christine Chagnon, Marie-Chantal Canivenc-Lavier

### ► To cite this version:

Thomas Stroheker, Angeline Gradolatto, Marie-France Pinnert, Caroline Teyssier, Marie-Christine Chagnon, et al.. Effet perturbateur endocrinien de l'apigénine chez le rat femelle immature. 21e forum de cancérologie, Jun 2001, Paris, France. 1 p. hal-02833937

**HAL Id: hal-02833937**

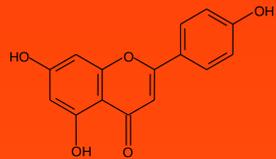
**<https://hal.inrae.fr/hal-02833937v1>**

Submitted on 7 Jun 2020

**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.

## INTRODUCTION



L'apigénine (5,7,4'-hydroxyflavone) est souvent étudiée pour ses propriétés chimiopréventives en cancérogenèse (Suschetet et coll., 1996). Elle est présente dans de nombreux aliments (céleri, miel, germes de blé...) et de nombreuses plantes aromatiques (romarin, persil...). Concernant ces dernières, plusieurs travaux font état d'effets de type hormonaux (diminution de la fertilité, avortement, effets galactogènes...). *In vitro*, l'apigénine exerce des effets comparables à ceux de la génistéine, un phytoestrogène de référence. Dans ce travail, nous avons comparé *in vivo* l'effet de l'apigénine à celui de la génistéine chez le rat femelle immature et nous avons tenté d'en élucider les mécanismes sous-jacents.

## METHODES

### Conditions expérimentales:

**Utérotrophie et cornification vaginale:** Rats Wistar femelles de 21 jours (animalerie EOPS) avec régime AO4C et eau *ad libitum*. Traitement par gavages dans l'huile de maïs (5 ml/kg) du 22<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour.

### Méthodes utilisées:

***In vivo*:** Mesure du rapport entre le poids de l'utérus sec et le poids corporel, test de cornification vaginale sur frottis (Allen et Doisy, 1923) et observation de l'ouverture vaginale.

***In vitro*:** les réactions de métabolisme de phase I ont été réalisées par incubation de l'apigénine avec des microsomes induits par aroclor. Après précipitation des protéines, les métabolites obtenus sont séparés par HPLC et identifiés par HPLC (comparaison des temps de rétentions et des spectres d'absorption par rapport aux standards) et par Spectrométrie de Masse.

## RESULTATS-DISCUSSION

### *In vivo*

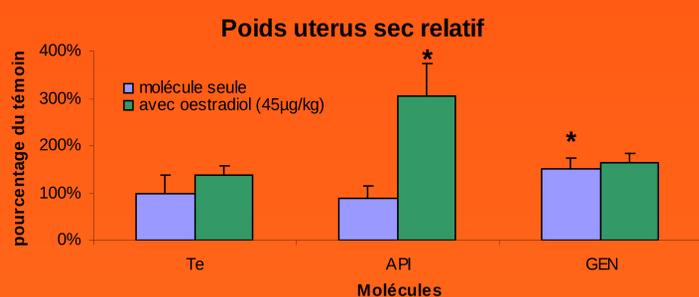


Figure 1 : Effet de l'apigénine et de la génistéine (100mg/kg/j) avec ou sans œstradiol (45µg/kg/j) sur le poids de l'utérus sec. Les astérisques indiquent les valeurs significativement différentes du témoin ( $P < 0,05$ ; test de Dunnett).

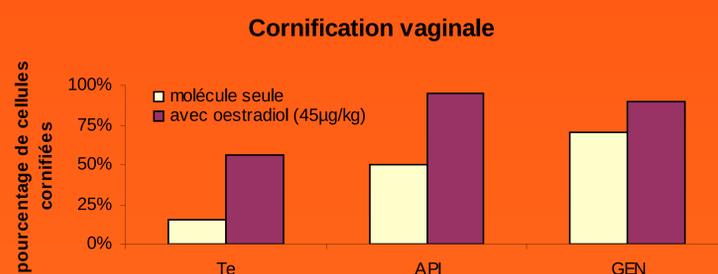


Figure 2 : Effet de l'apigénine et de la génistéine (100mg/kg/j) avec ou sans œstradiol (45µg/kg/j) sur le pourcentage de cellules cornifiées présentes dans les frottis vaginaux.

### Ouverture vaginale

Molécules	Ouverture vaginale
Apigénine	0 %
Génistéine	100 %
Oestradiol	100 %

Figure 3 : Action de l'apigénine, de la génistéine (100mg/kg/j) et de l'œstradiol (45µg/kg/j) sur le pourcentage d'ouverture vaginale précoce (n=4).

### *In vitro*

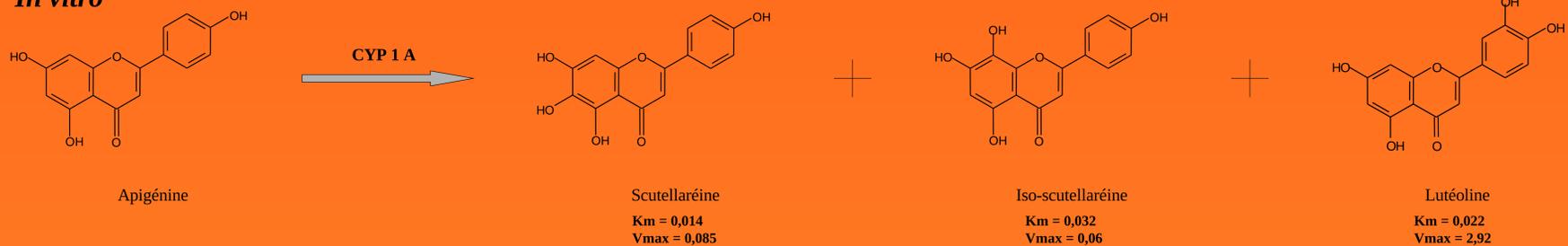


Figure 4 : Métabolites hydroxylés issus du métabolisme de phase I de l'apigénine. L'isoforme A1 des cytochromes P450 semble être l'enzyme le plus impliqué dans cette réaction. Le métabolite le plus important semble être la lutéoline.  $K_m$  est exprimé en  $\mu\text{M}$  et  $V_{max}$  est exprimé en  $\mu\text{M}/\text{mg}$  de protéine/min.

- La génistéine semble être plus œstrogénique que l'apigénine. Cependant, bien que l'apigénine n'entraîne aucune augmentation du poids de l'utérus, elle provoque une cornification des cellules de l'épithélium vaginal, caractère plus sensible que l'utérotrophie (Zacharewski, 1998). En outre, la co-administration d'apigénine et d'œstradiol induit une utérotrophie et une cornification vaginale fortement supérieures à celles obtenues avec l'œstradiol seul, et supérieures à celles obtenues lors de la co-administration de génistéine et d'œstradiol.

- L'apigénine semble métabolisée par l'isoforme 1A1 des cytochromes P450 en trois métabolites hydroxylés: la scutellaréine, l'iso-scutellaréine et la lutéoline.

## CONCLUSION

L'apigénine semble avoir un effet œstrogénique significatif, tant au niveau de l'utérotrophie que de la cornification vaginale, lorsqu'elle est administrée avec de l'œstradiol à des rats femelles immatures. Cet effet (plus important que la co-administration d'œstradiol et de génistéine, phytoestrogène de référence) est donc à prendre en compte, particulièrement dans le cadre d'hormono-thérapies (contraceptions orales et traitements post-ménopaux).

Cet effet peut être expliqué soit par l'apigénine elle-même, soit par ses métabolites hydroxylés. La lutéoline et la scutellaréine sont connues pour avoir des effets bénéfiques sur la santé, et la lutéoline est connue comme étant potentiellement œstrogène-mimétique (Hiremath et coll., 2000).

## REFERENCES

- Suschetet M., Siess M-H, Le Bon A-M, Canivenc-Lavier M-C. (1998). Polyphenols. 87, 165-204.  
Allen, E. and Doisy, E. A. (1923). Journal of American Medicine Association. 81, 819-821.  
Zacharewski, T. (1998). Environmental Health Perspectives. 106(2), 577-582.  
Hiremath, S.P., Badami, S., Hunasagatta, S.K., Patil, S.B. (2000). European Journal of Pharmacology. 391, 193-197.