

Usages thérapeutiques (hors AMM) de la desloréline chez la chienne et la chatte

S. CHASTANT-MAILLARD, DV, Dip. ECAR, PhD,
H. MILA, DV, PhD,
A. GRELLET, DV, PhD
NeoCare
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
23 Chemin des Capelles - BP 87614
31076 Toulouse Cedex 03

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

Être capable de connaître :

- les indications de l'implant de desloréline chez les femelles, toutes hors AMM ;
- les fourchettes de durée d'action de la molécule ;
- les effets secondaires possibles.

RÉSUMÉ

La desloréline, analogue de la GnRH, dont l'AMM prévoit uniquement l'utilisation pour l'induction d'une infertilité temporaire chez le chien mâle, permet d'obtenir chez les femelles également une stérilité temporaire, ou de repousser la puberté. Inversement, cet implant permet d'induire des chaleurs fertiles dans un délai de l'ordre d'une semaine. Enfin, il guérit ou améliore des situations d'incontinence urinaire après castration.

Déclaration publique d'intérêts sous la responsabilité du ou des auteurs : néant.

La desloréline, agoniste de la GnRH disponible en France sous forme d'implant, présente plusieurs indications chez les femelles, toutes hors AMM.

dans un premier volet, les indications zootechniques et thérapeutiques de la desloréline, agoniste de la GnRH, ont été présentées pour le chien et le chat mâles, conformément à son AMM, aussi bien qu'en dehors.

Même si la seule indication prévue pour cette molécule dans son AMM est la stérilisation temporaire du chien (et du furet) mâle(s)-, la desloréline présente également des indications (donc toutes hors AMM) chez la femelle.

Ce second volet s'intéresse aux usages possibles de la desloréline chez la chienne et la chatte. □

Actions biologiques de la desloréline chez la femelle

La desloréline est un agoniste puissant et à action longue de la GnRH (voir le premier volet), disponible en France sous forme d'un implant sous-cutané.

A court terme après son administration, la desloréline exerce un effet agoniste avec la libération de FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et de LH (*Luteinizing Hormone*). Elle est donc en mesure, sous réserve que des follicules aptes à répondre à ces hormones soient présents,

d'induire la fin de la croissance folliculaire, jusqu'à l'ovulation.

A moyen terme, la desloréline aboutit à la suppression de la synthèse de FSH et LH : elle va alors bloquer la cyclicité.

Ces deux effets, agoniste et antagoniste, sont exploités chez la femelle (induction de chaleurs et de l'ovulation ; inversement inhibition de l'apparition des chaleurs et donc stérilisation temporaire), complétés par des indications thérapeutiques. □

Induction de l'ovulation

Il s'agit là d'exploiter l'action à court terme. Cette indication correspond à l'utilisation principale du produit chez la chienne, alors que chez la chatte, on exploite davantage les effets inhibiteurs.

Chez la chienne, l'efficacité est d'autant meilleure que l'implantation a lieu en anœstrus (plutôt qu'en dioœstrus) tardif (à partir de 5 mois postœstrus).

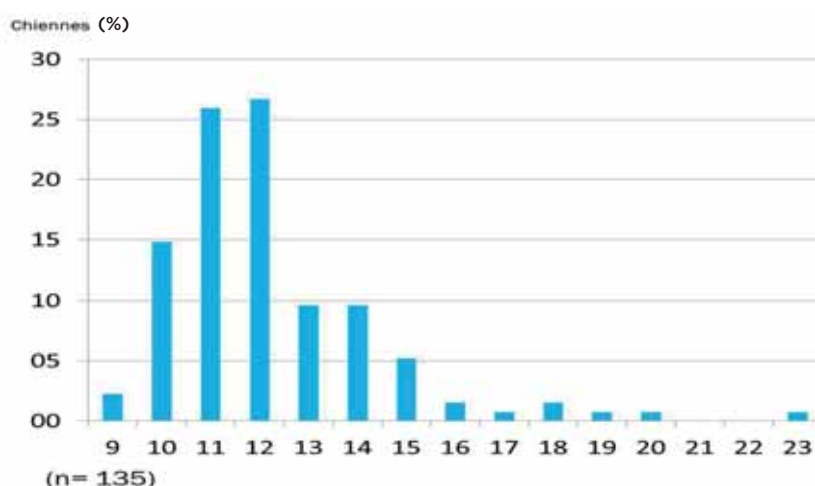
D'autre part, le traitement doit être réservé aux femelles multipares (le taux de gestation obtenu est de l'ordre de 10 % chez les nullipares).

Lorsque l'implantation a lieu en anœstrus tardif, le taux d'induction de l'œstrus et de l'ovulation est de l'ordre de 90 à 100 %, même si plus de profils de progestérone atypiques sont observés lors des suivis de chaleurs (PHOTO 1). Les chaleurs interviennent 4 à 6 jours après l'implantation, et l'ovulation en moyenne 12 jours après implantation (entre 8 et 23 jours ; FIGURE 1).

Chez les multipares, le taux de mise bas est comparable à celui de chiennes saillies sur œstrus spontané (de l'ordre de 70 % des chiennes implantées) et l'efficacité se maintient même si la chienne est implantée plusieurs fois [1].

L'implant ne semble pas induire d'augmentation de la taille de la portée ni de la mortalité (PHOTO 2) [2,3].

Figure 1 : Délai, en jours, entre l'implantation (4,7 mg desloréline, Suprélurin®) et la survenue de l'ovulation chez 135 chiennes de races multiples implantées en fin d'anœstrus [3].



Une fois l'ovulation obtenue (ou le jour de l'insémination), l'implant doit être retiré de façon à éviter la privation en LH (consécutif à l'effet antagoniste de l'analogue). En effet, la LH exerce dans l'espèce canine un effet trophique sur les corps jaunes : le maintien de l'implant exposerait à l'insuffisance lutéale, et donc à l'échec de la gestation.

La pose de l'implant en région périom-

bilicale facilite cette opération de retrait. Il doit également être retiré si l'ovulation n'est pas obtenue 21 jours après l'ovulation.

Chez la chatte, l'induction n'est obtenue que chez 10 à 50 % des femelles ; l'œstrus est induit 4 jours après la pose de l'implant et dure 3-4 jours. La fertilité (après insémination, sur 3 chattes) est normale [4]. □

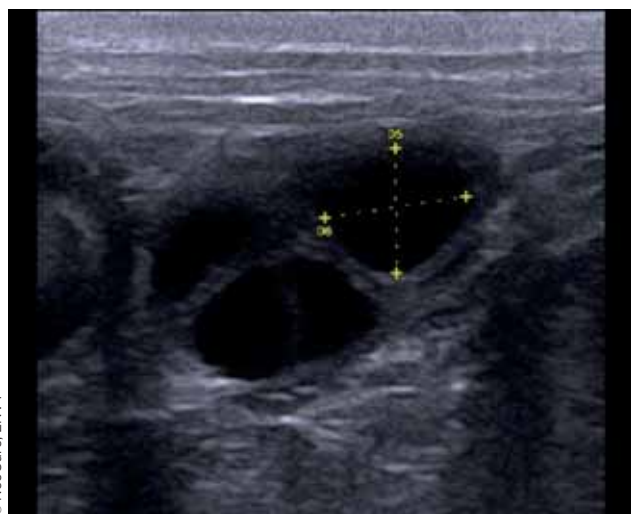


Photo 1 : La pose d'un implant en cas d'anœstrus long (plus de 5 mois après le début des chaleurs) permet d'obtenir une croissance folliculaire (ici par échographie, trois follicules préovulatoires, avec un diamètre de l'ordre de 7 mm) et des ovulations fécondantes.



Photo 2 : Seules les chiennes multipares doivent se voir implantées, le taux de gestation est très faible (0-10 %) chez les nullipares.

Stérilisation temporaire

Report de la puberté

Réalisée vers l'âge de 4 mois, l'implantation retarde la puberté chez la chienne de 4 à plus de 24 mois (implant 4,7 mg), de 8 à 15 mois (implant 9,4 mg).

Chez les chattes implantées vers l'âge de 3 mois, la puberté n'est apparue qu'entre 6 mois et 15 mois [5-7].

Suppression de la cyclicité

Chez la chienne, après l'éventuel œstrus induit, la cyclicité est ensuite supprimée pendant 10 à 15 mois en moyenne, avec des extrêmes allant de 2 à 27 mois pour un implant de 4,7 mg, sans influence du stade du cycle lors de la pose [5].

Chez la chatte, l'inhibition va de 6 à plus de 37 mois (en moyenne 23 mois) pour un implant de 4,7 mg ; avec la version à 9,4 mg, elle s'est étendue à plus de 18,5 mois (chez 13 animaux sur 14, le suivi s'étant arrêté à ce terme). Il semble exister, comme chez le chat mâle, des animaux réfractaires [4,8]. □

Indications thérapeutiques

Incompétence sphinctérienne

Sur 13 chiennes incontinentes sous traitement (phénylpropylamine, œstriol ou éphédrine), 12 sont revenues à la continence ou ont été améliorées par un implant de desloréline, seul ou en association avec la phénylpropylamine. La durée d'amélioration/rémission s'étend de 1,5 mois à 5 ans [9].

La desloréline s'est révélée efficace chez les chattes.

Cet effet de la desloréline est attribué à

une action sur les récepteurs alpha adrénergiques des tissus urétraux.

> Cystite idiopathique non bactérienne chez des chattes stérilisées

Le traitement par la desloréline s'est révélé efficace au bout de 2 à 4 semaines après implantation.

Alopécie X

L'implant de desloréline permet d'améliorer certains cas d'alopécie X (dermatose alopecique non inflammatoire,

acquise, bilatérale et symétrique, d'extension progressive, PHOTOS 3) et de *puppy coat syndrom* (réapparition d'un poil laineux après stérilisation) [10].

Précédemment à la mise sur le marché de la desloréline, des essais prometteurs avaient été conduits avec d'autres agonistes du GnRH et visant à diminuer la taille et à freiner le développement de métastases de tumeurs mammaires hormonodépendantes.

Aucune donnée n'est disponible avec la desloréline. □



Photos 3 : Alopécie X chez un Spitz traité par desloréline (implant 4,7 mg). Photo 3A : le jour de la présentation - Photo 3B : 4 mois plus tard.

» Effets secondaires

L'effet secondaire négatif principal reste l'induction d'un œstrus fertile (en dehors des cas où c'est l'objectif recherché), surtout quand la demande du propriétaire est la stérilisation.

Aucun traitement n'a pour l'instant permis d'empêcher sa survenue.

Le taux d'induction augmente du diœstrus (20 %) vers l'anoœstrus tardif (100 %).

Chez les femelles prépubères, on évite l'induction en réalisant l'implantation avant l'âge de 5 mois chez la chienne ou à moins de 50 % du poids adulte (4 mois) chez la chatte.

Les autres effets secondaires décrits sont

la formation de kystes ovariens, le développement de pyomètre et l'absence prolongée de cyclicité. Néanmoins, sur 150 chiennes implantées, aucune n'a développé de complication [3].

Si l'implantation postpubertaire est associée à une prise de poids similaire à celle observée après ovariectomie, il semble que la mise en place avant la puberté n'ait aucun effet sur le poids.

Bien qu'évaluée sur un faible nombre d'animaux, la réversibilité semble quasiment totale (bien qu'après des délais variables), suivie d'une fertilité et d'une prolificité normales. □

Conclusion

Chez la femelle, chienne et chatte, ce sont donc les deux effets de la desloréline, analogue et antagoniste de la GnRH, qui sont exploités. S'agissant de femelles destinées à la reproduction, il conviendra de bien obtenir le consentement éclairé du propriétaire quant aux effets secondaires potentiels. Ceux-ci conduisent en effet à la stérilité ou à la stérilisation de la femelle. Le faible nombre d'animaux inclus dans les études jusqu'à présent doit conduire à la prudence, tout en signalant que les effets secondaires semblent être de faible fréquence. □

>> A LIRE...

1. Borges P et coll. Fertility in Adult Bitches Previously Treated with a 4,7 mg Subcutaneous Deslorelin Implant. *Reprod Dom Anim.* 2015 ; 50 : 965-71.
2. Walter B. et coll. Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin. *Theriogenology.* 2011 ; 75 : 1125-9.
3. Grellet A et coll. Use of deslorelin implants to schedule canine breeding activity : a study on 442 bitches. 7e International Symposium on Canine and Feline Reproduction, 2012, Whistler, Canada. 26 au 19 juillet 2012.
4. Goericke-Pesch S et coll. Long-term effects of GnRH agonists on fertility and behavior. *Reprod Dom Anim.* 2017 ; 52 (Suppl. 2) : 336-47.
5. Maenhoudt C. et coll. Results of GnRH agonist implants in oestrus induction and oestrous suppression in bitches and queens. *Reprod Dom Anim.* 2012 ; 47 (suppl 6) : 393-7.
6. Risso A. et coll. Long-Term-Release GnRH Agonists Postpone Puberty in Domestic Cats. *Reprod Dom Anim.* 2012 ; 47 : 936-8.
7. Mehl N.S. et coll. GnRH-agonist implants suppress reproductive function and affects ovarian LHR and FSHR expression in prepubertal female cats. *Theriogenology.* 2017 ; 87 : 250-8.
8. Goericke-Pesch S. et coll. Treatment of queens in estrus and after estrus with a GnRH-agonist implant containing 4,7 mg deslorelin ; hormonal response, duration of efficacy, and reversibility. *Theriogenology.* 2013 ; 79 : 640-6.
9. Reichler I.M. et coll. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology.* 2003 ; 60 : 1207-16.
10. Reichler IM et coll 2008. Spaying-induced coat changes : the role of gonadotropins, GnRH and GnRH treatment on the hair cycle of female dogs. *Vet Dermatol.* 2008 ; 19 : 77-87.

POINTS FORTS

- La desloréline permet de repousser la survenue de la puberté chez la chienne et chez la chatte.
- La durée de l'inhibition de la cyclicité subit de très fortes variations interindividuelles. Il n'est donc pas possible de prévoir le moment de retour en chaleurs.
- Après retour à la cyclicité, la fertilité des femelles est normale après la pose d'un ou plusieurs implants.
- Si l'objectif est d'induire une stérilité temporaire, il est préférable de poser l'implant en diœstrus pour limiter le risque de provoquer un œstrus.
- La fertilité sur l'œstrus induit est comparable à celle d'un œstrus spontané.
- Des situations pathologiques consécutives à l'ovariectomie, comme le *puppy coat syndrom* et l'incompétence sphinctérienne, peuvent être améliorées par la desloréline.

CRÉDITS DE FORMATION CONTINUE

La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CFCV (cf. sommaire).