



# Pharmacocinétique et pharmacodynamique de la triptoréline

D'après la communication de Najiba Lahlou\*

Service d'hormonologie pédiatrique et maladies métaboliques, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74-82, avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris cedex 14, France

## MOTS CLÉS

Analogues de la GnRH ;  
Triptoréline ;  
Formes à libération prolongée ;  
Flare up ;  
Désensibilisation hypophysaire

**Résumé** Les agonistes de la GnRH sont produits en substituant un D-amino-acide à l'acide aminé 6 de l'hormone naturelle, ce qui leur confère une plus grande résistance à la dégradation enzymatique et une affinité supérieure pour les récepteurs de la LH-RH par rapport à l'hormone native, d'où un effet superagoniste.

En 1973, deux ans seulement après qu'il eut caractérisé la LH-RH, A.V. Schally fit la synthèse de plusieurs analogues dont la D-TRP6-LHRH ou triptoréline obtenue en substituant un D-tryptophane à la glycine 6. Injecté par voie sous-cutanée, cet agoniste a une demi-vie 10 fois supérieure à celle observée après injection intraveineuse du fait d'un phénomène de relargage progressif à partir de la zone d'injection. Les efforts en matière galénique ont permis d'obtenir des formulations permettant des administrations espacées de plusieurs semaines, voire de trois mois quand les indications le nécessitent (Decapeptyl® à libération prolongée).

La triptoréline, comme les autres agonistes de la GnRH, ne freine pas la sécrétion de la GnRH endogène. Elle inhibe la synthèse de la molécule de LH en bloquant la production de la sous-unité  $\beta$  de LH, en même temps que la production de la sous-unité  $\alpha$  des gonadotrophines est fortement augmentée. La sécrétion de la sous-unité  $\alpha$  reste d'ailleurs stimulable par l'injection de LHRH endogène, ce qui démontre que les récepteurs de la GnRH ne sont pas « désensibilisés » par l'exposition à un agoniste, mais que c'est par une altération des voies de signalisation post-récepteur qu'est obtenu l'effet anti-gonadotrope. Le mécanisme d'action des agonistes de la GnRH s'oppose à celui des antagonistes qui freinent autant la sous-unité  $\alpha$  de la LH que la sous-unité  $\beta$ , car ils bloquent le récepteur lui-même. Mais ils ne sont actifs qu'autant qu'ils occupent le récepteur et il n'y a donc aucune rémanence de l'effet antagoniste alors que l'effet superagoniste peut persister plusieurs jours après disparition du produit. En revanche, sous traitement antagoniste, l'hyperstimulation initiale ou *flare up* induite par les agonistes n'est pas observée.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

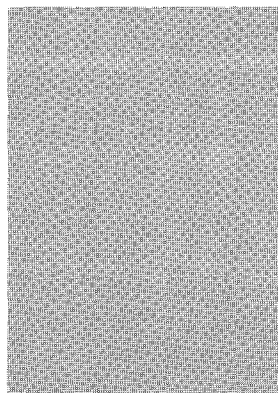
GnRH analogs;  
Triptorelin;  
Prolonged release formulations;  
Flare-up;  
Pituitary desensitization

**Abstract** GnRH agonists are derived from the native molecule by substitution of a D-amino acid in position 6 which increases their resistance to enzymatic breakdown and their affinity for LH-RH receptors in comparison with the native hormone. Because of this improved resistance which increases their half-life they have a super-agonistic effect.

In 1973, two years only after he characterized LH-RH, A.V. Schally synthesized several GnRH analogs, including D-TRP6-LHRH obtained by substituting the glycine-6 with a D-tryptophan. The biological half life of this agonist injected by the subcutaneous route is 10 times greater than that observed after intravenous injection because of the progressive release of the peptide from the injection site. Pharmaceutical

\*Correspondance.

Adresse e-mail : [najiba.lahlou@svp.ap-hop-paris.fr](mailto:najiba.lahlou@svp.ap-hop-paris.fr) (N. Lahlou).



research has led to the development of delayed-release formulations allowing doses to be spaced by intervals of several weeks, or even three months when needed in some indications (Decapeptyl® slow release).

Triptorelin, as the other GnRH agonists, strongly reduces LH secretion, by preventing the production of the LH- $\beta$  subunit. On the opposite, the production of LH- $\alpha$  subunit is markedly increased and remains responsive to exogenous GnRH injection, demonstrating that the agonist does not induce actual pituitary desensitization.

Compared with LH-RH antagonists which inhibit both LH- $\alpha$  and LH- $\beta$  subunit secretion, agonists offer the advantage of a sustained efficacy even after one or two days of withdrawal, while the effect of the agonist disappeared as soon as the administration is stopped. On the other hand, GnRH antagonists do not induce the initial hyperstimulation of the gonadotrophs, the so-called flare up, characteristic of the superagonistic effect.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

La GnRH est un décapeptide d'origine hypothalamique sécrété selon un mode pulsatile qui est le déterminant majeur de son activité biologique. Sa demi-vie est courte, inférieure à 30 minutes, comme on peut l'observer après injection intraveineuse rapide. L'injection répétée de LH-RH mimant son mode de sécrétion naturelle provoque une sécrétion pulsatile de LH avec une sécrétion concomitante de FSH et de la sous-unité alpha des gonadotrophines (Fig. 1) <sup>1</sup>.

### Structure des agonistes de la LH-RH

Les agonistes de la LH-RH sont produits par la substitution d'un D-amino-acide à la glycine 6 de l'hormone naturelle, ce qui leur confère une plus grande résistance à la dégradation enzymatique. Celle-ci s'effectue sur trois sites de clivage, entre les aminoacides 1 et 2 sous l'action de la pyroglutamate-aminopeptidase, entre les aminoacides 9 et 10 par l'enzyme de clivage post-proline, et, enfin, entre les aminoacides 5 et 6 sous l'action d'une endopeptidase (Fig. 2), cette dernière liaison aminopeptidique étant particulièrement importante

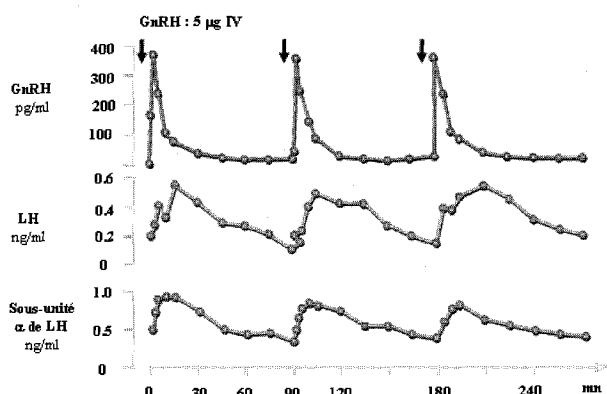


Fig. 1. Effets sur la LH et sa sous-unité alpha de la sécrétion pulsatile de GnRH <sup>1</sup>.

pour la stabilité moléculaire du décapeptide. En 1973, deux ans seulement après qu'il eut caractérisé la LH-RH, A. Schally synthétisa plusieurs analogues dont la D-TRP-LHRH ou triptoréline, obtenue en substituant la glycine en position 6 par le D-tryptophane (Fig. 2). Les autres analogues disponibles procèdent également de la substitution de la glycine en position 6 par un D-amino-acide, associée souvent à une substitution sur l'acide aminé en position 10 (Tableau 1).

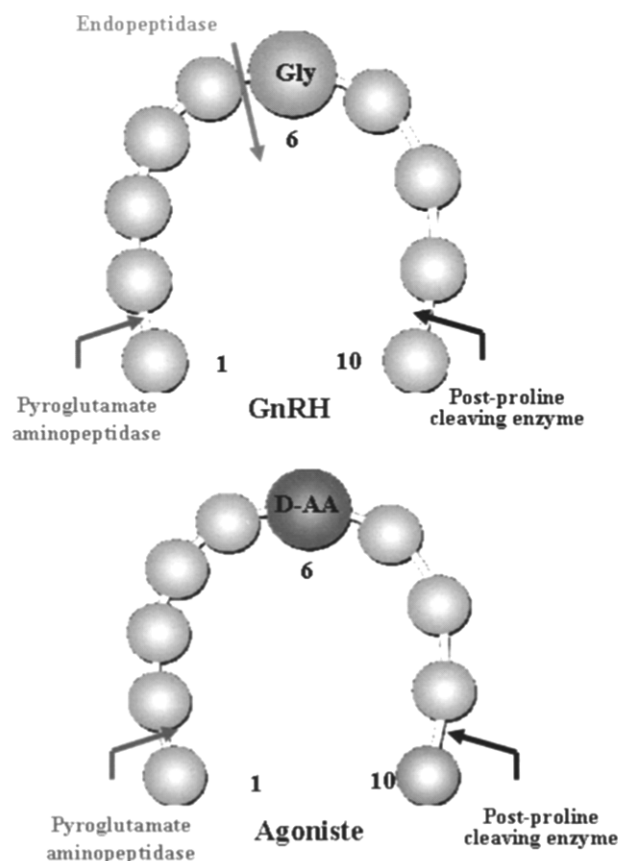


Fig. 2. Structure décapeptidique de la GnRH, sites de dégradation et de modifications pour l'obtention des molécules agonistes.

**Tableau 1** Composition des différents analogues de la GnRH

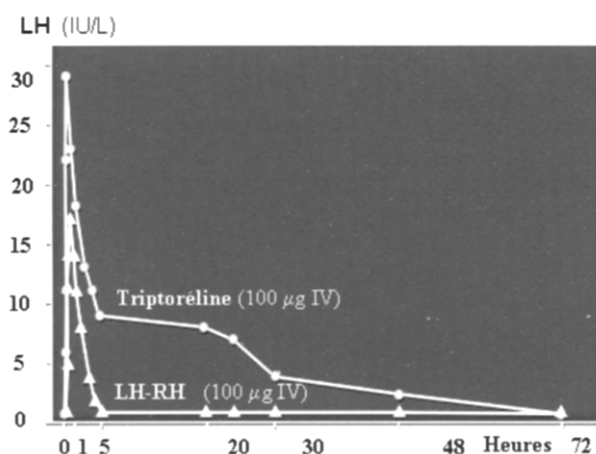
DCI	AA remplaçant la Glycine (6)	AA remplaçant la Glycine (10)	Nom commercial
Triptoréline	D-Trp	-	DECAPEPTYL
Nafaréline	D-N.Ala (2)	-	SYNAREL
Buséreléline	D-Ser (IBu)	N-éthylamide	SUPREFACT
Leuproréline	D-Leu	N-éthylamide	LUPRON/ENANTONE
Goséreléline	D-Ser (tBu)	AzaGly	ZOLADEx
Desloréline	D-Trp	N-éthylamide	-
Histréline	D-His (Bzl)	N-éthylamide	-

### Conséquences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de ces modifications structurales

Elles sont responsables d'un effet superagoniste. Cette activité accrue par rapport à l'hormone naturelle est bien démontrée par la comparaison de l'effet sur la sécrétion de LH de l'injection intraveineuse de 100 µg de GnRH versus 100 µg de triptoréline, l'aire sous la courbe de LH étant 10 fois plus importante avec l'analogue (Fig. 3) <sup>2</sup>.

L'effet superagoniste est à mettre sur le compte de la résistance accrue à la dégradation qui confère aux analogues une demi-vie plus longue (quatre fois plus pour la triptoréline) que celle de la LH-RH (Fig. 4) <sup>3</sup>. Mais une affinité supérieure des analogues pour les récepteurs de la LH-RH par rapport à l'hormone native participe aussi à cet effet superagoniste (Tableau 2).

Lors de son utilisation en sous-cutané (s.c.), la demi-vie de la triptoréline est majorée et devient 10 fois supérieure à celle de la voie intraveineuse par un phénomène de relargage progressif à partir de la zone d'injection. L'injection s.c. de 100 µg de triptoréline entraîne une ascension rapide du taux sanguin qui persiste environ six heures mais, à 24 heures, le produit n'est plus décelable (Fig. 5).



**Fig. 3.** Effet superagoniste sur la sécrétion de LH de la triptoréline <sup>2</sup>.

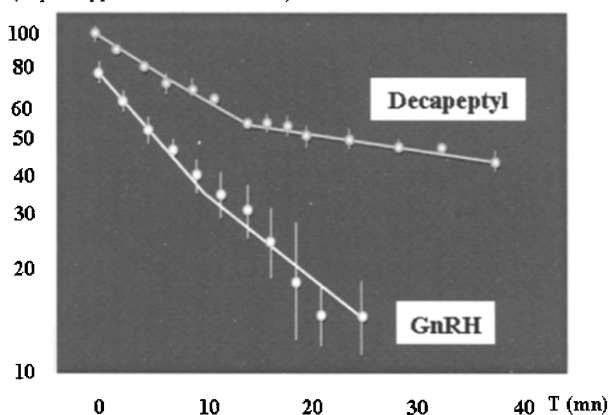
Les formulations à libération prolongée (*slow release SR*) permettent d'allonger fortement encore la demi-vie de cet analogue (Tableau 3).

### Utilité de l'effet agoniste en pratique courante

Grâce à des travaux sur les singes rhésus, Ernst Knobil et son équipe ont démontré que la bioactivité de la LH-RH était liée au caractère pulsatile de sa sécrétion, et qu'une administration continue de l'hormone entraînait un effet inverse en inhibant

#### Taux plasmatique

(% par rapport aux taux initiaux)



**Fig. 4.** Comparaison des cinétiques de dégradation de GnRH et de la triptoréline après l'injection intraveineuse d'une dose comparable <sup>3</sup>.

**Tableau 2** Comparaison de la puissance relative in vitro des analogues à la GnRH

	Degré d'affinité mesuré par radio-récepteur-essai	Libération de LH
GnRH	1	1
Analogues		
Triptoréline	10	100
Leuproréline	12	30
Desloréline	15	15

**Tableau 3** Comparaison des profils pharmacocinétiques de la GnRH et de différentes formulations de triptoréline (Trp)

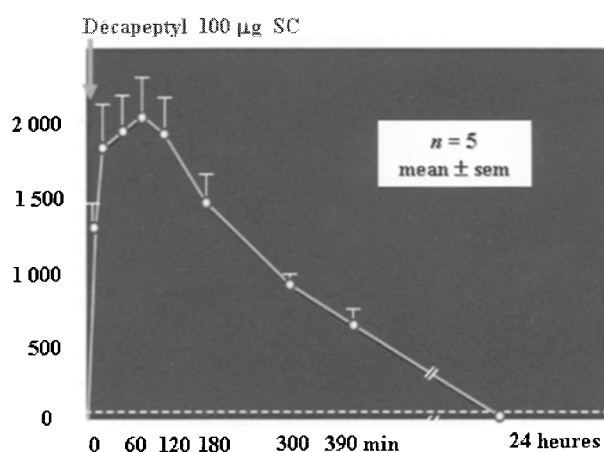
	GnRH IV	Trp6 IV	Trp6 SC	Trp 6 SR
Demi-vie : phase de distribution (heures)	0,13	0,3	3	4
Demi-vie : phase d'élimination (heures)	0,22	0,83	8	326
Clairance métabolique (ml/mn)	1766	503	162	118

IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée ; SR : slow release.

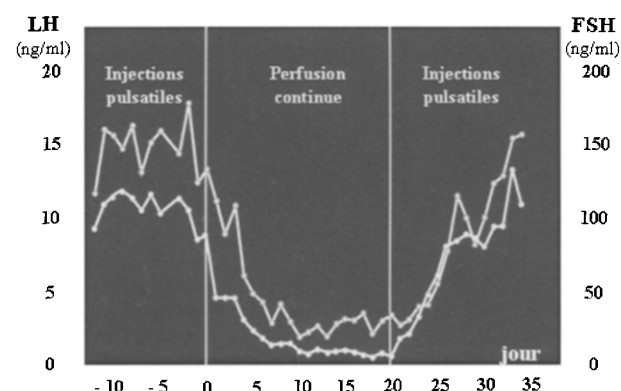
les sécrétions de FSH et de LH (Fig. 6) <sup>4</sup>. Ainsi, après une injection de Décapeptyl® à libération prolongée, il se produit un effet agoniste transitoire ou *flare up*, suivi d'une action inhibitrice prolongée sur une durée d'un mois avec chute de FSH et LH.

Ces constats ont été la base du développement clinique des analogues qui actuellement sont surtout utilisés pour leur effet inhibiteur des sécrétions gonadotropes, principalement dans le cancer de la prostate et à un moindre degré dans celui du sein, dans les protocoles longs de fécondation in vitro et dans le traitement des pubertés précoces centrales.

L'effet agoniste pur est beaucoup moins utilisé, soit en fécondation in vitro dans certains protocoles courts, soit dans certaines investigations pédiatriques.



**Fig. 5.** Cinétique d'une injection de 100 µg de triptoréline en sous-cutanée.



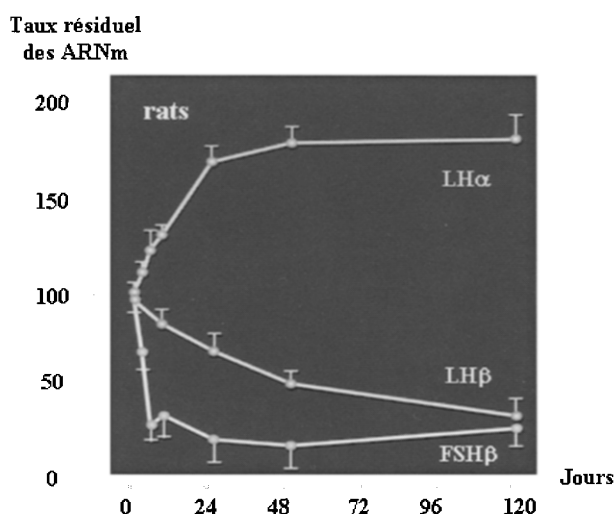
**Fig. 6.** Effets sur la sécrétion de LH et de FSH de la GnRH injectée de façon pulsatile ou continue chez les singes <sup>4</sup>.

### Influence des analogues sur la sécrétion des sous-unités de la LH et sur la sécrétion pulsatile de LH-RH

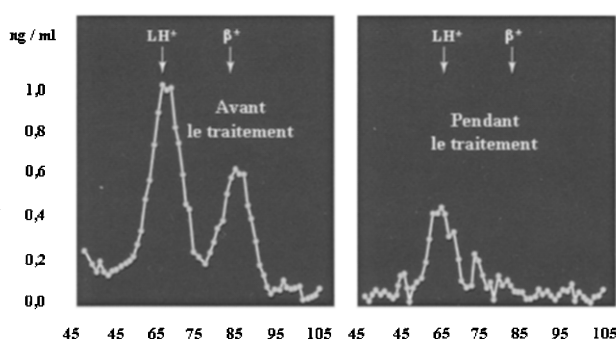
La LH est un dimère composé de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  dont l'association est indispensable à l'activité biologique.

Chez l'animal, l'expression du gène codant pour la sous-unité  $\beta$  de la LH est diminuée sous l'action de la triptoréline. En revanche, l'expression du gène codant pour la sous-unité  $\alpha$  des gonadotrophines est augmentée, et à la freination brutale de l'expression du gène codant pour la sous-unité  $\beta$  de la FSH succède une remontée sensible (Fig. 7) <sup>5</sup>.

Chez l'homme, des études sur le sérum d'enfants recevant un analogue de la LH-RH montrent



**Fig. 7.** Évolution des taux des ARNm de la LH et de sa sous-unité  $\alpha$  sous traitement par Décapeptyl® <sup>5</sup>.



**Fig. 8.** Évolution de la LH et de sa sous-unité bêta avant et après traitement : analyse chromatographique sur plasma d'enfant prélevé 30 minutes après test à la LH-RH <sup>6</sup>.

qu'avant traitement il existe un pic de LH avec un pic moindre de sa sous-unité  $\beta$ , et que, sous traitement, le taux de LH baisse franchement alors que la sous-unité  $\beta$  devient indétectable (Fig. 8). En revanche, la sous-unité  $\alpha$  des gonadotrophines est augmentée (Fig. 9) et reste stimulable à chaque injection d'agoniste (Fig. 9 bis) <sup>6</sup>.

L'injection de LHRH exogène entraîne également une réponse importante de la sous-unité alpha. Ces résultats prouvent que les récepteurs de la LH restent stimulables et ne sont donc pas désensibilisés comme on a pu le dire.

Par ailleurs il a été montré que la triptoréline ne supprimait pas la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus <sup>7</sup>.

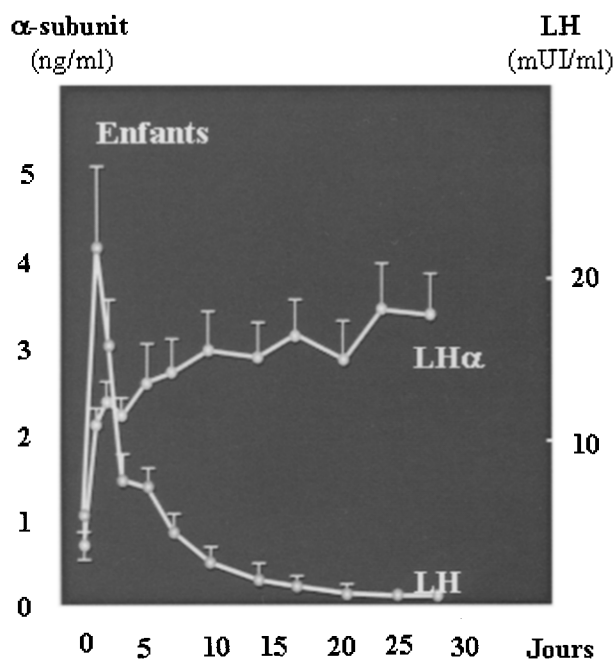


Fig. 9. Évolution des taux sériques de LH et de sa sous-unité  $\alpha$  chez des enfants traités par Décapeptyl® <sup>1</sup>.

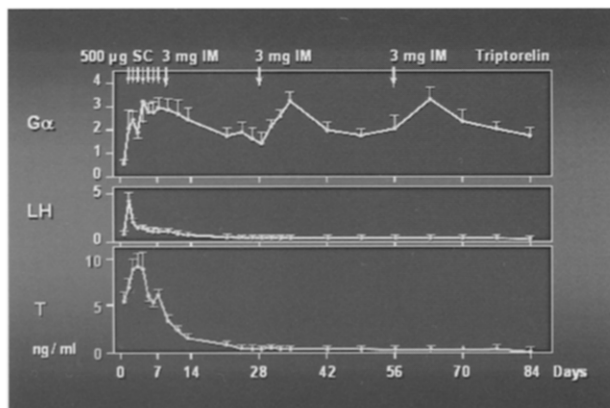


Fig. 9 bis. Évolution des taux sériques de testostérone, de LH et de sa sous-unité  $\alpha$  sous Décapeptyl® initialement en sous-cutanée quotidienne puis en injection mensuelle <sup>1</sup>.

## Intérêts et inconvénients des agonistes versus antagonistes utilisés pour l'inhibition des hormones gonadotropes

Si les agonistes exposent à un relargage hypophysaire initial en LH, celui-ci est maintenant bien connu et maîtrisable (ex : recours transitoire aux anti-androgènes dans le traitement du cancer de la prostate par les agonistes de la LH-RH). En revanche, l'échappement sous antagonistes est plus imprévisible et donc plus gênant dans le contrôle de l'inhibition des sécrétions de FSH et LH, suivie de phénomènes de rebond à l'origine d'échappements thérapeutiques souvent observés en clinique.

Par ailleurs, pour un effet inhibiteur comparable, les doses nécessaires d'antagonistes sont supérieures à celles des agonistes (Fig. 10), ce qui peut avoir des implications en terme de tolérance en raison d'effets indésirables extra-hypophysaires.

## Optimisation de l'action inhibitrice des agonistes

L'administration quotidienne de fortes doses de triptoréline en sous-cutané permet donc d'obtenir rapidement une inhibition complète de la sécrétion de la LH après la stimulation initiale. Néanmoins, pour une stratégie thérapeutique au long cours, cette administration quotidienne étant astreignante, de nouvelles formes galéniques ont permis d'espacer les injections. Ainsi en est-il des formes à libération prolongée dite « dépôt » constituées de microcapsules ou microgranules, formées d'un polymère de lactate co-glycolate qui en se délitant au cours du temps permet un relargage progressif de la molécule active (Fig. 11). Les efforts des pharmacologues galéniciens ont donc permis de sélectionner des formes à libération prolongée qui

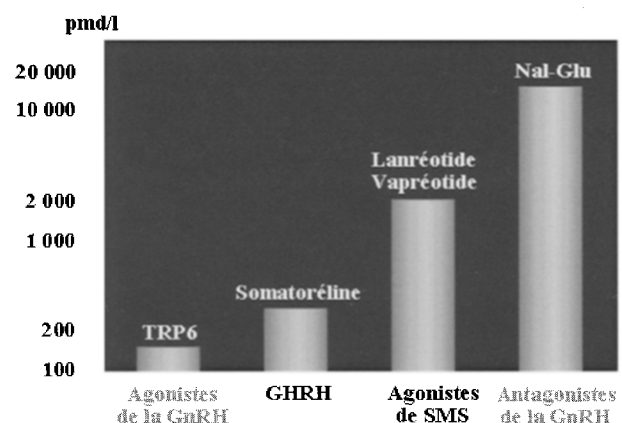


Fig. 10. Comparaison des taux thérapeutiques efficaces entre agonistes (triptoréline), antagonistes (Nal-Glu) de la GnRH et autres molécules d'action hypophysaire.

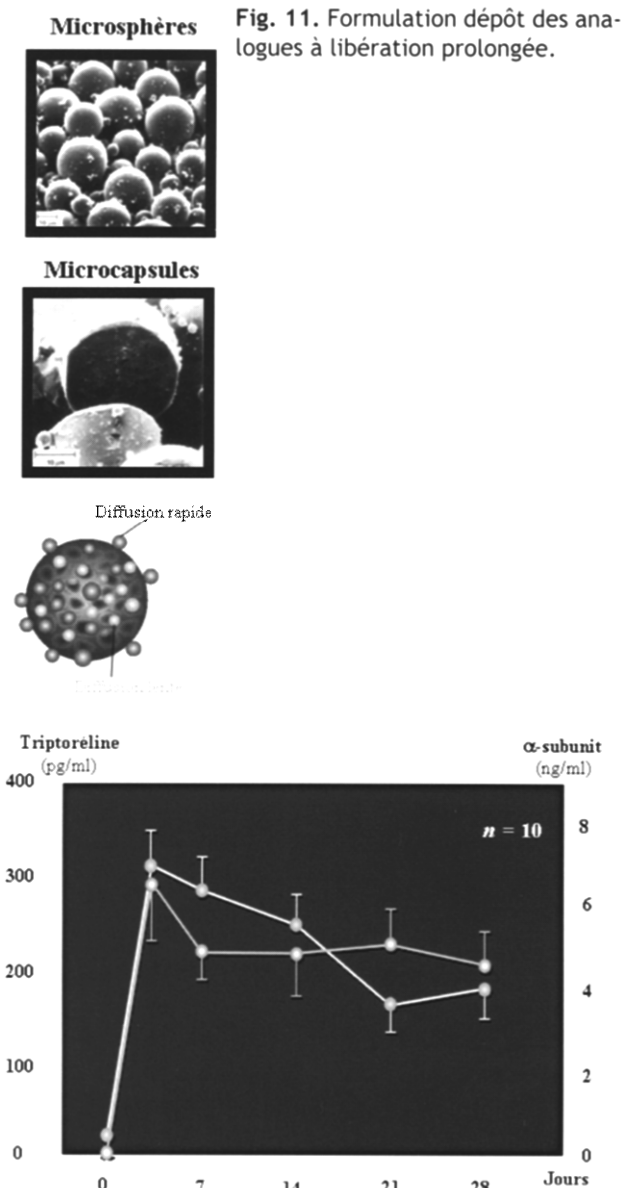


Fig. 12. Évolution des taux de triptoréline et de la sous-unité  $\alpha$  chez les enfants recevant une dose unique en intramusculaire d'une formulation retard <sup>6</sup>.

permettent de maintenir des taux sanguins constants sur plus d'un mois (Fig. 12).

### Récapitulatif des effets respectifs des agonistes et des antagonistes sur hypophyse normale et pathologique

Sur une hypophyse normale, les agonistes entraînent un freinage de la sécrétion de LH et de FSH et par voie de conséquence des hormones sexuelles (estradiol et testostérone), mais en stimulant la sécrétion de la sous-unité alpha libre des gonadotrophines. Les antagonistes freinent l'ensemble des

Fig. 11. Formulation dépôt des analogues à libération prolongée.

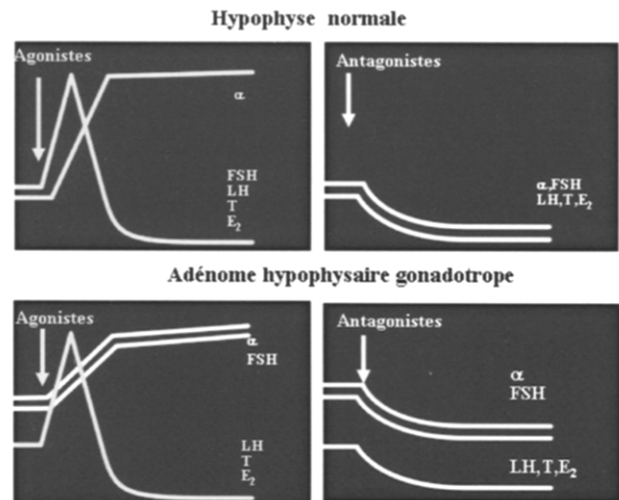


Fig. 13. Effets des agonistes et des antagonistes sur les sécrétions FSH-LH et des hormones sexuelles sur hypophyse normale et pathologique.

sécrétions, y compris celle de la sous-unité  $\alpha$ . En cas d'adénome gonadotrope, les agonistes n'ont pas d'effet freinateur, et le taux de la FSH augmente parallèlement à celui de la sous-unité  $\alpha$ . En revanche, les antagonistes gardent une action inhibitrice sur le taux de FSH tumoral ainsi que sur celui de la sous-unité  $\alpha$  (Fig. 13).

### Conclusion

Ainsi, à partir de la connaissance de la structure de la GnRH puis du mode pulsatile de sa sécrétion, les agonistes élaborés ont surtout été utilisés pour leur effet antagoniste paradoxal mis en évidence par l'administration continue. Sur un certain nombre d'affections, principalement de nature carcinologique, la recherche pharmacologique a permis de proposer aux patients des formes galéniques à libération prolongée efficaces et bien tolérées, améliorant considérablement leur confort pour des stratégies thérapeutiques le plus souvent prolongées. L'avenir est probablement à des formes à libération prolongée permettant d'augmenter encore le délai entre deux injections, qui pour l'instant est de trois mois dans certaines indications.

### Références

1. Roger M, Lahlou N, Couzinet B, Chaussain JL, Scholler R. Free alpha-subunit glycoprotein hormones : physiological and pathological data. *J Steroid Biochem* 1989 ; 33 (4B) : 763-9. Review. French.
2. Lahlou N, Roger M. Les analogues des peptides hypothalamiques. Mode d'action et indications thérapeutiques. In :

- Chaussain JL et Roger M. Hypothalamus et hypophyse. Paris : France, SEPE ; 1992. p. 35-61.
3. Barron JL, Millar RP, Searle D. Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of D-TRP6 and exogenous luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 54 (6) : 1169-73.
  4. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978 ; 202 (4368) : 631-3.
  5. Lerrant Y, Kottler ML, Bergametti F, Moumni M, Blumberg-Tick J, Counis R. Expression of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor gene is altered by GnRH agonist desensitization in a manner similar to that of gonadotropin beta-subunit genes in normal and castrated rat pituitary. *Endocrinology* 1995 ; 136 (7) : 2803-8.
  6. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists : clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 ; 13 Suppl 1 : 723-37. Review.
  7. Moenter SM, Caraty A, Locatelli A, Karsch FJ. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading up to ovulation in the ewe : existence of a preovulatory GnRH surge. *Endocrinology* 1991 ; 129 (3) : 1175-82.