

Les agonistes de la LHRH en gynécologie

L'utilisation des agonistes des gonadotrophines LHRH en gynécologie est très prometteuse chaque fois qu'il s'agit de mettre au repos ou de contrôler la fonction ovarienne.

André Lemay

Professeur

Rodolphe Maheux

Associé de recherche

Nacia Faure

Professeur

Depuis la purification en 1971 [1] du décapeptide LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*), hormone hypothalamique responsable de la sécrétion hypophysaire de LH (*luteinizing hormone*) et de FSH (*follicle-stimulating hormone*), un très grand nombre de dérivés à action agoniste puis antagoniste ont été synthétisés en laboratoire. Le développement de dérivés agonistes de la LHRH a été rapide. Une simple substitution sur le 6^e acide aminé, avec ou sans remplacement du 10^e acide aminé par un groupement éthylamide, bloque la dégradation enzymatique, ce qui accroît et prolonge l'activité biologique.

Les progrès dans la synthèse de dérivés antagonistes ont été plus tardifs car de nombreuses substitutions doivent être faites sur la molécule de LHRH. Les essais cliniques sur les antagonistes nouvellement synthétisés les plus prometteurs débutent et nécessitent des quantités encore importantes de produits (plus de 100 µg/kg).

Actions pharmacologiques

Une stimulation maximale de la sécrétion de gonadotrophines peut être obtenue chez l'homme par l'injection sous-cutanée ou intra-

veineuse de petites quantités d'agoniste (0,1 à 0,5 µg/kg). La voie intra-nasale est utilisée mais l'absorption est faible; l'action sur l'hypophyse n'est que de 3 à 5% de celle obtenue par une injection sous-cutanée [2].

Étant donné qu'une stimulation maximale de la sécrétion de gonadotrophines est obtenue avec les agonistes, l'objectif initial de l'utilisation de ces dérivés de la LHRH était d'obtenir une action prolongée pouvant stimuler l'axe hypophyso-ovarien pour le traitement de l'anoovulation, de l'aménorrhée, de l'hypogonadisme... etc. Mais les premiers essais cliniques ont eu peu de succès et des effets inhibiteurs paradoxaux sont apparus. Dans plusieurs espèces animales, divers traitements par administration de doses pharmacologiques de LHRH ou d'agonistes de la LHRH ont inhibé l'ovulation, induit une lutéolyse ou entraîné un avortement [3]. Chez l'homme, il est bien connu maintenant que la LH et la FSH sont sécrétées de façon pulsatile, avec une fréquence moyenne d'environ 1 pulsation toutes les 90 minutes. La perte de pulsatilité après administration d'agoniste de la LHRH explique les effets inhibiteurs paradoxaux. L'effet sur l'axe hypophyso-ovarien est biphasique (*figure 1*). La stimulation initiale, de courte durée, est suivie d'une

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Dr Chantal Guilleaume des échanges France-Québec pour sa participation à la rédaction et Louise Mercier pour la préparation du manuscrit.

ADRESSE

A. Lemay, R. Maheux, N. Faure : département de gynécologie et obstétrique de l'université Laval et département de recherche et centre d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de l'hôpital Saint-François-d'Assise, Québec, Canada.

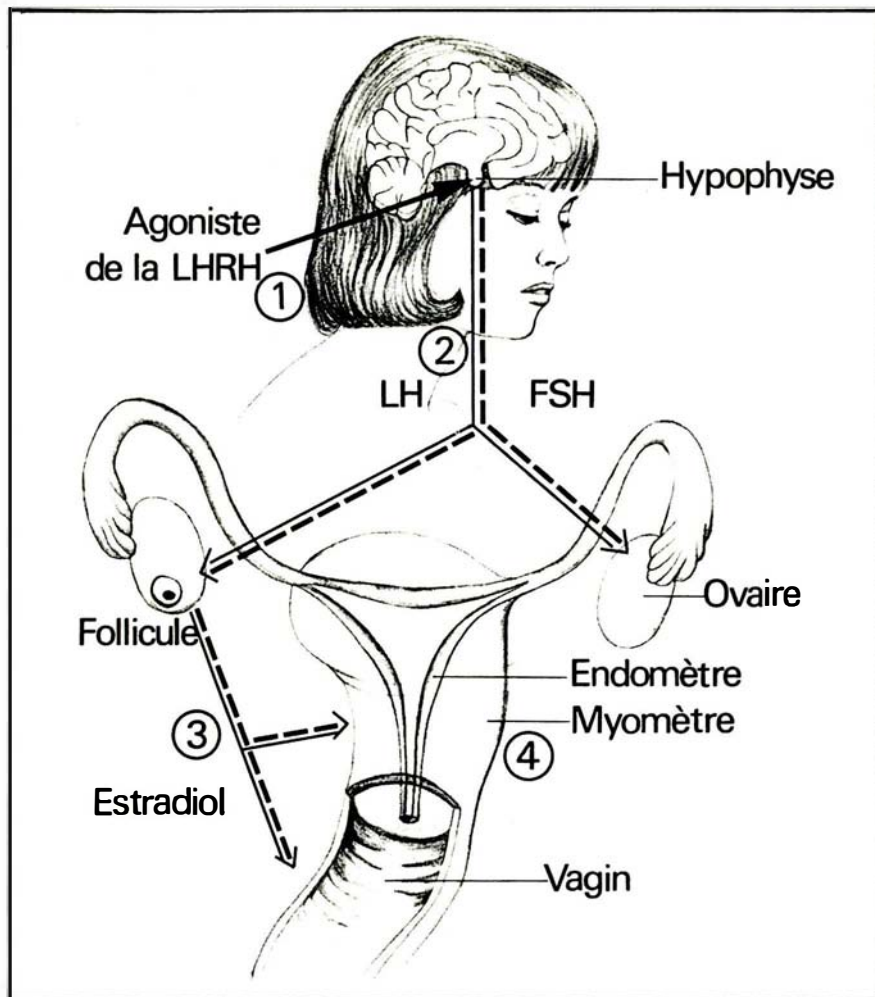


Figure 1. **Schéma illustrant l'enchaînement des étapes de la réponse à l'administration d'un agoniste de la LHRH chez la femme.**

(1) Administration d'agoniste de la LHRH par voie sous-cutanée ou intra-nasale. (2) Réponse hypophysaire en LH et en FSH. (3) Effets sur l'ovaire et l'estradiol. (4) Effets sur les tissus reproducteurs : myomètre, endomètre, muqueuse vaginale. — stimulation initiale; — — — inhibition secondaire.

inhibition. Celle-ci se traduit par une diminution de la concentration des hormones sexuelles et de leurs effets sur les organes cibles, principalement l'utérus et le vagin. La réponse au traitement par les agonistes de la LHRH dépend de la dose et de la fréquence d'administration.

Administration unique

L'administration de doses croissantes de [D-Ser(TBU⁶-Des-Gly-NS₂¹⁰) LHRH éthylamide (Busere-line) cause une libération prolongée de gonadotrophines remplaçant les pulsations normales par une

décharge massive de LH et de FSH. Une stimulation d'amplitude maximale est obtenue pour une dose de 200 à 500 µg par la voie intra-nasale ou de 3 à 10 µg par injection sous-cutanée [2]. Les doses les plus fortes maintiennent une élévation de la concentration de gonadotrophines sur une période d'environ 24 heures. La réponse hypophysaire aiguë est suivie huit à dix heures plus tard d'une augmentation transitoire des taux sériques d'estradiol. L'administration d'agoniste de la LHRH durant la première moitié de la phase folliculaire interfère avec le processus de maturation folliculaire

et le processus d'ovulation [4]. Il a été démontré chez l'animal que l'élévation supra-physiologique de la concentration de gonadotrophines entraîne une désensibilisation des récepteurs de ces hormones dans les ovaires [5]. Ce phénomène n'a pas encore été étudié chez l'homme. Des changements aigus des stéroïdes intra-ovariens pourraient également modifier les processus physiologiques de l'ovaire. Une action directe des agonistes de la LHRH à ce niveau a été mise en évidence chez l'animal [6]. Si l'existence de récepteurs de la LHRH a été confirmée dans l'hypophyse, leur présence n'a pas été prouvée dans le tissu ovarien humain [7]. Par ailleurs, dans les cellules de granulosa mises en culture, des doses croissantes d'agonistes de la LHRH ont pu inhiber la sécrétion basale de progestérone [8] mais n'ont pas pu empêcher l'effet stimulateur de la FSH [9].

Administration répétitive

L'hypophyse humaine est réfractaire à une seconde administration intra-nasale d'agoniste de la LHRH dix heures après un premier traitement [10]. L'administration d'une dose plus élevée ou à une fréquence plus grande conduit à une perte plus rapide de la réponse hypophysaire [11]. La réponse à l'administration répétitive d'agoniste de la LHRH est schématisée dans la figure 2 (voir page suivante).

L'injection quotidienne de 200 µg par voie sous-cutanée ou l'insufflation intra-nasale de 400 µg trois fois par jour commencée en début de phase folliculaire, entraîne un effet biphasique [11]. L'élévation des gonadotrophines en début de traitement stimule un développement folliculaire variable sur une période de une à trois semaines. Les niveaux sériques de FSH s'effondrent après deux à trois jours de traitement, alors que les taux immunologiques de la LH demeurent supérieurs à ceux existant en période préthérapeutique durant quelques semaines. Après une à trois semaines, les concentrations d'estradiol diminuent et deviennent alors inférieures à celles rencontrées au début

RÉFÉRENCES

- Schally A V, Kastin A J, Arimura A. FSH-releasing hormone and LH releasing hormone. *Vitam Horm* 1972; 30: 83-164.
- Lemay A, Metha A E, Tolis G, Faure N, Labrie F, Fazekas A T A. Gonadotropins and estradiol responses to single intranasal or subcutaneous administration of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in the early follicular phase. *Fertil Steril* 1983; 39: 668-73.
- Corbin A, Bex F J. Physiology and contraceptive effects of LHRH and agonistic analogs in female animals. In: Zatuchni G I, Shelton J D, Sciarra J J, eds. *LHRH Peptides as Female and Male Contraceptives*. Philadelphia: Harper & Row Publishers, 1981: 68-84.
- Lemay A, Faure N, Labrie F, Fazekas A T A. Acute and intermittent LHRH agonist dosing as post-coital and antiovarulatory contraceptive approaches. In: Runnebaun, ed. *Future Aspects in Contraception*. MTP Press Ltd (sous presse).
- Kledzik G S, Cusan L, Auclair C, Kelly P A, Labrie F. Inhibition of ovarian luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone receptor levels by treatment with an LH-releasing hormone agonist during the estrous cycle in the rat. *Fertil Steril* 1978; 30:348-53.
- Hsueh A J W, Erickson G F. Extrapituitary action of gonadotropin-releasing hormone: direct inhibition of ovarian steroidogenesis. *Science* 1979; 204: 854-5.
- Clayton R N, Huhtaniemi I T. Absence of gonadotropin-releasing hormone receptors in human gonadal tissue. *Nature* 1982; 229: 56-9.
- Tureck R W, Mastroianni L, Blasco L, Strauss J F. Inhibition of human granulosa cell progesterone secretion by a gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1078-80.
- Casper R F, Erickson G F, Rebar R W, Yen S S C. The effect of luteinizing hormone-releasing factor and its agonist on cultured human granulosa cells. *Fertil Steril* 1982; 37: 406-9.
- Lemay A, Faure N, Labrie F, Fazekas A T A. Gonadotroph and corpus luteum responses to two successive intranasal doses of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist at different days after the mid-cycle luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1983; 39: 661-7.
- Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas A T A. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist (buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 41: 863-71.

de la phase folliculaire.

Après un mois de traitement par injection chronique d'agoniste de la LHRH, on a pu démontrer que les pulsations de gonadotrophines étaient abolies [12]. L'activité biologique de la LH diminue beaucoup plus rapidement que son activité immunologique [13]. Après arrêt des traitements, on observe un retour rapide du cycle menstruel normal [11]. Ainsi, dans l'espèce humaine, le mécanisme principal expliquant l'effet inhibiteur para-

doxal de l'administration répétitive des agonistes de la LHRH est une inhibition réversible de la sécrétion de gonadotrophines conduisant à un état similaire à celui rencontré dans l'hypogonadisme hypogonadotrophique.

La possibilité d'induire un hypogonadisme hypogonadotrophique par un agoniste de la LHRH a ouvert la voie à plusieurs possibilités de traitement des maladies gynécologiques liées à la sécrétion des hormones ovariennes.

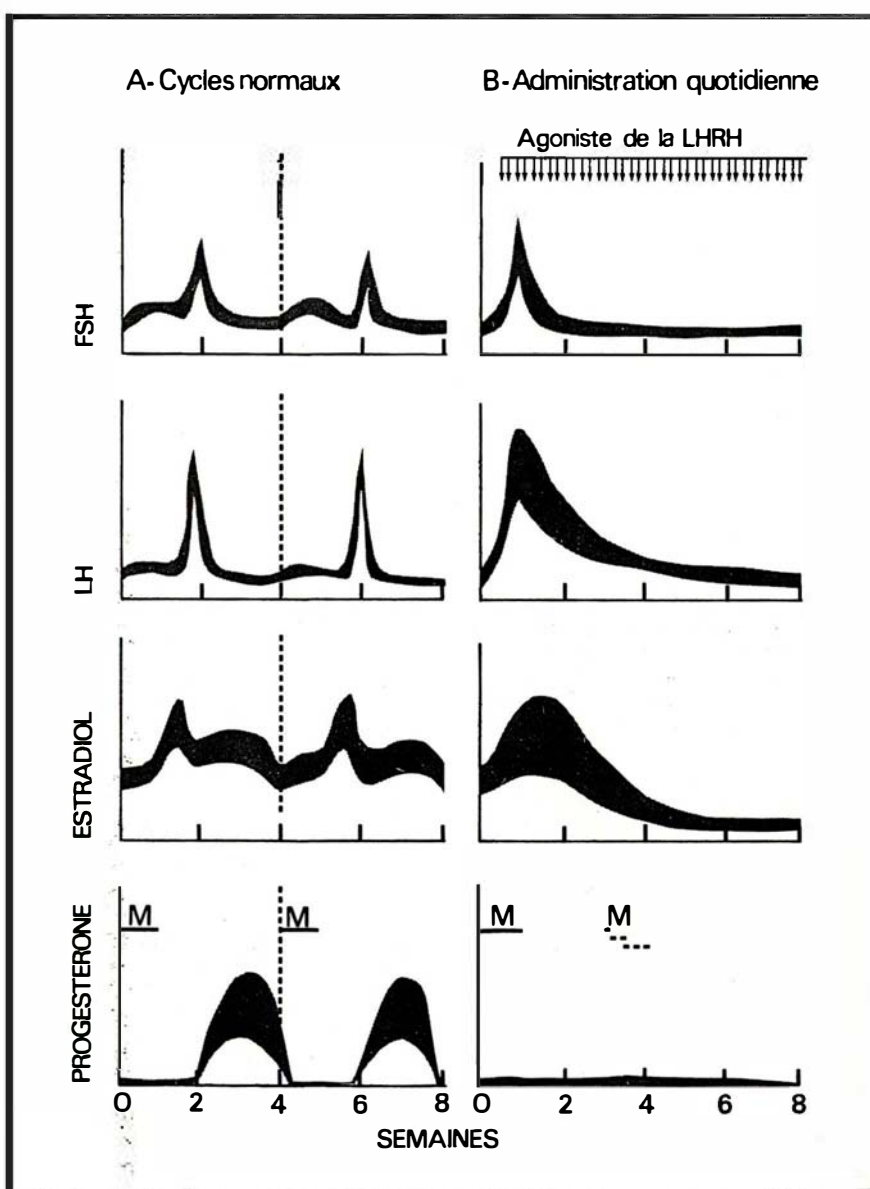


Figure 2. Schéma de l'effet de l'administration chronique d'un agoniste de la LHRH sur l'axe hypophyso-ovarien. M : menstruations.

Les causes de l'endométriose ne sont guère connues, mais on observe que le tissu endométrial ectopique est sensible aux hormones ovariennes du cycle menstruel et cesse de se développer à la ménopause.

Endométriose et léiomyome utérin

La possibilité de supprimer de façon sélective la sécrétion ovarienne par l'administration d'agonistes de la LHRH constitue une nouvelle forme médicale du traitement de cette maladie. Les résultats obtenus dans un premier cas [14] et dans une étude pilote portant sur 10 patientes [11] ont démontré qu'un traitement par un agoniste de la LHRH sur une période de six mois avait des effets bénéfiques sur la maladie. Après quelques semaines de traitement, les douleurs pelviennes s'atténuent et, à la fin du traitement, les implants de glandes endométriotiques identifiés par laparoscopie ont disparu (figure 3). À l'arrêt de la thérapeutique, on observe un retour rapide du cycle menstruel et de l'ovulation. Six mois plus tard, les symptômes d'endométriose sont toujours absents et l'examen gynécologique est satisfaisant, ce qui témoigne d'une stabilisation de la maladie. Trois cas de grossesses ont été observés à la suite de ce traitement.

L'étiologie du léiomyome utérin est également inconnue. Cependant, l'expérience clinique montre qu'il est clairement estrogéno-dépendant. En effet, tout comme l'endométriose, cette tumeur n'est pas présente avant la puberté et régresse à la ménopause. L'utilisation des agonistes de la LHRH pouvant supprimer sélectivement les estrogènes constitue également une façon élégante d'étudier la physiopathologie de cette tumeur, première cause actuelle d'hystérectomie.

Une étude pilote utilisant l'injection sous-cutanée d'agonistes de la LHRH sur une période de six mois a montré une régression rapide des léiomyomes utérins [15]. Sept des douze léiomyomes utérins observés ont présenté une régression marquée en fin de traitement, deux n'étant plus détectables à l'échographie, alors que cinq autres

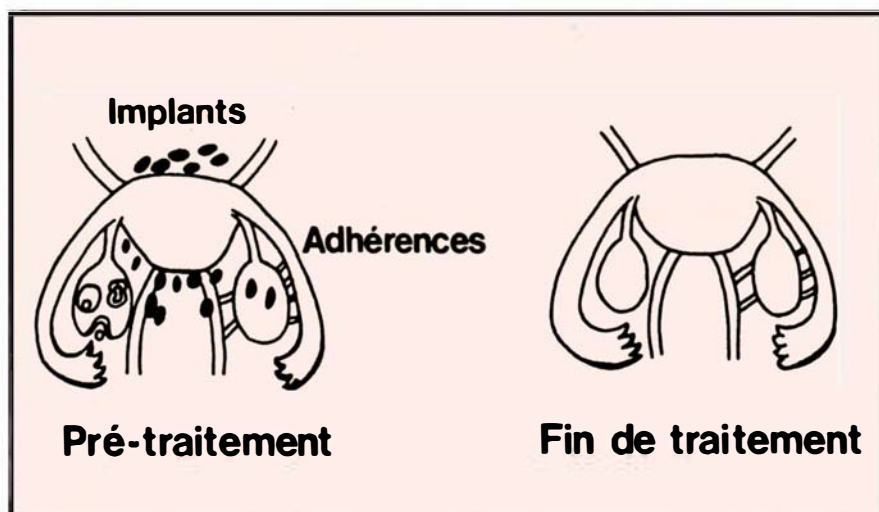


Figure 3. Schéma de la régression des implants d'endométriose à la laparoscopie après six mois de traitement par un agoniste de la LHRH.

avaient diminué d'au moins 80% (figure 4, voir page suivante). Ce traitement est particulièrement recommandé chez la femme infertile, chez la femme ayant eu des avortements spontanés et chez la jeune femme ayant un léiomyome utérin symptomatique et désirant préserver son potentiel de fertilité. Dans ce cas, il pourrait être utilisé seul ou être associé à une myomectomie après régression de la tumeur. À l'approche de la ménopause, un traitement d'entretien pourrait permettre d'éviter de pratiquer une hystérectomie.

Syndrome des ovaires polykystiques

Il est de plus en plus évident que le syndrome des ovaires polykystiques est dû à une dysfonction hypophysaire. Dans de nombreux cas, on peut mettre en évidence une hypertonie de LH entretenant le cercle vicieux de la lutéinisation des follicules ovariens. On a pu récemment démontrer qu'après un mois de traitement par injection sous-cutanée d'agoniste de la LHRH, les niveaux sériques primitivement élevés d'androstènedione et de testostérone étaient ramenés à des niveaux comparables à ceux obtenus généralement après l'ablation des

ovaires [12]. Dans cette étude à court terme (un mois), la sécrétion des hormones surrénaliennes n'avait pas changé. L'emploi des agonistes de la LHRH pourrait donc être un moyen de rétablir l'équilibre hormonal et de permettre l'étude physiopathologique de cette maladie. Il sera intéressant d'évaluer la possibilité d'ovulation spontanée ou d'induction de l'ovulation après quelques semaines de traitement.

Saignements utérins dysfonctionnels

En l'absence de maladie caractérisée, il n'existe pas actuellement de traitement médical idéal pour les femmes présentant des saignements menstruels excessifs ou irréguliers. L'hormonothérapie cyclique à base de progestatifs utilisés seuls ou combinés à des estrogènes est efficace, mais elle peut avoir des effets secondaires ou être contre-indiquée. Une étude préliminaire chez quatre patientes âgées de 39 à 44 ans, présentant des ménorragies ovulatoires inexpliquées a montré une réduction spectaculaire des pertes sanguines [16]. Ces résultats ont été obtenus à l'aide d'une petite dose d'agoniste de la LHRH (200 µg) administrée par voie intra-nasale trois fois par jour. Dans les cas de

RÉFÉRENCES

12. Chang R J, Laufer L R, Meldrum D R, *et al.* Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 897-903.
13. Meldrum D R, Tsao Z, Monroe S E, *et al.* Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GnRH agonist administration in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 755-7.
14. Lemay A, Quesnel G. Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary-ovarian function by chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. *Fertil Steril* 1982; 38: 376-9.
15. Maheux R, Guilleateau C, Lemay A, Bastide A, Fazekas A T A. Regression of leiomyomata uteri following hypogonadism induced by repetitive luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984; 42: 644-6.
16. Shaw R N, Fraser H M. Use of a superactive luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 913-6.
17. Fleming R, Hamilton M P R, Barlow D H, Cardiner J N, Coutts J R T. Pregnancy after ovulation induction in a patient with menopausal gonadotropin levels after chemotherapy. *Lancet* 1984; i: 399.
18. Porter R N, Smith N, Craft I L, Abdulwahid N A, Jacobs H S. Induction of ovulation for in vitro fertilisation using busserelin and gonadotropins. *Lancet* 1984; ii: 1284-5.
19. Muse K M, Celd N S, Futterman L A, Yen S S C. The premenstrual syndrome. Effects of medical ovariectomy. *N Engl J Med* 1984; 311: 1345-9.
20. Mansfield M J, Beardsworth D E, Loughlin J S, *et al.* Long term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 1983; 309: 1286-90.
21. Klijn J G M, De Jong F H. Long-term treatment with the LHRH-agonist Buserelin (HOE 766) for metastatic breast cancer in single and combined drug regimens. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues. Basic and Clinical Aspects*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984: 396-404.
22. Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas A T A. Efficacy and safety of LHRH agonist treatment in 10 patients with endometriosis. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues. Basic and Clinical Aspects*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984: 383-95.

saignements utérins dysfonctionnels anovulatoires, il est également possible d'utiliser des agonistes de la LHRH de manière à induire une aménorrhée de courte durée, puis de réduire la posologie de manière à maintenir des taux d'estrogènes égaux à ceux de la phase folliculaire. Des saignements périodiques sont provoqués par l'administration complémentaire de progestatifs.

L'inhibition ou le contrôle des gonadotrophines par l'administration répétitive d'agonistes de la LHRH pourrait s'appliquer à plusieurs autres maladies gynécologiques. Par exemple : chez une patiente ayant des niveaux élevés de LH et FSH consécutifs à une chimiothérapie pour une maladie de Hodgkin, on a pu réduire les concentrations de gonadotrophines

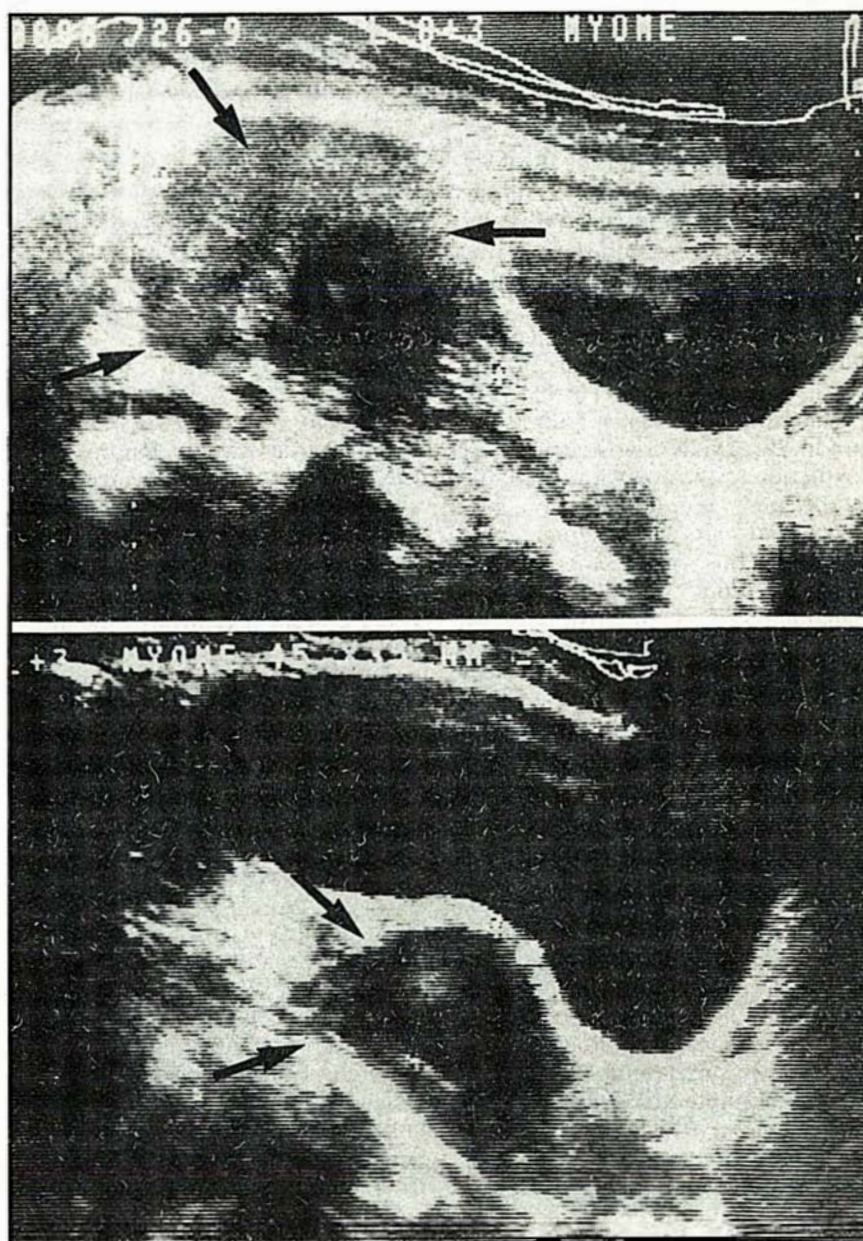


Figure 4. Echographie pelvienne montrant une diminution de 90% du volume d'un léiomyome utérin après six mois de traitement par un agoniste de la LHRH.

circulantes et induire une ovulation (couronnée d'une grossesse normale) durant un traitement par des agonistes de la LHRH [17]. Ainsi, il serait possible d'utiliser un tel traitement pour abaisser le taux de gonadotrophines dans les cas « d'ovaires résistants » avec niveaux sériques élevés de LH et de FSH. Lors d'un traitement suppressif, il serait alors intéressant d'étudier l'administration de gonadotrophines exogènes dans le but d'induire l'ovulation chez ces femmes désirant une grossesse. Un traitement similaire de suppression temporaire de l'ovaire pourrait être utile pour la stimulation de follicules multiples en vue de la fertilisation extra-corporelle [18]. D'autre part, l'inhibition de l'ovulation et des estrogènes lors de traitement par agoniste de la LHRH soulagerait les douleurs associées au syndrome pré-menstruel sévère [19]. Dans ce cas, l'addition périodique d'un progestatif pourrait être une alternative valable de traitement.

Les agonistes de la LHRH sont actuellement utilisés dans le traitement de la puberté précoce idiopathique et cette médication s'avère des plus prometteuses [20]. La possibilité de causer une véritable castration chimique est également une alternative très intéressante pour le traitement du cancer du sein hormono-dépendant chez la femme pré-ménopausée [21].

Effets secondaires

Les effets secondaires d'un traitement suppressif par agoniste de la LHRH sont liés à l'effet biphasique sur la sécrétion d'estrogène [11]. Ils dépendent également de la dose et de la fréquence d'administration. Après la stimulation initiale de la sécrétion d'estrogènes, un saignement utérin de courte durée peut être observé pendant les premières semaines de traitement. Par la suite, la diminution de la concentration d'estrogènes est responsable de bouffées de chaleur d'intensité variable, de sécheresse vaginale et, à l'occasion, d'une baisse de la libido. Par ailleurs, il n'y a pas d'autre effet secondaire de la prise médicamenteuse et le traitement est en général très bien toléré par les patientes.

Depuis le début des études cliniques avec les agonistes de la LHRH, l'innocuité de cette nouvelle molécule a été vérifiée au cours de l'administration intensive ou modérée et régulière du traitement. Les tests de laboratoire concernant l'évaluation habituelle de la formule sanguine et des examens biochimiques du sang n'ont montré aucun effet biologique des traitements [22]. Au cours d'études à long terme, dans le cancer de la prostate en particulier, aucun changement significatif n'a été mis en évidence. Chez la femme, les seuls changements biologiques observés sont la chute des taux des hormones sexuelles et une légère diminution des niveaux sériques de prolactine.

Perspectives éventuelles

Des études multicentriques sont actuellement en cours afin de valider l'efficacité des agonistes de la LHRH dans le traitement de l'endométriose. La suppression complète des ovaires ne pourrait cependant constituer un traitement à long terme en raison des effets indésirables d'une carence estrogénique prolongée sur la masse osseuse et sur les lipoprotéines de haute densité. Chez les patientes devant recevoir un traitement d'entretien, il est probable qu'il sera possible d'établir une posologie susceptible de prévenir une recrudescence de la maladie tout en préservant une sécrétion estrogénique suffisante pour l'organisme. Le développement de nouvelles voies d'administration, implants sous-cutanés principalement, facilitera l'utilisation des agonistes de la LHRH. Pour éviter les inconvénients de la stimulation folliculaire initiale, le traitement pourrait débiter en fin de phase lutéale.

Conclusion

Les agonistes de la LHRH constitueront donc une médication de plus en plus employée pour le contrôle ou l'inhibition de la fonction ovarienne. De nombreuses possibilités d'application sont offertes en pathologie gynécologique si l'on prend soin d'éviter l'hypoestrogénisme prolongé ■

Summary

Depending on the dosage and frequency of administration, LHRH agonist dosing down-regulates the gonadotropins, and serum estrogens can be suppressed to menopausal levels. Ovarian activity rapidly returns after cessation of treatment. This reversible state of hypogonadotrophic hypogonadism is being used for new therapeutic approaches of endometriosis, leiomyoma uteri, polycystic ovarian disease and dysfunctional uterine bleeding. LHRH agonist treatment could be used for gonadotropin-induced follicular development in ovarian resistant syndrome and in vitro fertilization, could be useful in severe premenstrual syndrome and is very promising in idiopathic early puberty. LHRH agonist chemical castration could be an alternative treatment to estrogen-dependent breast cancer in premenopausal women. Clinical side effects are related to the degree of estrogen deprivation (hot flushes, vaginal dryness...). No changes have been documented in usual biological safety parameters. Slow release delivery systems are being investigated. For long term therapy, regimens could be developed that would preserve adequate estrogen secretion.

TIRÉS A PART

A. Lemay : département de gynécologie et obstétrique de l'université Laval et département de recherche et centre d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de l'hôpital Saint-François-d'Assise, Québec, Canada.