

AGONISTES DE LA GnRH

Date de l'évaluation: novembre 2025

L'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou également LHRH) est un décapeptide sécrété de manière pulsatile par l'hypothalamus pour activer, via un récepteur couplé à la protéine G, la sécrétion hypophysaire d'hormones lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH) qui modulent les oestrogènes chez la femme et la testostérone chez l'homme.

Des analogues synthétiques de la GnRH ont été développés depuis plusieurs années. En Suisse, les agonistes suivants sont actuellement disponibles :

- La leuproréline (ATC L02AE02) commercialisée sous les noms de : Eligard[®], Leuprorelin Sandoz[®], Lucrin Depot[®] ;
- La goséréline (ATC L02AE03) commercialisée sous le nom de Zoladex[®]
- La triptoréline (ATC L02AE04) commercialisée sous les noms Decapeptyl[®], Pamorelin[®], Salvacyl[®]

Ces trois types de peptides diffèrent par leur structure peptidique entre eux et vis-à-vis de la GnRH naturelle : la leuproréline est un nonapeptide tandis que la goséréline et la triptoréline sont tous deux des décapeptides. En particulier, au niveau de la séquence peptidique, la leuproréline, la goséréline et la triptoréline diffèrent du peptide naturel par le remplacement du résidu leucine naturel en position 7 par, respectivement, une D-leucine, une D-sérotinine ou un D-tryptophane, qui les rend plus résistant à la dégradation enzymatique. Les analogues possèdent également une plus forte affinité au récepteur GnRH (Ortmann et al 2002).

Si la variation pulsatile de GnRH a pour effet de stimuler la sécrétion de FSH et LH, au contraire, l'activation non pulsatile des récepteurs par la GnRH ou ses analogues induit, après une augmentation passagère, une suppression de cette sécrétion par désensibilisation et réduction du nombre de récepteurs. Ceci se traduit chez la femme par une réduction des oestrogènes circulants (estradiol) et chez l'homme de la testostérone circulante à des concentrations équivalentes à celles observées en cas de castration. Cette activation continue des récepteurs à GnRH est notamment obtenue par l'utilisation d'une forme dépôt ou d'implants, car la demi-vie terminale des analogues GnRH est courte, de l'ordre de 2-3 heures, par dégradation par des peptidases.

Les indications des analogues GnRH sont directement en lien avec les réductions induites des oestrogènes ou de la testostérone (voir tableau suivant tiré du Compendium).

Peptide	Produit	Forme Pharm.	Indications
Leuproréline	Eligard® (différents dosages)	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée	Carcinome prostatique: traitement palliatif symptomatique du carcinome prostatique hormonodépendant à un stade avancé.
	Leuproréline Sandoz® (différents dosages)	Implant en seringue préremplie	Traitement symptomatique des carcinomes prostatiques évolués, hormono-dépendants
	Lucrin® (différents dosages)	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie (s.c.) ou (i.m.)	Traitement symptomatique du carcinome de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. [...] Traitement adjuvant du carcinome du sein précoce opérable et traitement du carcinome du sein avancé métastatique chez les femmes pré-ménopausiques [...] Endométriose symptomatique, confirmée par laparoscopie [...]. Puberté précoce centrale (PPC) (filles et garçons) [...]
Goséréline	Zoladex® (différents dosages)	Implant en seringue préremplie	Traitement symptomatique du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant [...]. Traitement de l'endométriose [...]. Pour le traitement pré-opératoire des myomes utérins [...].
Triptoréline	Decapeptyl®	Solution injectable en seringue préremplie (s.c.)	Downrégulation (régulation négative) dans le cadre des techniques de procréation médicalement assistée
	Pamorelin® (différents dosages)	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (i.m.; s.c)	Cancer de la prostate hormonodépendant au stade avancé [...] Endométriose. Downregulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée. Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (oestrogène et/ou progestérone) [...] Puberté précoce centrale
	Salvacyl®	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (i.m.).	Salvacyl® est indiqué pour une réduction réversible et prolongée (de plus de trois mois) des taux de testostérone au niveau de castration chez l'homme adulte souffrant de déviations sexuelles [...]

Les différents dosages disponibles permettent des administrations mensuelle et trimestrielle pour les trois types d'agonistes, voire même semestrielle pour la triptoréline et la leuproréline.

Ces agonistes ont plusieurs indications :

Chez la femme

Cancer du sein chez la femme avant la ménopause

Plus de la moitié des femmes pré-ménopausées qui développent un cancer du sein ont un type de cancer hormonodépendant, généralement positif aux récepteurs aux œstrogènes. Pour ralentir la croissance des cellules cancéreuses, l'hormonothérapie à but de réduction des œstrogènes est une option thérapeutique qui a notamment l'avantage de préserver les capacités reproductives des femmes jeunes (Cvetanovic 2024). Le tamoxifène ou les agonistes GnRH représentent les hormonothérapies de choix. Une revue Cochrane de 2009 (Rohini & Hamilton 2009) souligne l'intérêt de l'utilisation des agonistes GnRH dans ce traitement. Cette revue a examiné le rôle des agonistes de GnRH chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce et concluait à une efficacité comparable à celle des chimiothérapies. Il n'y avait pas de comparaison directe de l'efficacité anti-cancéreuse des différents agonistes GnRH, il est à noter que la goséreléline était l'agoniste le plus fréquemment testé dans les essais cliniques de la revue. Les auteurs ne pouvaient pas conclure à une éventuelle différence d'efficacité entre les agonistes. Il faut relever que ce sont la triptoréline (Pamorelin®) et la leuproréline (Lucrin®) qui possèdent l'indication du traitement du cancer du sein en Suisse et non la goséreléline.

Endométriose

Les agonistes GnRH sont utilisés de longue date pour le traitement des symptômes de l'endométriose. Les trois agonistes disponibles (en particulier les produits Lucrin®, Zoladex®, Pamorelin®) revendiquent cette indication. Le rôle des agonistes GnRH reste limité dans l'endométriose en raison d'un rapport bénéfice/risque moins favorable dans cette indication (risque d'ostéoporose et risques cardiovasculaires). Les agonistes GnRH sont généralement prévus comme traitements de deuxième intention pour cette indication (Alonso et al 2024).

Myomes utérins

Les agonistes GnRH ont un rôle favorable dans la diminution de taille des myomes et des fibromes utérins par leur actions sur les oestrogènes. Néanmoins, ces traitements sont accompagnés d'un rebond en cas d'arrêt. C'est pour cela que le traitement optimal avec GnRH est un traitement préopératoire pour diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie. Il est à noter que seule la goséreléline (Zoladex®) possède cette indication.

Puberté précoce centrale

Les agonistes GnRH sont utilisés pour les traitements de la puberté précoce centrale, notamment la leuproréline (Hou et al 2025) ainsi que la triptoréline ou la goséreléline (Luo et al 2021) chez la fille ou le garçon. D'après les résultats présentés dans les méta-analyses, il n'apparaît pas de différence

marquante d'efficacité entre les molécules. Seules la leuproréline (Lucrin®) et la triprotréline (Pamorelin®) ont cette indication reconnue en Suisse.

Chez l'homme

Cancer de la prostate

Les trois agonistes GnRH possèdent tous l'indication pour le traitement du cancer de la prostate avancé hormonodépendant. Il est à noter que la goséréline (Zoladex) se distingue des autres agonistes GnRH dans l'indication du cancer de la prostate avec les indications additionnelles suivantes : « en association au bicalutamide dans le traitement du cancer de la prostate avancé métastatique (M1) et comme traitement hormonal adjuvant du cancer de la prostate localement avancé (stade T3 à T4 de la classification TNM) en association à une radiothérapie externe ». Il ne semble pas que ceci soit dû à une propriété particulière de la molécule mais la goséréline a fait l'objet de nombreux essais cliniques et des essais cliniques dans ces indications spécifiques ont permis les enregistrements. Il ne semble pas que les agonistes diffèrent quant à leur efficacité de manière générale dans le traitement du cancer de la prostate (Raja et al 2022).

Traitement des déviations sexuelles

Seule la triptoréline i.m. (Salvacyl®) revendique cette indication. Néanmoins les trois molécules ont été utilisées dans cette indication (Thibaut et al 2020).

Sécurité

Les agonistes GnRH sont associés à un certain nombre de risques mais qui sont essentiellement en lien avec la diminution des hormones sexuelles, notamment des troubles métaboliques, des troubles de la fonction ou des organes sexuels, des bouffées de chaleur, des douleurs articulaires, de l'ostéoporose, une augmentation du risque d'athérosclérose et de thrombose, des troubles de la fréquence cardiaque, des troubles dépressifs. Comme effets indésirables propres des agonistes GnRH, on peut aussi signaler des syndromes d'apoplexie hypophysaire (souvent associés à un adénome hypophysaire) ou des cas d'hypertension cérébrale (pseudotumor cerebri). L'ensemble de ces effets indésirables sont des effets de classe et il ne semble pas que l'on puisse observer des différences entre les agonistes quant à ces risques (Raja et al 2022).

En conclusion, les agonistes GnRH sont utilisés de longue date dans différentes indications où la suppression des hormones sexuelles masculines ou féminines s'avère bénéfique. Selon la littérature, il ne semble pas que les agonistes GnRH diffèrent quant à leur efficacité ou leur sécurité. Il n'y a en général pas d'étude pratiquant des comparaisons directes entre agonistes et les comparaisons se font essentiellement de manière indirecte. Ce qui différencie les agonistes est le mode d'administration et les formulations notamment permettant de plus ou moins longs intervalles de dosage. L'efficacité et le

profil de sécurité des agonistes, qui sont de petits peptides de courte durée de vie, est essentiellement la conséquence de la suppression des hormones sexuelles. Les indications qui peuvent différer à travers les préparations apparaissent être le résultat d'essais cliniques d'enregistrement avec certains agonistes dans des indications particulières qui n'ont pas été recherchées avec d'autres préparations ; ces variations d'indications ne sont pas le résultat de différences pharmacologiques, l'effet clinique final de tous les agonistes étant la suppression quasi complète des hormones sexuelles.

Références

Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J Medical management of endometriosis Curr Opin Obstet Gynecol. 2024 Aug 17;36(5):353–361

Ciebiera, et al : GnRH agonists and antagonists in therapy of symptomatic uterine fibroids – current roles and future perspectives

Cvetanovic AS, Lambertini M, Punie K et al Pharmacological methods for ovarian function and fertility preservation in women with cancer: A literature review Oncol Res 2024 Jul 17;32(8):1309-1322. doi: 10.32604/or.2024.049743. eCollection 2024

Hou L, Ying Y, Ye F et al Long-Term Efficacy and Safety of Leuprorelin Treatment in Children with Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis Children (Basel). 2025 May 30;12(6):712. doi: 10.3390/children12060712

Luo X, Liang Y, Hou L et al Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis Clin Endocrinol (Oxf). 2021 Jan 26;94(5):786–796. doi: 10.1111/cen.14410

Ortmann O, Weiss JM, Deidrich K. Gonadotrophin-releasing hormone and GnRH agonists: mechanisms of action. Reproductive Biomedicine 2002, 5, Suppl 1 1-7

Raja et al Gonadotropin-releasing hormone agonists in prostate cancer: A comparative review of efficacy and safety Indian Journal of Cancer Volume 59 | Supplement 1 | 2022

Rohini Sharma Anne, Hamilton Jane Beith. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women Cochrane Database of Systematic reviews Version published: 08 July 2009 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004562.pub3>

Thibaut F , Cosyns P , Fedoroff JP et al The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2020 guidelines for the pharmacological treatment of paraphilic disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2020 Volume 21, 2020 412-490