

LHRH et agonistes :

La synthèse d'agonistes puissants de la LHRH (luteinizing hormone releasing hormone), hormone hypothalamique qui contrôle la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, a conduit rapidement à de multiples applications cliniques dans différents domaines : du traitement de l'infertilité à la contraception, du traitement du cancer de la prostate à celui de la puberté précoce et de l'endométriose.

Fernand Labrie

Groupe du conseil de recherches médicales du Canada en endocrinologie moléculaire.

RÉFÉRENCES

1. Matsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43: 1334-9.
2. Burgus R, Butcher M, Ling N, et al. Structure moléculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l'hormone gonadotrope hypophysaire. *CR Acad Sci (Paris)*, série D 1971; 273 : 1611-3.
3. Pelletier G, Labrie F, Puviani R, Arimura A, Schally AV. Immunohistochemical localization of luteinizing hormone-releasing hormone in the rat median eminence. *Endocrinology* 1974; 95 : 314-7.
4. Reeves JJ, Séguin C, Lefebvre FA, Kelly PA, Labrie F. Similar LHRH binding sites in the rat anterior pituitary and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 : 5567-71.
5. Knobil E. The neutral control of the menstrual cycle. In: Talwar GP, ed. *Recent Advances in Reproduction and Regulation of Fertility*. Amsterdam: Elsevier North Holland Biomedical Press, 1979; 3-8.
6. Labrie F, Bélanger A, Séguin C, et al. Inhibition of testicular and ovarian functions by LHRH agonists. In: Jagiello G, Vogel HJ, eds. *Bioregulators of Reproduction*. New York: Academic Press, 305-41.

ADRESSE

F. Labrie : Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec G1V 4G2, Canada,

Peu de découvertes ont eu un impact aussi important que celle de la structure de la LHRH, l'hormone hypothalamique qui contrôle la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH [1, 2] (figure 1). Cette découverte effectuée en 1971 a marqué le début d'une nouvelle époque, non seulement en neuroendocrinologie mais également en biologie de la reproduction, en gynécologie et en oncologie. Bien que le concept du contrôle hypothalamique de la sécrétion de LH et de FSH ait déjà été proposé depuis plusieurs années, la disponibilité du peptide synthétique LHRH a permis de faire la démonstration de ce modèle et a conduit à une explosion d'études fondamentales et cliniques sur la physiologie et la physiopathologie de l'axe hypophysogonadique. Grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques pour la LHRH et des techniques immunohistologiques très précises, on a pu démontrer la présence de ce peptide dans les granules de sécrétion des terminaisons nerveuses, situées près des capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire [3]. Cette démonstration directe de la présence de LHRH dans les granules de sécrétion avoisinant les capillaires de ce système porte permettait alors de proposer que la libération de ce peptide était similaire à celle des autres hormones dont les mécanismes de sécrétion par exocytose

sont relativement bien connus. A partir de son site de libération au niveau de l'éminence médiane, la LHRH est acheminée au lobe antérieur de l'adénohypophyse où elle se lie à des récepteurs membranaires spécifiques [4] et induit la libération de LH et de FSH, deux hormones adénohypophysaires principalement responsables du contrôle des fonctions testiculaires et ovariennes. Une particularité importante de la sécrétion de LHRH est que l'hormone n'est pas libérée dans la circulation générale avant d'atteindre ses cellules cibles au niveau de l'hypophyse antérieure. En effet, un système porte de petit volume : le système capillaire hypothalamo-hypophysaire sert à véhiculer la LHRH, de l'éminence médiane aux cellules gonadotrophes hypophysaires, porteuses de récepteurs spécifiques pour le neuropeptide [4]. Ce système porte évite une dilution de la LHRH dans la circulation générale et permet à une très petite quantité du peptide hypothalamique d'être acheminé directement à son site d'action à une concentration suffisante pour stimuler la libération de LH et de FSH.

Sécrétion pulsatile de LHRH

Comme cela est illustré schématiquement sur la figure 2, la libération de LHRH au niveau des neurones hypothalamiques n'est pas continue mais revêt plutôt un caractère pulsa-

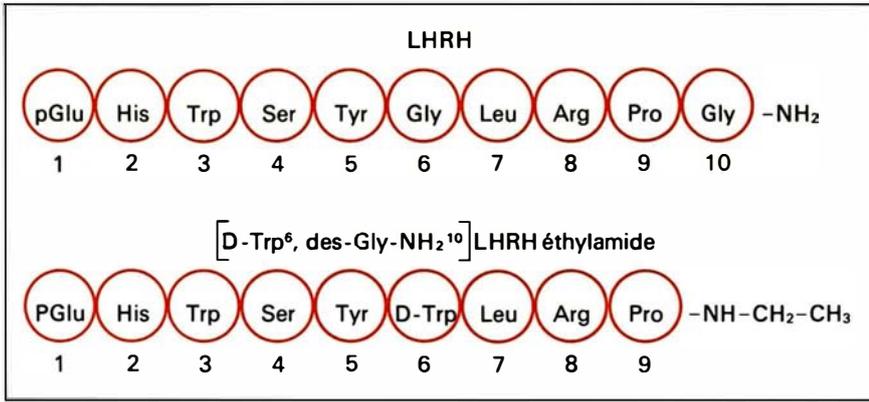


Figure 1. Structure de la LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) et d'un agoniste puissant, soit la [D-Trp⁶] LHRH éthylamide.

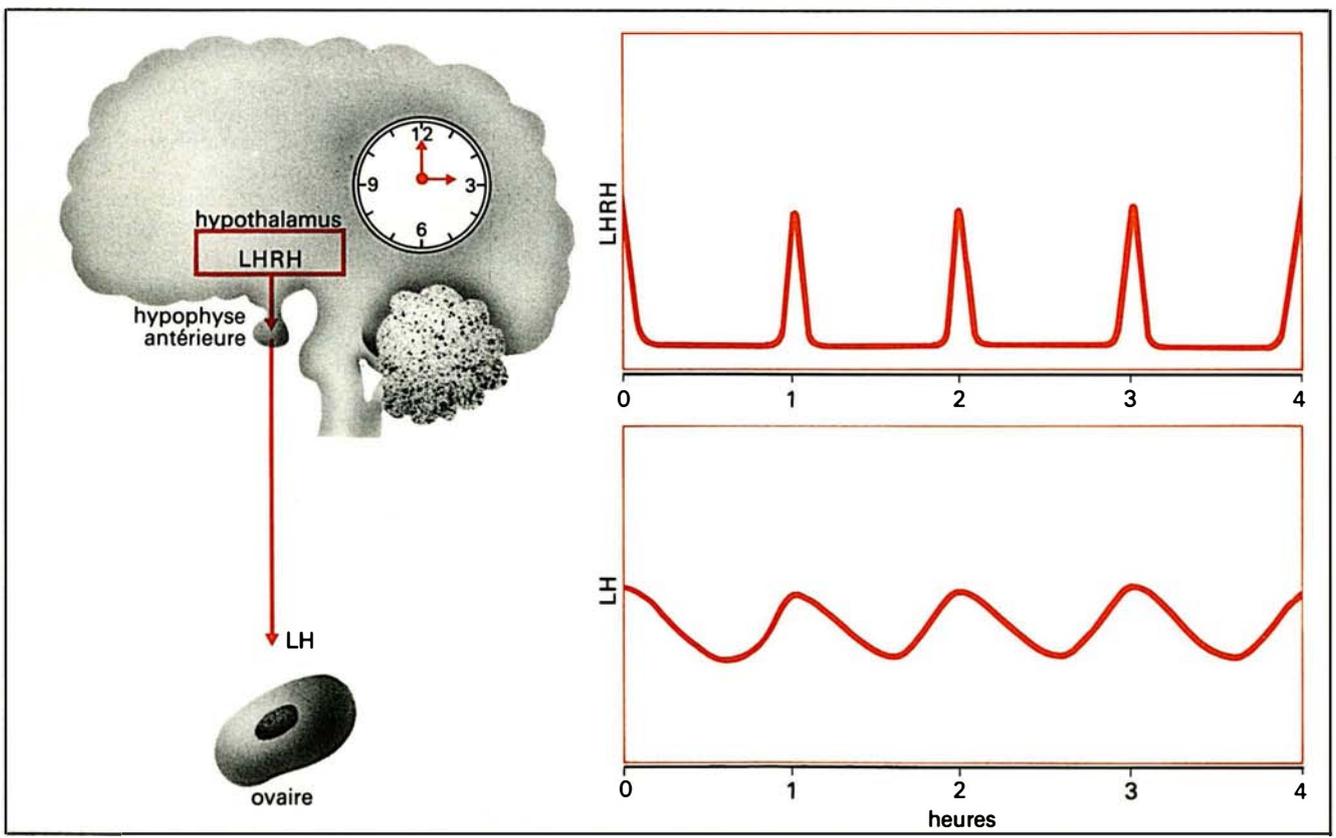


Figure 2. Représentation schématique de la sécrétion intermittente de la LHRH par les neurones de l'hypothalamus et son reflet sur les niveaux plasmatiques de LH. Grâce aux études effectuées principalement chez le singe, il a été démontré que la libération de LHRH au niveau de l'éminence médiane n'est pas un phénomène continu mais s'exerce plutôt de façon pulsatile à intervalles d'environ 1 heure. Le caractère pulsatile de cette sécrétion de LHRH est essentiel à la stimulation de la sécrétion de LH et FSH.

Ainsi, la perfusion continue de la LHRH, ou l'administration de peptides synthétiques à longue action, conduit à une diminution importante de la réponse hypophysaire avec inhibition secondaire des fonctions ovariennes et testiculaires.

RÉFÉRENCES

- Crowley WF Jr, Spratt D. The results of long-term GnRH administration in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues*, ICS 656. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 479-87.
 - Jacobs HS, Adams J, Franks S, et al. Induction of ovulation with LHRH - Problems, indications and contra-indications. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues*, ICS 656. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 464-78.
 - Leyendecker G, Wildt L. Pulsatile administration of Gn-RH in hypothalamic amenorrhoea. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues*, ICS 656. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 457-63.
 - Banik VK, Givner ML. Ovulation, induction and antifertility effects of an LHRH analogue (AY 25,205) in cyclic rats. *J Reprod Fertil* 1975; 44: 87-94.
 - Corbin A, Beattie CW, Yardley J, Toell TJ. Post-coital contraceptive effects of an agonistic analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocr Res Commun* 1976; 3: 359-76.
 - Schwarstein L. Diagnostic and therapeutic use of LHRH in the infertile man. In: Labrie F, Meites J, Gellertier G, eds. *Hypothalamus and Endocrine Functions*. New York: Plenum Press, 1976; 73-93.
 - Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Coy DH, Schally AV. Inhibition of testicular LH/hCG receptor levels by treatment with a potent LHRH agonist or hCG. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 855-62.
 - Labrie F, Auclair C, Cusan L, Kelly PA, Pelletier G, Ferland L. Inhibitory effects of LHRH and its agonists on testicular gonadotropin receptors and spermatogenesis in the rat. *Int J Androl (suppl 2)* 1979; 303-8.
 - Kledzik GS, Cusan L, Auclair C, Kelly PA, Labrie F. Inhibition of ovarian LH and FSH receptor levels by treatment with [D-Ala⁶, des-Gly-NH₂¹⁰] LHRH ethylamide during the estrous cycle in the rat. *Fertil Steril* 1978; 30: 348-53.
 - Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J Androl* 1980; 1: 209-28.
 - Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982; 5: 267-75.
 - Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New hormonal therapy in prostate cancer: combined use of a pure antiandrogen and an LHRH agonist. *Horm Res* 1983; 18-27.
 - Labrie F, Bélanger A, Dupont A, Emond J, Lacourcière Y, Monfette G. Combined treatment with an LHRH agonist and a pure antiandrogen in advanced carcinoma of the prostate. *Lancet* 1984; i: 1090.
- tile. Les premières observations ont été effectuées chez le singe où l'on a remarqué que les niveaux de LH circulante atteignaient des valeurs maximales une fois par heure et que la diminution de ces niveaux correspondait à la demi-vie de l'hormone dans la circulation [5]. Cette libération intermittente de LH est reliée à la sécrétion pulsatile de la LHRH au niveau de l'éminence médiane. Bien que reconnu tardivement, le caractère pulsatile de la sécrétion de LHRH par les neurones hypothalamiques joue un rôle primordial dans le contrôle de l'activité de l'axe hypothalamo-gonadique. Ainsi, la perfusion constante de la LHRH, ou l'administration répétée d'analogues hyperactifs et à longue durée d'action causent une inhibition importante de la réponse adénohypophysaire. L'absence de ces pulsations physiologiques conduit à une perte de réponse de l'hypophyse et à des effets inhibiteurs importants sur l'axe hypophyso-gonadique [6]. Une fois reconnu ce caractère essentiellement pulsatile de la libération de la LHRH, des applications cliniques fort importantes ont été immédiatement mises au point. Ainsi, grâce à l'utilisation de pompes programmables, la LHRH peut être administrée à la dose et au rythme voulus, afin d'obtenir le degré de stimulation gonadique requis chez les patients des deux sexes. L'ovulation a pu ainsi être induite chez les femmes souffrant d'aménorrhée hypothalamique. De même, le traitement du cryptorchidisme, de la puberté retardée et de l'hypogonadisme hypogonadotrophique a été considérablement changé. Plus particulièrement, dans l'hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique chez l'homme, qui est dû à un défaut de libération endogène de LHRH, Crowley et coll. ont récemment démontré qu'une fécondité normale peut être obtenue grâce à l'administration pulsatile de la LHRH [7]. Dans cette étude, le traitement a permis d'induire la fertilité et une maturation gonadique chez ceux qui avaient un défaut de puberté à 18 ans avec des niveaux prépubères de testostérone sérique. Dans 100% des cas, le traitement a conduit à une augmentation de la libido, à l'apparition d'érections et à la présence d'éjaculat avec restauration des signes secondaires d'action androgénique, notamment la distribution de la pilosité, l'abaissement de la voix et des niveaux normaux de testostérone circulante. Une approche identique est utilisée chez les femmes aménorrhéiques [8, 9]. Une induction de l'ovulation est particulièrement efficace chez les patientes souffrant d'hypogonadisme hypogonadotrophique ainsi que dans les cas de syndrome d'ovaires polykystiques. Une ovulation peut ainsi être obtenue de façon relativement facile avec fertilité dans la majorité des cas. L'utilisation de cette approche permet d'éviter les grossesses multiples qui surviennent fréquemment lorsqu'on utilise des gonadotrophines pour induire l'ovulation.

Inhibition des fonctions gonadiques

Comme on l'a mentionné plus haut, la découverte de la LHRH offrait l'espoir de synthétiser des molécules encore plus actives qui pourraient être utilisées dans le traitement de l'infertilité. Des efforts très importants et fructueux ont conduit à la synthèse d'une série d'agonistes de la LHRH qui ont un niveau remarquable d'activité allant de 100 à 500 fois celle de l'hormone naturelle. La figure 1 (page précédente) illustre un exemple d'un peptide agoniste très puissant, le dérivé [D-Trp⁶]-LHRH éthylamide. De 1971 à 1976, plusieurs tentatives ont été effectuées afin de traiter l'infertilité chez l'homme et chez la femme en utilisant ces agonistes de la LHRH. Toutefois, les résultats se sont avérés décevants. En 1975, au cours d'études toxicologiques chroniques de routine entreprises dans des compagnies pharmaceutiques, on a remarqué que l'administration d'agonistes de la LHRH bloquait l'ovulation [10], ou induisait même l'avortement [11] chez la rate. Comme ces observations étaient imprévues et qu'aucun mécanisme connu ne pouvait expliquer un tel phénomène, on a peu prêté attention à leur application clinique potentielle. Dans le cadre de travaux visant à expliquer le défaut de stimulation de la stéroïdogénèse chez

des hommes infertiles qui recevaient des agonistes de la LHRH de façon chronique [12], nous avons fait la première observation de l'effet inhibiteur d'un tel traitement chez le rat mâle. Nous avons élucidé en outre les mécanismes impliqués, non seulement chez le rat mâle, mais également chez la femelle [13-15]. De façon tout à fait paradoxale et inattendue, nous avons observé que le traitement chronique avec un agoniste de la LHRH entraînait un blocage de la sécrétion de testostérone testiculaire conduisant à une atrophie de la prostate et des vésicules séminales. Cette inhibition de la stéroïdogénèse testiculaire était accompagnée d'une réduction du nombre de récepteurs pour la LH et la prolactine [14].

Ayant ainsi expliqué l'effet antigonadique d'agonistes de la LHRH chez le mâle, nous avons pu démontrer que le blocage de l'ovulation et l'avortement, induits chez la rate par l'administration de ces agonistes, s'accompagnait également d'une diminution des récepteurs pour la LH, la FSH et la prolactine, avec inhibition secondaire de la sécrétion stéroïdienne [6, 15].

Le cancer de la prostate

La première observation d'un effet similaire chez l'homme a également été faite par notre groupe en 1980 [16]. De fait, parmi toutes les espèces étudiées, l'homme est le plus sensible à l'administration d'agonistes de la LHRH et un blocage complet de la stéroïdogénèse testiculaire peut ainsi être obtenu [16-20]. Une application est venue immédiatement à l'esprit : le traitement du cancer hormono-dépendant de la prostate [21].

Depuis les travaux de Huggins et collaborateurs en 1941 [21], le traitement habituel du cancer avancé de la prostate recourait à la castration chirurgicale ou au traitement avec des doses élevées d'estrogènes. Cependant, la première approche n'est pas applicable chez certains malades pour des raisons d'ordre psychologique alors que l'administration d'estrogènes comporte des risques cardiovasculaires sérieux. L'administration d'agonis-

tes de la LHRH offre donc une alternative avantageuse puisqu'on peut réaliser une castration chimique sans effets secondaires autres que des bouffées de chaleur et une diminution ou une perte de libido. Ce traitement est plus acceptable que la castration et mieux toléré que les estrogènes.

Comme le cancer de la prostate est très sensible aux androgènes, il est important de réaliser une inhibition complète de la sécrétion des androgènes testiculaires. Pour réaliser cette suppression, il est essentiel d'utiliser non pas la voie intranasale mais plutôt la voie sous-cutanée, et d'administrer une dose quotidienne de 200 µg ou plus d'un agoniste très actif de la LHRH [20]. Comme cela est illustré sur la figure 3, ce traitement abaisse le taux circulant de testostérone à un niveau identique à celui observé après castration chirurgicale. Cependant, il n'affecte pas la sécrétion des androgènes surrénaliens qui sont responsables d'environ 50 % des androgènes actifs présents au niveau du cancer prostatique [20].

Afin de neutraliser l'action des androgènes d'origine surrénalienne, nous avons administré un agoniste de la LHRH conjointement avec un antiandrogène pur, le Flutamide. Les résultats obtenus sont fort encourageants et bien supérieurs aux traitements antérieurs. Ainsi, plus de 95 % des patients ont une réponse favorable dès le début du traitement et la probabilité d'une réponse favorable après deux années de traitement est de 70 %, comparativement à 0-20 % avec les traitements antérieurs. De plus, la probabilité de décès au cours des deux premières années de traitement est réduite à 11 %, comparativement à 45-55 % avec les traitements antérieurs [20].

Il importe toutefois de retenir que l'administration du traitement combiné, utilisant un agoniste de la LHRH et un antiandrogène, doit être effectué comme première manœuvre thérapeutique et non après castration chirurgicale, administration d'estrogènes ou administration d'agonistes de la LHRH seuls. Cette différence est clairement illustrée sur la figure 4 (page suivante). Le cancer de la prostate

offre donc un exemple remarquable de l'application des agonistes de la LHRH en médecine. Comme cette maladie atteint un homme sur vingt, les retombées médicales et sociales sont d'une très grande importance.

La puberté précoce

Une autre utilisation rapide des agonistes de la LHRH a été celle de la puberté précoce d'origine centrale chez les sujets des deux sexes [22-24]. Ces études entreprises originellement par Crowley, Loriaux et Comite à Boston et à Bethesda ont clairement démontré que l'administration de l'agoniste de la LHRH [D-Trp⁶]-LHRH éthylamide cause un arrêt du développement sexuel avec régression des signes de puberté précoce. Ainsi, on constate chez les filles un arrêt des menstruations et du développement des seins, et chez les garçons, une diminution du volume des testicules et un changement du comportement. Dans les deux cas, on induit un ralentissement de la maturation osseuse, permettant d'espérer que ces enfants pourront atteindre ensuite une stature normale. Déjà, l'absence d'effets secondaires rend

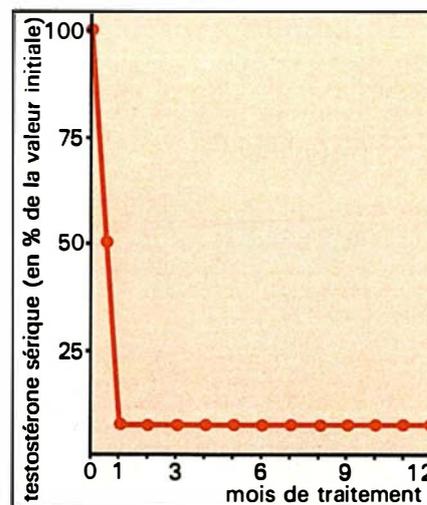


Figure 3. Niveaux de testostérone plasmatique chez des patients porteurs de cancer de la prostate au stade avancé et recevant une injection quotidienne de [D-Trp⁶]-LHRH éthylamide à la dose de 500 µg pendant 1 mois suivie de 250 µg par jour par voie sous-cutanée.

RÉFÉRENCES

20. Labrie F, Dupont A, Bélanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1985; 195-217.
21. Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1 : 293-7.
22. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potent new treatment for idiopathic precocious puberty. *J. Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 : 370-2.
23. Comite F, Cutler GB Jr, Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley WF Jr. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-lasting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. A preliminary report. *N Engl J Med* 1981; 305 : 1546-50.
24. Comite F, Pescovitz OH, Foster CM, et al. LHRH analog effect on pubertal development, growth, and maturation in precocious puberty. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its analogues, ICS 656*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 438-54.
25. Bergquist C, Nillius SJ, Wide L. Inhibition of ovulation in women by intranasal treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Contraception* 1979; 19 : 497-506.
26. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL. "Medical zoophorectomy" using a long-acting GnRH agonist—a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 : 2082-3.
27. Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas ATA. Efficacy and safety of LHRH agonist treatment in 10 patients with endometriosis. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues, ICS 656*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 383-95.
28. Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, Bastide A, Fazekas ATA. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for leiomyomata uteri. In: Labrie F, Bélanger A, Dupont A, eds. *LHRH and its Analogues, ICS 656*. Excerpta Medica, 1984; 396-404.
29. Klijn JGM. 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, ICS 656*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 425-37.
30. Bélanger A, Labrie F, Tremblay Y, Dupont A, St-Arnaud R. Male contraception with LHRH agonists. In: *Future Aspects in Contraception*. Heidelberg: MTP Press, sous presse.

cette thérapie avec les agonistes de la LHRH préférable aux approches antérieures. Comme la puberté précoce est due à un déclenchement prématuré de la puberté au niveau du système nerveux central, un retour des fonctions normales est prévu à l'arrêt du traitement, comme le laissent prévoir toutes les expériences qui ont été effectuées chez l'animal. L'endométriose est une cause fréquente d'infertilité chez la femme 30 à 40% des femmes porteuses d'endométriose sont infertiles et cette maladie est responsable d'environ 25% des cas d'infertilité. Le but du traitement de cette maladie a été jusqu'à maintenant de supprimer la sécrétion estrogénique par l'administration d'agents inhibiteurs

des fonctions ovariennes avec, dans la plupart des cas, des effets secondaires importants. Comme l'administration chronique d'agonistes de la LHRH cause une inhibition complète et réversible de la stéroïdogénèse ovarienne et de l'ovulation [25], il devenait probable que ce traitement puisse être bénéfique dans l'endométriose. De fait, des études récentes démontrent que les symptômes et les signes de l'endométriose peuvent être corrigés sans effets secondaires autres que ceux reliés à l'hypoestrogénisme, lors de l'administration chronique d'agonistes de la LHRH [26, 27]. Le même raisonnement s'applique au traitement des myomes utérins qui montrent souvent une dépendance estrogénique [28].

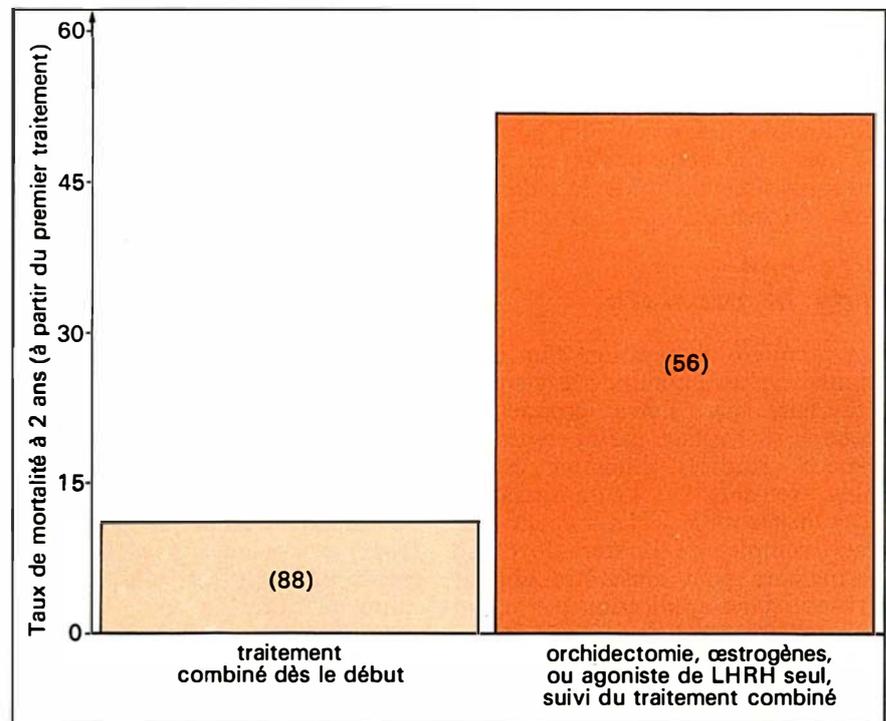


Figure 4. Comparaison de la probabilité de survie suite à l'administration combinée de l'agoniste de la LHRH [D-Trp⁶]-LHRH éthylamide en association avec Flutamide chez les patients non traités antérieurement et porteurs de cancer de la prostate au stade D₂ (avec métastases osseuses), comparativement au même traitement appliqué chez des patients qui ont subi une castration antérieure, ou reçu des œstrogènes, ou un agoniste de la LHRH seul.

Le calcul de survie a été effectué dans les deux groupes de patients à partir du jour du premier traitement. Le taux de décès au cours des deux premières années est de 10,9% chez les patients qui ont reçu le traitement combiné comme premier traitement alors qu'il est de 52% chez ceux qui ont reçu un traitement antérieur avant d'être transféré au traitement combiné ($p < 0,01$).

Compte tenu de la dépendance estrogénique du cancer du sein, il est fort probable que ces peptides trouveront une application importante dans le traitement de cette maladie qui atteint une femme sur onze. Des résultats fort encourageants ont déjà été obtenus dans ce domaine et le taux de réponse est semblable à celui observé après ovariectomie [29].

La contraception chez la femme et l'homme

Autre utilisation majeure des agonistes de la LHRH : la contraception chez la femme et chez l'homme. L'approche contraceptive chez la femme consiste à administrer le peptide de façon quotidienne par voie intranasale. Afin de permettre des menstruations régulières et d'éviter une hyperstimulation estrogénique possible sans opposition progestative, on préconise l'administration d'un agoniste de la LHRH dans les 20 premiers jours, combinée à l'administration d'un progestatif pendant au moins 7 jours. Une autre approche contraceptive repose sur l'effet lutéolytique des agonistes de la LHRH administrés au cours de la première moitié de la phase lutéale [6]. Cependant, cette approche est limitée par la difficulté de synchroniser l'administration du peptide chez les femmes présentant des cycles menstruels irréguliers.

Chez l'homme, l'administration des agonistes de la LHRH entraîne un arrêt complet de la stéroïdogénèse, cet arrêt du fonctionnement des cellules de Leydig étant accompagné d'un arrêt complet de la spermatogénèse. Ce phénomène a donc une portée contraceptive. Celle-ci est limitée pour le moment car elle nécessite l'administration quotidienne du peptide par voie sous-cutanée. Toutefois, la disponibilité dans un avenir rapproché de systèmes d'injections à libération lente d'agonistes de la LHRH dont l'action peut atteindre plusieurs mois, pourrait faciliter cette approche contraceptive chez l'homme. Afin d'éliminer les inconvénients de l'hypoandrogénisme, l'administration des agonistes de la LHRH devra s'accompagner de l'administration

exogène d'un androgène, de préférence sous forme de gel applicable une fois par jour ou sous forme retard par injection. Ainsi qu'on l'a démontré chez l'animal [30], on peut donc maintenir une inhibition complète de la spermatogénèse, tout en maintenant le niveau périphérique de dihydrotestostérone dans les limites physiologiques et en supprimant les signes cliniques d'hypoandrogénisme. Enfin, on peut prévoir un comportement sexuel normal.

Cet article a tenté de dresser un tableau de l'historique des premières applications des agonistes de la LHRH, tout en laissant ouvertes les multiples voies qui s'offrent à l'application de ces peptides dans plusieurs domaines de la médecine. Un fait remarquable est l'intervalle de temps très court entre les premières observations fondamentales et l'application clinique de ces découvertes. La première observation d'un effet inhibiteur de la stéroïdogénèse testiculaire par les agonistes de la LHRH a été publiée en 1977 [13]. La première application chez l'homme de cette même approche remonte à 1980 [16] et le traitement efficace du cancer de la prostate, en association avec un antiandrogène, apparaît dans la littérature dès 1982 [17]. Les applications thérapeutiques potentielles, en plus de la contraception masculine et féminine, sont celles du traitement du cancer du sein et de la prostate ainsi que de toutes les tumeurs dépendant des androgènes et/ou des œstrogènes. Il est important de mentionner que le cancer du sein, de la prostate, de l'ovaire et de l'utérus représentent 30% de tous les cas de cancers. On doit ajouter à ces indications la puberté précoce, l'endométriose, le leiomyome utérin et toute autre maladie où une diminution des stéroïdes sexuels est souhaitable. Peu de découvertes en médecine ont conduit à des applications cliniques aussi nombreuses et imprévues et ce, avec une efficacité thérapeutique et une tolérance aussi remarquables. Le champ des applications cliniques des agonistes de la LHRH est en pleine évolution et nul doute que les prochaines années vont offrir des développements tout aussi remarquables que ceux des dernières années ■

Summary

The discovery of the structure of LHRH in 1971 has opened a new era in neuroendocrinology and in many fields of medicine. The natural peptide can be administered in a pulsatile manner with a pump for the treatment of hypogonadotropic hypogonadism and thus recover fertility in men and women. Unexpectedly, the synthesis of compounds having higher potency and longer duration of action has provided a well tolerated means of achieving chemical castration in both men and women. The clinical applications of LHRH agonists are numerous and extend to many specialties including endocrinology, gynecology, oncology, internal medicine and pediatrics. The first application of LHRH agonists has been for the treatment of prostate cancer. Convincing clinical data have also been obtained for many other diseases such as breast cancer, endometriosis, precocious puberty and they even offer the hope of a new approach for contraception in men and women. A remarkable feature of the field of LHRH agonists is their extremely rapid transfer from fundamental research to clinical applications. Thanks to the combined efforts of many specialties, the use of these peptides is rapidly growing and, due to their extremely good tolerance, they are readily applied to the successful treatment of a fast-growing number of human diseases.

TIRÉS A PART

F. Labric : Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec G1V 4G2, Canada,