

Chapitre 24 : PROLACTINE, THYROÏDE

Item 246 : *Hyperthyroïdie, argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient*

Item 248 : *Hypothyroïdie, argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient*

LA PROLACTINE

I. Structure et métabolisme

La prolactine est une hormone glycopeptidique d'un poids moléculaire de 23kDa et de 199 acides aminés, synthétisée dans les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle peut être sécrétée sous forme de monomères (23kDa), de dimères (big-prolactine de 48 à 56kDa) et de polymères (big-big prolactine (>100kDa). De surcroît, la prolactine monomérique peut circuler dans le plasma sous forme de fragments de 8 et 16 kDa. Ces diverses formes n'ont pas les mêmes activités biologiques et les mêmes immunoréactivités. Ainsi, le dosage radioimmunologique de la prolactine n'est pas toujours le reflet exact de l'activité de l'hormone.

II. Modifications pharmacologiques de la sécrétion de la prolactine

A. Activation

L'activation de la libération de la prolactine conduit à un tableau clinique associant une aménorrhée à une galactorrhée et à une infertilité. Elle peut être induite par toute une série de médicaments : oestrogènes, antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques), méthylDOPA, opiacés, IMAO, vérapamil, cimétidine.

B. Inhibition

Produits dont cet effet est un effet secondaire : lévodopa, apomorphine ... et médicaments utilisés dans le traitement de l'hyperprolactinémie qui sont tous des agonistes dopaminergiques.

1. Dérivés de l'ergot de seigle

Bromocriptine PARLODEL*

Lisuride AROLAC*, DOPERGINE*

□ Mode d'action

Ces substances agissent en inhibant la sécrétion de la prolactine par stimulation des récepteurs D2 de la dopamine dans l'hypophyse antérieure mais aussi en diminuant le catabolisme de la dopamine dans les neurones hypothalamiques qui régulent les cellules lactotropes.

□ Utilisations cliniques : hyperprolactinémies démontrées en alternative au traitement chirurgical pour les petits adénomes, restauration des cycles, suppression de la lactation. La bromocriptine est aussi utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson.

□ Effets indésirables : nausées, vertiges, fatigue, vomissements, somnolence, constipation, crampes, vasospasmes périphériques (acrosyndrômes). Comme tous les agonistes D2, ils peuvent induire des syndrômes psychotiques qui régressent à l'arrêt du traitement.

□ Interaction médicamenteuse : les macrolides (spécialement l'érythromycine) diminuent le métabolisme hépatique des dérivés de l'ergot de seigle et en renforcent donc la toxicité.

2. Le quinagolide NORPROLAC*

Ce produit est un agoniste des récepteurs D2 de la dopamine sans être un dérivé de l'ergot de seigle.

Pharmacologie : voisine de celle des dérivés de l'ergot de seigle utilisés dans cette indication.

A noter que les macrolides n'affectent pas le métabolisme du quinagolide.

PHARMACOLOGIE DES ANTITHYROÏDIENS

I. Rappels de physiologie de la thyroïde

A. Synthèse des hormones thyroïdiennes

Les iodures traversent la membrane basale des cellules thyroïdiennes pour rejoindre le pôle apical, site de l'hormonosynthèse. Les iodures (I-) sont oxydés en iode (I₂) sous l'action d'une peroxydase. La thyrosine et la thyroglobuline sont ensuite iodées. Puis, les molécules d'iodothyrosine sont couplées pour former la thyroxine (T₄), elle-même transformée en son métabolite actif, la 3,5,3'triiodothyronine (T₃). Ces molécules sont stockées sous forme de thyroglobuline iodée qui sera protéolysée, permettant la libération de T₃ et de T₄. La T₄ est moins active que la T₃ dans les tissus cibles. Elle est transformée en T₃ par le foie qui constitue le principal organe réalisant la conversion périphérique de la T₄. D'autres organes comme le rein et le cerveau réalisent aussi cette conversion.

B. Actions périphériques

La T₃ se lie à un récepteur nucléaire (cloné en 1986) qui ressemble beaucoup aux récepteurs des hormones stéroïdes, de la vitamine D et de l'acide rétinoïque. Cette fixation conduit à la modification de l'expression de nombreux gènes. Les effets des hormones thyroïdiennes sont importants et divers. On peut citer : l'accroissement du métabolisme cellulaire de base, l'hyperglycémie, leur implication dans la croissance, la régulation de la fertilité, la lactation, l'hématopoïèse et le développement lors de la grossesse. Les hormones thyroïdiennes ont des actions cardiovasculaires multiples (tachycardie, augmentation de la consommation d'oxygène myocardique, vasodilatation cutanée superficielle) dont certaines sont directes et d'autres passent par l'augmentation du métabolisme de base général ainsi que par la stimulation du système nerveux sympathique.

II. Les inhibiteurs de la fonction thyroïdienne

A. Les antithyroïdiens de synthèse

1. Principaux produits : Benzylthiouracile BASDENE*

Carbimazole NEO-MERCAZOLE*

2. Mode d'action

a) Thyroïdiens

□ Le benzylthiouracile est pris comme substrat par la peroxydase. Il est alors iodiné puis dégradé dans la thyroïde. Il y a donc une compétition entre le benzylthiouracile et la thyroglobuline et l'iode qui est utilisé pour iodiner ce médicament est perdu pour la synthèse hormonale. De plus, ce produit empêche le couplage des molécules d'iodothyrosine.

□ Le carbimazole est métabolisé en thiamazole qui est le produit actif. Son mode d'action est similaire à celui décrit pour le benzylthiouracile mais en étant 10x plus puissant.

b) En dehors de la thyroïde

Le benzylthiouracile inhibe la conversion périphérique de la T4 en T3 dans le foie et dans le rein. Le carbimazole n'a pas cet effet.

3. Pharmacocinétique

Produits **Benzylthiouracile Carbimazole**

Demi-vie (h) 1 3-5

Liaison prot. plasm. (%) 80 0

Vol. distribution (l) 30 40

Passage lait et placenta + +++

A noter que ces produits sont stockés dans la thyroïde et que leurs concentrations dans ce tissu sont 100x supérieures à celles mesurées dans le plasma. De plus, la pharmacocinétique de ces substances est largement modifiée par des changements de la fonction hépatique et/ou rénale.

B. Les inhibiteurs de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

1. L'iode

L'iode constitue le plus vieux traitement de l'hyperthyroïdie. Cet effet semblant paradoxal passe par deux mécanismes :

□ blocage de la peroxydase par un mécanisme mal élucidé qui se produit quand les concentrations d'iode intracellulaires sont élevées. Cet effet est transitoire (environ 48 heures), la cellule régulant l'entrée d'iode de manière à diminuer les concentrations intracellulaires. Cet effet transitoire est appelé l'effet Wolff-Chaikoff.

□ blocage de la sécrétion des hormones par inhibition de l'action de la TSH. Cet effet est observé chez le malade hyperthyroïdien mais aussi chez le sujet euthyroïdien chez lequel une dose forte d'iode va pouvoir induire une hypothyroïdie pendant 2 à 3

semaines.

2. Le lithium

Le lithium comme traitement de la psychose maniaco-dépressive peut provoquer une hypothyroïdie par blocage de la réponse cellulaire à la TSH. Par contre, au contraire de l'iode, le lithium n'interfère pas avec la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

C. Les inhibiteurs de la monodéiodation périphérique (de T4 en T3)

- l'amiodarone peut provoquer une hyperthyroïdie (3 à 12% des patients) ou une hypothyroïdie (9%). Cette dernière est due à une inhibition de la conversion périphérique de la T4 en T3.
- les glucocorticoïdes à fortes doses
- le propranolol : l'inhibition de la conversion périphérique de la T4 en T3 par ce β -bloquant constitue une action particulière de ce produit et n'est pas retrouvée avec les autres médicaments de la classe.

III. Quelques données concernant l'utilisation clinique des antithyroïdiens de synthèse

Il faut donner des doses fortes en début de traitement pour permettre à la glande d'éliminer son stock hormonal. Leur délai d'action sera de 6 à 8 semaines environ. L'évaluation de l'efficacité sera clinique et biologique (dosages de T3, T4 et principalement de la TSH). Il est à noter qu'en cas d'hyperthyroïdie, l'inhibition de la sécrétion de TSH est telle que ses taux peuvent rester bas même en cas de normalisation des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes.

En cas de grossesse et d'allaitement, on préférera utiliser le benzythiouracile.