

Pharmacologie des spironolactones (Ce numéro, p. 691)

Les spironolactones font partie du groupe des antialdostérones. Elles possèdent en commun une analogie structurale avec l'aldostéron et la progestéron.

Plusieurs formes de ces antialdostérones sont commercialisées en France :

- spironolactone¹ - composé I ;
- canrénate potassique² - composé III ;
- canrénone³ ;

Métabolisme

Une grande partie du *métabolisme* de ces antialdostérones demeure encore inconnue. Il semble que chez l'homme, la spironolactone (I) et le canrénate potassique (III) subissent d'abord dans l'organisme une biotransformation en un métabolite commun unique : la canrénone (composé II). En particulier (Sadée, 1973), après administration *per os* de spironolactone (I), la transformation en canrénone (II) serait de l'ordre de 79 p. cent.

Le composé II possède des propriétés pharmacologiques analogues aux composés I et III.

Dans la suite du métabolisme, de nombreux autres métabolites

ont été isolés, notamment les produits glycuco-conjugués d'élimination urinaire. Citons : le spironoate (IV), le glycuronide (V)...

Les calculs de demi-vie par les dosages de ces divers métabolites (notamment du composé II) rendent mal compte de la lente action cumulative sur l'excrétion sodique urinaire de la spironolactone.

Mode d'action

En ce qui concerne leur action sur l'équilibre hydrosodé, les spironolactones, au niveau du tubule distal du néphron, exercent leur effet antialdostéron en inhibant de façon compétitive la liaison de l'aldostéron sur son récepteur qui est une protéine intracellulaire.

Cette inhibition compétitive permet de comprendre :

- d'une part l'action natriurétique et d'épargne potassique (ce dernier effet étant l'inverse des diurétiques agissant sur les parties plus proximales du néphron) ;
- d'autre part les deux faits suivants :

a) les spironolactones n'ont pratiquement aucun effet en l'absence

d'aldostéron (à l'inverse du triamtrène et de l'amiloride).
b) plus l'hyperaldostéronisme est important, plus l'effet des spironolactones est déterminant.

Effets secondaires

Outre les conséquences ioniques facilement déductibles du mécanisme d'action, plusieurs travaux font état des troubles sexuels secondaires à l'administration prolongée de spironolactones.

- chez la femme : irrégularités menstruelles, dysménorrhées, tension mammaire,
- chez l'homme, particulièrement fréquente est la *gynécomastie douloureuse*.

Dans un article de ce numéro, p. 691, P. Corvol et collaborateurs étudient les effets sexuels secondaires des spironolactones, ainsi que les mécanismes d'action possibles des effets antiandrogéniques.

O.E.

1. Aldactone, Laboratoires Clin-Comar-Byla (département Searle), Paris.
2. Soludactone, Laboratoires Searle, Montrouge.
3. Phanurane, Spécia, Paris.



MASSON

120, bd Saint-Germain
75280 Paris Cedex 06



Manuel de l'aide en chirurgie

Paul ORSONI. 2^e édition révisée. 132 pages, 53 F*. • Prix au 15.03.76.

Ce manuel présente les principes, les conseils et les indications qui conditionnent la précision, l'aisance et l'efficacité de l'aide en chirurgie, tels qu'ils résultent de la longue expérience de l'auteur.

Rappel, du même auteur :

Bases, principes et procédés techniques de la chirurgie.

Cet ouvrage constitue un préliminaire, mais aussi un complément utile au manuel indiqué ci-dessus. Il permet une étude d'ensemble complète, précise et détaillée des gestes les plus élémentaires qui forment la trame de toute opération : sections, dissociations, ligatures, sutures, etc...

3^e édition entièrement refondue. 424 pages, 168 F*.

Soins pré et post-opératoires, à l'usage des infirmières.

Ce volume réunit, dans un but pratique, les bases essentielles de ce que le personnel soignant en chirurgie générale doit connaître pour la pratique de son métier : actes courants et soins particuliers selon les interventions.

La Nouvelle Presse médicale, 13 mars 1976, 5, n° 11.

P. Corvol*, J.-A. Mahoudeau**, J.-C. Valcke**,
J. Ménard*, H. Bricaire** (Paris)

Effets sexuels secondaires des spiro lactones

Mécanismes possibles de l'action antiandrogène

Les traitements prolongés par les spiro lactones constituent désormais une étiologie bien connue et fréquente des gynécomasties, cependant la pathogénie exacte de ce trouble n'a pas encore été déterminée avec précision.

RÉSUMÉ

Les spiro lactones (spironolactone, canrénoate de potassium) peuvent provoquer des effets sexuels secondaires : gynécomastie chez l'homme, des troubles menstruels chez la femme. Le mécanisme d'action des effets antiandrogéniques a été étudié chez l'homme et chez l'animal. L'injection aiguë I.V. de canrénoate de potassium chez l'homme entraîne une baisse de la testostérone plasmatique, sans modification des gonadotrophines. Cette baisse de la testostérone pourrait être due à une altération de la stéroïdogénèse testiculaire. Par ailleurs, les spiro lactones ont un effet antiandrogénique périphérique. Elles n'agissent pas sur l'activité de la 5 α -réductase prostatique, mais elles s'opposent à la liaison des androgènes à leurs récepteurs. Les spiro lactones interviennent donc à la fois au niveau de la biosynthèse et de l'action tissulaire des hormones mâles.

Nouv. Presse méd., 1976, 5, pp. 691-696.

Les effets sexuels secondaires des spiro lactones (spironolactone¹, canrénoate de potassium²) ont été notés peu après l'introduction de ces diurétiques en thérapeutique. Une gynécomastie apparaît assez fréquemment chez l'homme au cours des traitements importants et de longue durée (1, 2, 6, 13). Froment et Milon (6) ont pu estimer dans

une étude rétrospective qu'une gynécomastie avait 30 p. cent de chances de se manifester après deux ans de traitement par 100 mg de spironolactone. Par contre, il est plus difficile d'attribuer les manifestations d'impuissance à la molécule elle-même, car ce symptôme peut résulter de la seule déplétion sodée, ainsi qu'on le note fréquemment au cours d'un traitement diurétique. On observe aussi fréquemment chez la femme des troubles menstruels, à type d'irrégularité menstruelle, de dysménorrhée ou même d'aménorrhée (1, 11). Il existe parfois aussi chez la femme des sensations de tension mammaire, habituellement bien supportées (1). Tous ces troubles sont parfaitement réversibles à l'arrêt du traitement et sont habituellement mineurs lorsqu'on considère les avantages de ces molécules et les effets secondaires d'autres diurétiques ou d'autres substances hypotensives.

Toutefois, très peu d'études ont été menées sur le mécanisme d'action de ces effets sexuels. Or les spiro lactones sont des stéroïdes, dérivés lointains de la progestérone dont Landau et Lugibihl (9) avaient montré l'effet natriurétique, antiminéralocorticoïde. Il était donc intéressant de savoir si les spiro lactones affectaient la synthèse, le métabolisme ou le mode d'action des stéroïdes sexuels. Cette étude a été menée sur la fonction androgénique, à la fois *in vivo* chez l'homme et *in vitro* chez l'animal.

SUJETS ET MÉTHODES

Chez l'homme

Huit hommes volontaires normaux, âgés de 20 à 37 ans, ont été étudiés. Les taux plasmatiques de testostérone (12), de LH, de FSH (17), ont été mesurés six fois au cours du nyctémère

* INSERM U 36 (P. Housset), 17, rue du Fer à Moulin, F 75005 Paris.

** Centre de Recherches Endocrinologiques, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, F 75674 Paris Cedex 14.

1. Aldactone, Laboratoires Clin-Comar-Byla département Searle, Paris.

2. Soludactone, Laboratoires Searle, Montrouge.

Tirés à part : P. Corvol, adresse ci-dessus.

Mots-clés : Spiro lactones, Gynécomasties, Androgènes.

avant et après injection I.V. de 100 mg (3 sujets) ou de 200 mg (5 sujets) de canrénate de potassium à 8 heures. La capacité de liaison de la protéine plasmatique vectrice des hormones sexuelles, la testostérone-estradiol binding globulin (TeBG) a été mesurée à 8 h, 14 h et 20 h sous canrénate de potassium, selon une technique déjà décrite (3).

Chez l'animal

- L'activité de la 5 α - réductase a été mesurée sur la prostate du rat par le taux de conversion de la testostérone -³H en 5 α - dihydrotestostérone - ³H (DHT-³H) dans des conditions définies d'incubation (4).

- La compétition des spiro lactones sur le récepteur androgénique a été étudiée en injectant de la DHT-³H *in vivo* chez le rat, en présence ou en l'absence d'un excès de stéroïde froid (200 μ g de DHT, 5 mg de spironolactone ou 5 mg de canrénate de potassium). La fixation spécifique de la DHT-³H sur le récepteur cytoplasmique et nucléaire de la prostate a pu être ainsi calculée (4).

RESULTATS

Chez l'homme

Après l'injection I.V. de canrénate on observe, par rapport au cycle nyctéméral contrôlé, une baisse de la testostérone plasmatique. Cette chute n'est pas significative après l'injection de 100 mg de canrénate (fig. 1), mais elle devient significative (fig. 2) après l'administration de 200 mg ($p < 0.05$). Cette décroissance se produit 3 heures environ après l'injection de canrénate et persiste au moins une dizaine d'heures. Par contre, les gonadotrophines plasmatiques ne sont pas modifiées de façon significative quelle que soit la dose injectée (fig. 1 et 2). La capacité de liaison de la TeBG est normale et ne varie pas au cours du nyctémère : 0.84 à 8 h ; 0.71 à 14 h et 0.79 à 20 h (μ g de DHT liée par 100 ml de plasma).

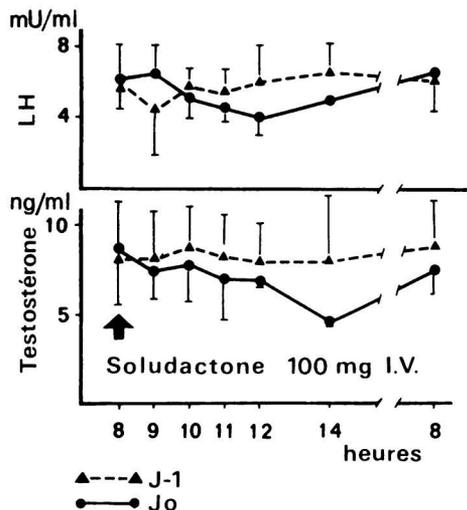


FIG. 1. - Effet de 100 mg de canrénate de potassium sur la LH et la testostérone plasmatique ($M \pm D.S.$) chez trois hommes normaux. La LH et la testostérone ont été mesurées au cours du nyctémère avant (Δ - Δ) et après (\bullet - \bullet) 100 mg de canrénate à 8 h.

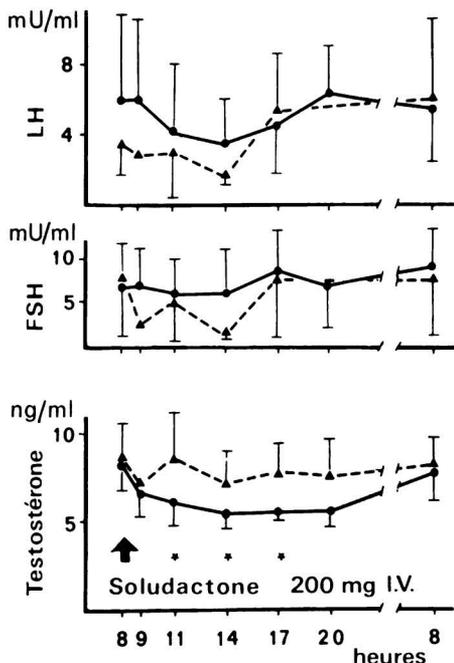


FIG. 2. - Effet de 200 mg de canrénate de potassium sur la LH, la FSH et la testostérone plasmatiques ($M \pm D.S.$) chez cinq hommes normaux. Les hormones ont été mesurées au cours du nyctémère avant (Δ - Δ), et après (\bullet - \bullet) 200 mg de canrénate à 8 h.

* : $p < 0.05$.

Chez le rat (étude *in vitro*)

- L'activité de la 5 α - réductase de la prostate ventrale du rat n'est pas modifiée en présence de concentrations aussi élevées que 10⁻⁵M de spironolactone ou de canrénate de potassium (fig. 3). Ces molécules n'inhibent donc pas la transformation de la testostérone en 5 α - dihydrotestostérone (DHT) dans les cellules cibles.

- Par contre, la spironolactone et, à un moindre degré, le canrénate, inhibent de façon significative la liaison de la DHT tritiée au niveau du récepteur androgénique du cytoplasme ou du noyau de la prostate ventrale du rat (fig. 4). Dans cette expérience, 5 mg de spironolactone sont aussi puissants que 200 μ g de DHT pour inhiber la liaison de la DHT aux récepteurs prostatiques. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm déviation standard.

DISCUSSION

Les spiro lactones peuvent interférer à différents niveaux avec le métabolisme des androgènes. Dans cette étude, un effet net sur la concentration plasmatique de la testostérone a été observé. Une chute de la testostérone plasmatique sous canrénate de potassium a également été mentionnée par

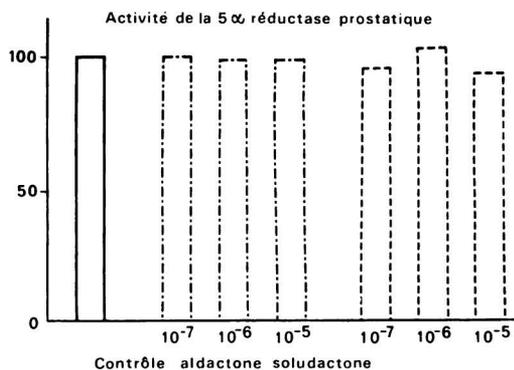


FIG. 3. — Effet des spiro lactones sur la 5 α -réductase de la prostate au rat. Des tranches de prostate ont été incubées avec de la testostérone- ^3H en l'absence (groupe contrôle) ou en présence de diverses molarités de spironolactone ou de canrénoate de potassium. Après 2 h d'incubation à 37° C, la DHT- ^3H formée a été mesurée. L'activité de la 5 α -réductase est exprimée en pourcentage du groupe contrôle.

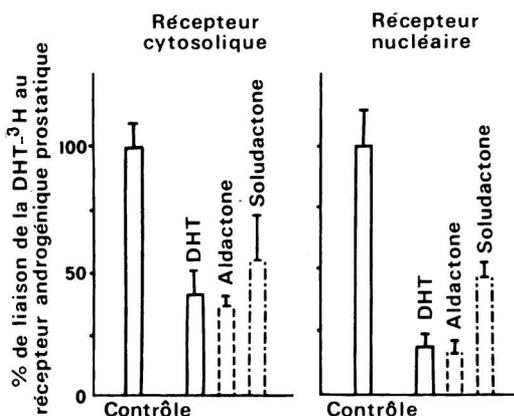


FIG. 4. — Effet de la DHT et des spiro lactones sur la liaison de la DHT- ^3H dans le récepteur prostatique cytosolique et nucléaire après injection de DHT- ^3H chez le rat orchidectomisé. Des rats ont reçu le solvant (groupe contrôle), ou 200 μg de DHT, ou 5 mg de spironolactone ou de canrénoate de potassium. Une heure plus tard, une injection I.V. de 10 μCi de DHT- ^3H a été pratiquée et les rats ont été sacrifiés 15 minutes plus tard. La DHT- ^3H liée spécifiquement aux récepteurs cytosoliques et nucléaires de la prostate a alors été mesurée. Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport au groupe contrôle.

Dymling et collaborateurs (5). Ce phénomène peut relever théoriquement de deux mécanismes :

a) *Une diminution de la production de testostérone.* L'administration *semi-chronique* (quelques semaines) de spironolactone à des hommes provoque une chute de la testostérone plasmatique avec élévation des gonadotrophines, ce qui suggère une atteinte testiculaire primaire (15). L'absence de diminution de la FSH et de la LH sous canrénoate en injection aiguë s'accorde avec ces données et contribue au moins à éliminer une insuffisance primaire de sécrétion des gonadotrophines. En ou-

tre, l'administration de spironolactone à des rats provoque une diminution de la biosynthèse testiculaire de testostérone, par diminution du contenu en cytochrome P-450 (14). L'ensemble des données suggère donc fortement que les spiro lactones agissent directement sur la stéroïdogénèse testiculaire qu'elles inhiberaient partiellement.

b) *Une augmentation du catabolisme de la testostérone.* Cette hypothèse ne peut être exclue car nous n'avons pas mesuré la clearance métabolique de la testostérone au cours de l'administration de canrénoate. Toutefois, la capacité de liaison de la TeBG n'est pas modifiée sous canrénoate, ce qui semble exclure une augmentation du taux des androgènes libres, non liés, plus facilement métabolisables. Il faut noter cependant que des progestatifs de synthèse comme l'acétate de médroxyprogestérone sont capables d'induire une augmentation de la clearance hépatique de la testostérone (7). Les spiro lactones ayant un pouvoir progestatif et étant capables de stimuler l'activité microsomiale hépatique (10) pourraient avoir une action similaire sur le métabolisme hépatique de la testostérone.

Outre leur action sur le métabolisme des androgènes, les spiro lactones ont une action *périphérique, antiandrogénique*. Les études faites *in vivo* chez le rat castré par Rasmussen et collaborateurs (16) avaient déjà montré que la spironolactone pouvait inhiber l'action périphérique de la testostérone. Notre travail, ainsi qu'une étude expérimentale plus complète (4), montrent que les spiro lactones peuvent effectivement inhiber la liaison de la DHT sur son récepteur androgénique, et ceci à des doses identiques à celles utilisées pour démontrer l'effet antiminérocorticoïde chez l'animal. Cet effet rapproche les spiro lactones des anti-androgènes comme l'acétate de cyprotérone qui inhibent spécifiquement l'action des androgènes par compétition avec la DHT sur le récepteur androgénique. Le complexe récepteur androgénique - spironolactone ou récepteur - acétate de cyprotérone ne serait plus capable de provoquer les événements spécifiques de la réponse androgénique induite par le complexe récepteur - DHT. Ce mécanisme d'action est similaire à l'effet principal des antiandrostérones : ces molécules bloquent l'action de l'aldostérone en inhibant la liaison de l'aldostérone au récepteur minéralocorticoïde rénal (8).

En résumé, le mécanisme de l'action antiandrogénique des spiro lactones est complexe. Ces molécules abaissent la testostérone plasmatique probablement en inhibant partiellement la stéroïdogénèse testiculaire. En outre, elles s'opposent à l'action périphérique des androgènes.

Les facteurs déterminant l'apparition d'une gynécomastie ne sont pas bien connus ; il n'est donc pas évident de rattacher la gynécomastie observée sous traitement par les spiro lactones à l'effet antiandrogénique de ces molécules. Il semble pourtant hautement probable que cet effet joue un rôle important dans ces gynécomasties. Il serait en outre

intéressant d'étudier le mécanisme d'action des effets sexuels observés chez la femme. Ces troubles pourraient être en rapport avec une action progestative périphérique des spiro lactones. D'une meilleure compréhension du mécanisme des actions sexuelles secondaires des spiro lactones peut naître une recherche sur des molécules dénuées de ces effets.

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient l'aide technique de M^{lle} Michaud. Ce travail a bénéficié d'une aide du CNRS.

SUMMARY

Sexual side-effects of spiro lactones. Possible mechanisms of antiandrogenic action,

by P. CORVOL, J.-A. MAHOUEAU, J.-C. VALCKE, J. MÉNARD, H. BRICAIRE (Paris).

Spiro lactones (spironolactone, potassium canrenoate) may produce secondary sexual effects such as gynecostasia in man and menstrual disturbances in women. The mechanism of action of the antiandrogenic effects has been studied in man and rat. Acute i.v. injection of potassium canrenoate into man results in a decrease of plasma testosterone, without any change of gonadotropins. This decrease might be due to an impaired testicular steroidogenesis. On the other hand, spiro lactones have an antiandrogenic effect at the target cells level. They do not modify the prostate 5 α - reductase activity ; however, they do inhibit the binding of androgens to their receptors. Thus the spiro lactones interact with both biosynthesis and peripheral action of androgens.

Références bibliographiques

1. Brown J.-J., Ferris J.-B., Fraser R., Lever A.-F., Robertson J.I.S. : Spironolactone in the treatment of hypertension with aldosterone excess. In «The medical uses of spironolactone» p. 27-36. *Excerpta Medica*, édit. Amsterdam 1970.

2. Clark E. : Spironolactone therapy and gynecostasia. *J. Am. med. Assoc.*, 1965, 193, 157-158.
3. Corvol P.-L., Chrambach A., Rodbard D., Bardin C.-W. : Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol Binding globulin in human plasma determined by polyacrylamide gel electrophoresis. *J. Biol. Chem.*, 1971, 246, 3435-3443.
4. Corvol P., Michaud A., Menard J., Freifeld M., Mahoudeau J. : Antiandrogenic effect of spiro lactones : mechanism of action. *Endocrinology*, 1975, 97, 52-58.
5. Dyming J.-F., Nilsson K.-O., Hokfelt B. : The effect of Soldactona[®] (canrenoate-potassium) on plasma testosterone and androstenedione and urinary 17 - Ketosteroids and 17 - hydroxycorticosteroids. *Acta Endocrinol. (kbb)*, 1972, 70, 104.
6. Froment A., Milon H. : Etude en double aveugle de l'adjonction de spironolactone au traitement antihypertenseur thiazidique. La fréquence de la gynecostasia au cours des traitements prolongés. In «Extra renal activity of aldosterone and its antagonists», p. 64-69. *Excerpta Medica*, édit., Amsterdam, 1972.
7. Gordon G.-G., Southren A.-L., Tochimoto S., Olivo J., Altman K., Rand J., Lemberger L. : Inhibition of the sodium retaining effect of aldosterone by progesterone. *J. clin. Endocrinol.*, 1958, 18, 1237.
8. Herman T.-S., Fimognari G.-M., Edelman I.-S. : Studies on renal aldosterone-binding proteins. *J. Biol. Chem.*, 1968, 243, 3849-3856.
9. Landau R.-L., Lugibihl K. : Inhibition of the sodium retaining effect of aldosterone by progesterone. *J. clin. Endocrinol.*, 1958, 18, 1237.
10. Leber H.-W., Harders G., Rawer P., Schutterle G. : Untersuchungen zum einfluss von aldactone auf mikrosomale, arzneimittel abbaenende enzyme der leber bei ratte und mensch. In «Extra renal activity of aldosterone and its antagonists», p. 12-15. *Excerpta Medica*, édit., Amsterdam, 1972.
11. Lewitt J.-I. : Spironolactone therapy and amenorrhoea. *J. Am. med. Assoc.*, 1970, 211, 2014-2015.
12. Mahoudeau J.-A., Bricaire H. : Une nouvelle méthode de dosage radioimmunologique de la testostérone plasmatique. *Ann. Biol. Clin.*, 1972, 30, 559.
13. Mann N.-M. : Gynecostasia during therapy with spiro lactone. *J. Am. med. Assoc.*, 1963, 184, 778-780.
14. Menard R.-S., Stripp B., Gillette J.-R. : Spironolactone and testicular cytochrome P-450 : decreased testosterone formation in several species and changes in hepatic drug metabolism. *Endocrinology*, 1974, 94, 1628-1636.
15. Pentikainen P.-J., Pentikainen L.-A., Huffman D.-H., Azarnoff D.-L. : The effect of spironolactone on sexual hormones in males. *Clin. Res.*, 1973, 21, 472.
16. Rasmusson G.-H., Chen A., Reynolds G.-F., Patanelli D.-J., Patchett A.-A., Arth G.-E. : Antiandrogens. 2', 3' Tetrahydrofuran-2'-spiro-17-(1, 2 methylene-4-androsten-3-ones). *J. Med. Chem.*, 1972, 15, 1165-1168.
17. Valcke J.-C., Mahoudeau J.-A., Thieblot Ph., Pique L., Luton J.-P., Franchimont P., Moreau L., Bricaire H. : Critères d'interprétation du test utilisant l'hormone de libération de la lutéostimuline (LH-RH). *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1974, 35, 423-443.