

D. CORDARY<sup>a</sup>, M. AGOPIANTZ<sup>b</sup>, T. CUNY<sup>b</sup>, C. MEZAN DE MALARTIC<sup>a</sup>, O. MOREL<sup>a</sup>, G. WERYHA<sup>b</sup>

<sup>a</sup> CHU DE NANCY - Service de Gynécologie-Obstétrique - Université de Lorraine, NANCY ,

<sup>b</sup> CHU DE NANCY - Service d'Endocrinologie Gynécologie médicale - Université de Lorraine, NANCY

## OBJECTIF:

L'acétate d'ulipristal (UPA), modulateur du récepteur de la progestérone, proche de la mifépristone, est utilisée en contraception et dans la prise en charge pré-chirurgicale des myomes utérins. L'intérêt de la mifépristone a été démontré dans le syndrome de Cushing sévère, notamment paranéoplasique. L'objectif de cette revue est de faire la synthèse des données concernant l'action anti-glucocorticoïde de l'UPA.

## PATIENS ET METHODE :

Nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature anglophone référencée en utilisant la base de données PUBMED avec le mot-clé « ulipristal » ou « CDB 2914 » seul et associé à « glucocorticoid » ou « Cushing syndrome ».

## RESULTATS:

132 articles sont éligibles dont seulement 10 traitent du rôle de l'UPA sur l'axe glucocorticoïde. L'UPA est un antagoniste compétitif du récepteur des glucocorticoïdes ayant une affinité 2 fois inférieure à celle de la mifépristone dans le thymus de lapin.

Compound	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup>	Potency ratio compared with mifepristone <sup>b</sup>
Mifepristone	5.9 ± 1.5 × 10 <sup>-9</sup> M	1
CDB-2914	7.3 ± 1.8 × 10 <sup>-8</sup> M	0.081

<sup>a</sup> Mean ± S.E.M., n = 3.

<sup>b</sup> IC<sub>50</sub> mifepristone: IC<sub>50</sub> CDB - 2914

Figure 2: Inhibition de l'activité transcriptionnelle stimulée par la dexaméthasone par la mifépristone et l'UPA dans les cellules HepG2.\*

Receptor	Reference steroid	Mifepristone		CDB-2914	
		EC <sub>50</sub> (nM)	RBA (%) <sup>a</sup>	EC <sub>50</sub> (nM)	RBA (%)
Rabbit uterine PR	Progesterone, EC <sub>50</sub> = 11.2 ± 0.4 nM (n = 32); RBA = 100% <sup>b</sup>	11.5 ± 1.1 <sup>b</sup>	98	13.5 ± 0.7	83
Rabbit thymic GR	Dexamethasone, EC <sub>50</sub> = 7.9 ± 0.6 nM (n = 26); RBA = 100%	10.0 ± 1.1	80	18.2 ± 2.0	44

<sup>a</sup> RBA, relative binding affinity (%) = EC<sub>50</sub> reference steroid/EC<sub>50</sub> test compound × 100.

<sup>b</sup> Values represent the mean ± S.E.M/ of 3–32 independent determinations.

Figure 1: Liaison de la mifépristone et de l'UPA aux récepteurs de la progestérone (PR) et le récepteur aux glucocorticoïdes (GR).\*

L'activité au niveau des lignées HepG2, human hepatoblastoma cells, équivaut à 8.1% celle de la mifépristone.

Aucune étude clinique n'a été réalisée dans cette indication. Il n'existe pas de data de l'UPA sur l'axe glucocorticoïde chez l'Homme.

**DISCUSSION:** L'activité d'antagoniste partiel sur le récepteur aux glucocorticoïdes pourrait en faire un candidat intéressant dans l'arsenal thérapeutique des sécrétions cortisoliques paucisymptomatiques telles que les adénomes cortisoliques infracliniques, ou encore en alternative à la mifépristone avec limitation du risque d'insuffisance surrénalienne. Le développement d'études cliniques dans ces indications pourrait s'avérer prometteur.