



Stérilisation médicale

du chien mâle à l'aide d'implants sous-cutanés de desloréline

A. FONTBONNE, DV, PhD, HDR, Dip. ECAR

Unité de Médecine de l'Élevage et du Sport

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
7 avenue du Général de Gaulle
94700 Maisons-Alfort

Déclaration de lien d'intérêts sous la responsabilité du ou des auteurs : Un programme de recherche entre le service de l'auteur à l'École Vétérinaire d'Alfort et le laboratoire Virbac est en cours.

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

Être capable de :

- savoir ce qui se passe sur un plan hormonal et clinique après la pose d'un implant sous-cutané de desloréline chez un chien mâle adulte ;
- connaître les durées d'action des implants de desloréline ;
- prendre en charge au mieux une réimplantation éventuelle.

RÉSUMÉ

Les implants sous-cutanés de desloréline sont utilisés dans toute l'Europe pour induire "une infertilité temporaire chez le chien mâle adulte en bonne santé". Après implantation, plus de 80 % des chiens présentent une testostéronémie basale en moins de 17 jours. En 6 semaines maximum, les chiens deviennent azoospermiques et infertiles. Les changements comportementaux observés après implantation sont très prédictifs des modifications qu'on peut attendre après une castration ultérieure, et ils peuvent donc servir de test préalable. On peut également réimplanter les chiens régulièrement au cours de leur vie.

CRÉDITS DE FORMATION CONTINUE

La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC.

Les implants sous-cutanés de desloréline (Suprelorin®) sont utilisés pour induire une stérilisation réversible chez le chien mâle adulte. Les vétérinaires doivent connaître leur mode d'action afin de pouvoir les proposer à leurs clients en toute confiance.

L'apparition des implants sous-cutanés contenant de la desloréline a profondément modifié l'approche de la stérilisation du chien mâle depuis 2007. Ces implants offrent en effet une solution pertinente dans de multiples situations, notamment face au nombre grandissant de propriétaires réticents à faire castrer leur animal. Par ailleurs, les données scientifiques actuelles nous amènent à envisager une approche plus raisonnée de la stérilisation : l'implant de desloréline représente alors une alternative supplémentaire pour une prise en charge personnalisée.

En effet, du fait des nombreuses interrogations récentes sur les effets de la castration, les membres du Conseil Scientifique du Groupe d'Étude en Reproduction, Élevage et Sélection (GERES) se sont réunis en juin 2021 afin d'établir un consensus qui sera présenté au Congrès National de l'AFVAC. Dans cette même dynamique, un Colloque spécialement dédié à la desloréline et son utilisation dans la gestion de la stérilisation du chien mâle a eu lieu les 21 et 22 octobre 2021, au sein de l'École Vétérinaire d'Alfort et permettra la création d'un livre blanc, prochainement diffusé.

Qu'est-ce que la desloréline ?

La desloréline est un super-agoniste de l'hormone hypothalamique GnRH. Pour rappel, la GnRH est la clef du fonctionnement de la reproduction. Elle est sécrétée de manière pulsatile et régule l'activation de l'axe "hypothalamo-hypophysaire-gonadique" en induisant la sécrétion hypophysaire de gonadotropines FSH et LH, qui ensuite activent le fonctionnement gonadique.

La GnRH, qui est une molécule simple constituée seulement de 10 acides aminés – un décapeptide – a une demi-vie

très brève dans l'organisme. En substituant deux acides aminés, on obtient un agoniste dont la stabilité et la liaison pour les récepteurs de la GnRH sont considérablement augmentées.

Ainsi, la desloréline a une affinité avec les récepteurs multipliée par sept par rapport à la GnRH. Sa présence dans un implant sous-cutané permet une libération lente et prolongée induisant une action durable. Par exemple l'implant 4,7 mg libère environ 20 µg de desloréline par jour pendant 25 à 30 semaines [1].



Qu'est-ce qu'un implant de desloréline ?

Les implants sous-cutanés contenant de la desloréline sont composés d'une matrice lipidique (triglycérides) qui ne pose aucun problème de biocompatibilité (PHOTO 1).

De ce fait, il est inutile de les retirer. Deux types d'implants sont commercialisés : des implants contenant 4,7 mg ou 9,4 mg de desloréline.

Ces implants ont une durée minimale d'action différente : 6 mois pour le premier, 1 an pour le second.

Cependant, la cinétique de libération du super-agoniste est différente et l'effet "stérilisant" se produit plus rapidement avec l'implant 4,7 mg.

Il est donc recommandé d'effectuer la toute première implantation d'un chien avec un implant 4,7 mg, qui pourra être suivie de réimplantations ultérieures éventuelles avec – au choix – un des deux implants disponibles.



Photo 1. Implant de desloréline biocompatible.



Photo 2. Système d'administration de l'implant, composé d'une aiguille préchargée et d'un injecteur réutilisable.

La pose d'un implant est réalisée très facilement en sous-cutané dans la région interscapulaire du chien grâce à un implanteur dédié (PHOTO 2).

Elle n'est pas douloureuse et ne nécessite ni une sédation, ni une anesthésie locale, ni une tonte préalable de la région.

Que se passe-t-il après la pose d'un implant de desloréline chez un chien ?

Juste après la pose, la libération initiale de desloréline par l'implant entraîne un effet activateur initial de très courte durée appelée effet "*flare-up*".

Une étude a analysé ce qui se passe après la pose d'un implant contenant 6 mg de desloréline [2]. Il se produit une libération rapide de LH suivie d'une augmentation de la testostéronémie 20 minutes après l'implantation.

Un pic de testostérone se produit au bout de 40 minutes et 5 heures après l'implantation les valeurs de testostérone redeviennent physiologiques.

Puis, dans les jours qui suivent, une baisse de testostérone se poursuit progressivement et chez 80 % des chiens mâles le taux circulant de cette hormone devient négligeable avant 17 jours post-implantation [3]. Au final, 100 % des chiens sont stérilisés 6 semaines après la pose de l'implant (PHOTO 3).



Photo 3. Pose d'un implant de desloréline chez un chien.



L'effet inhibiteur de la desloréline sur la sécrétion de gonadotropines hypophysaires a été étudié [1] et diffère de ce qui est observé après une gonadectomie (ENCADRÉ 1).

Ces glycoprotéines sont composées de deux sous-unités α et β . Après une courte activation de la synthèse et de la libération de FSH et de LH, un mécanisme postrécepteur induit un arrêt de la synthèse des sous-unités β , et il n'y a donc plus de gonadotropines produites par l'hypophyse.

En conséquence la sécrétion de testostérone produite par les cellules de Leydig testiculaires s'interrompt.

La durée d'action de l'implant est variable suivant les races et les individus. Si la durée minimale d'action d'un implant 4,7 mg est de 6 mois, elle est en moyenne plus longue : 10 mois chez les races moyennes ou grandes et même plus d'un an chez les petites races.

Les races miniatures (Chihuahua, Pinscher nain, Spitz miniature...) peuvent avoir une stérilisation induite très longue et il convient de le signaler à l'avance au propriétaire.

Hormis ce cas, 98 % des chiens traités avec un implant 4,7 mg retrouvent un taux normal de testostérone 18 mois après l'implantation [3]. La durée mi-

Encadré 1. Les effets indésirables de la castration chirurgicale en question

■ Depuis plusieurs années, une série d'études pointe, dans certaines races, les effets potentiellement indésirables de la castration chirurgicale sur la santé ultérieure des chiens mâles ou femelles (troubles ostéoarticulaires, maladies à composante immunitaire, cancers...) ou sur l'apparition de troubles du comportement [8,9].

Selon certains travaux [10], une partie de ces effets négatifs serait liée à l'augmentation de la sécrétion de LH observée après retrait des gonades par arrêt d'un rétrocontrôle inhibiteur des hormones stéroïdes gonadiques. En outre, ces études notent une surexpression des récepteurs à la LH dans certains tissus susceptibles de développer des cancers.

L'implant de desloréline, qui, contrairement à la castration chirurgicale, induit un arrêt de la sécrétion hypophysaire de LH, pourrait ne pas avoir de tels effets négatifs sur la santé. Des études sont en cours...

nimale d'action d'un implant 9,4 mg est de un an, mais elle dépasse souvent 400 jours.

Sur un plan clinique, on observe chez la plupart des chiens une diminution nette de la taille des testicules au bout de 5 semaines postimplantation.

Sur un plan de la fertilité, l'arrêt de sécrétion de testostérone entraîne un arrêt de la spermatogenèse et les chiens deviennent azoospermiques en moyenne 4 à 6 semaines après l'implantation. La libido cesse complètement chez la plupart des chiens.

L'examen histopathologique montre que la spermatogenèse est bloquée au stade spermatogonie et que les tubes séminifères sont vides.

Toutefois, la transition vers l'infertilité est progressive et certains chiens peuvent encore être fertiles dans le mois suivant la pose de l'implant [4].

A la fin de l'action de l'implant, l'architecture testiculaire est restaurée et au bout de 7 à 9 semaines, et des spermatozoïdes réapparaissent dans l'éjaculat.

Cela prend toutefois environ 1 à 3 mois supplémentaires pour que la qualité du sperme soit rétablie et que le chien redevenue complètement fertile [3].

De nombreuses observations avec des portées obtenues sur des chiens préalablement implantés montrent qu'après une seule implantation, la réversibilité de l'action sur l'infertilité est complète.

Peut-on réimplanter les chiens tout au long de leur vie ?

Les implants offrent une alternative séduisante et non invasive à la stérilisation chirurgicale et il est possible de réimplanter un chien régulièrement pour prolonger l'action de la desloréline (ENCADRÉ 2).

Pour notre part, nous préconisons une réimplantation à 6 mois, afin d'être certain d'agir lorsque l'hypophyse du chien est encore inhibée [5].

Ceci évite un éventuel effet activateur ou "flare-up" qui pourrait entraîner une augmentation transitoire de la testostérone si on attend trop longtemps avant de poser un nouvel implant.

L'avantage est alors qu'on peut prendre le relais avec un implant dosé à 9,4 mg de desloréline qui agit au moins un an, et qui

Encadré 2. Le statut du chien dans les familles évolue et les approches de stérilisation doivent s'y adapter.

■ Les Français, comme beaucoup d'habitants des pays latins, sont traditionnellement réticents à la castration chirurgicale de leur chien mâle. Toutefois, chez les propriétaires plus jeunes et plus urbains, cette réticence se double de considérations liées à l'évolution du statut du chien au sein de la famille.

Aux USA, à titre d'exemple, le site rover.com a publié une étude en 2017 effectuée auprès de plusieurs milliers de possesseurs de chiens, qui démontre que 94 % des personnes interrogées considèrent que leur chien fait partie intégrante de la famille au même titre que tous les autres membres.

Le statut familial du chien n'est probablement pas aussi important en France, mais il est clair que de plus en plus de propriétaires sont réticents à la castration chirurgicale de leur compagnon car ils craignent la douleur que cela peut engendrer en période postopératoire, qu'ils redoutent l'anesthésie générale et, plus généralement, qu'ils considèrent cet acte comme une mutilation.

Face à cette réticence, proposer la pose d'un implant de desloréline peut être le moyen de stériliser le chien efficacement et sans stress inutile de ses clients.



permettra ensuite de pouvoir n'implanter le chien que tous les ans.

De nombreux confrères envoient ainsi – comme pour les vaccinations – des courriers, des e-mails ou des sms de rappels afin de prévenir leurs clients qu'il est temps de faire réimplanter leur animal.

Toutefois, certains confrères préfèrent proposer une réimplantation lorsque la taille des testicules réaugmente.

Dans ce cas, le chien n'étant plus sous l'effet de l'implant précédent, il vaut

mieux utiliser de nouveau un implant dosé à 4,7 mg de desloréline afin d'obtenir une action plus rapide. Il est utile de préciser qu'il est inutile de retirer les implants précédents car leur matrice est totalement biocompatible et parfaitement tolérée par l'organisme.

En Australie, où les implants ont été commercialisés plusieurs années avant d'être distribués en Europe, de nombreux chiens mâles ont été stérilisés avec succès par implantations successives tout au long de leur vie.

Action des implants de desloréline sur le comportement du chien

Les études conduites à la faculté d'Utrecht au Pays-Bas [6-7] démontrent que les modifications comportementales observées après la pose d'un implant de desloréline sont totalement prédictives des changements qui seraient constatés si le chien était castré chirurgicalement.

Il est donc possible d'utiliser l'implant comme un test destiné à rassurer les propriétaires grâce à une approche plus graduelle de la stérilisation.

L'implant est posé. Après pose de l'implant une attente d'un ou deux mois est nécessaire pour savoir si l'évolution comportementale du chien correspond aux attentes du propriétaire.

Si tel est le cas, le chien peut ensuite être,

au choix, castré chirurgicalement en toute confiance, ou réimplanté.

Ainsi, le vétérinaire risque peu de mécontenter ses clients puisque l'aggravation de certains comportements intempestifs après castration – agressivité envers les autres chiens ou envers les personnes par exemple – qui peut parfois se produire après gonadectomie, sera ainsi dépitée et prévenue.

Cela évitera de castrer chirurgicalement le chien concerné.

Hors AMM, l'implant peut également parfois être proposé lors de troubles du comportement afin de savoir si une castration chirurgicale ultérieure pourrait être bénéfique.

>>À LIRE...

1. Navarro C, Schober PA. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a sustained-release implant of deslorelin in companion animals. *Proceedings of 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction* ; 2012 : 177-8.
2. Junaidi A et coll. Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reprod Fertil Dev*. 2003 ; 15 : 317-22.
3. Trigg TE et coll. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology*. 2006 ; 66 : 1507-12.
4. Romagnoli S et coll. Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7-mg deslorelin implant in adult male dogs. *Reprod Domest Anim*. 2012 ; 47 : 389-92.
5. Fontbonne A et coll. Utilisation d'implants sous-cutanés d'agonistes de la GnRH chez les carnivores domestiques pour maîtriser la reproduction. *Bull Acad Vét France*. 2014 ; 167 : 1-6.
6. de Gier J, Winke C. Use of deslorelin to control hypersexuality in male dogs. In *symposium deslorelin : deslorelin in practice*, *Proceedings of 7th European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress* ; 2010 : 9-10.
7. de Gier J et coll. Behaviour and the pituitary axis in dogs before and after surgical or chemical castration with the GnRH agonists deslorelin. *Proceedings of 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction* ; 2012 : 54-5.
8. Smith AN. The role of neutering in cancer development. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2014 ; 44 : 965-75.
9. Hart BL et coll. Neutering of German Shepherd Dogs : associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. *Vet Med Sci*. 2016 ; 2 : 191-9.
10. Kutzler MA. Possible Relationship between Long-Term Adverse Health Effects of Gonad-Removing Surgical Sterilization and Luteinizing Hormone in Dogs. *Animals*. 2020 ; 10 : 1-11.

POINTS FORTS

- Après la pose d'un implant dosé à 4,7 mg de desloréline, 80 % des chiens implantés ont une testostéronémie basale moins de 17 jours après implantation.
- Chez la plupart des chiens implantés, les testicules diminuent de volume et la libido s'arrête en moins de 6 semaines. Les chiens deviennent azoospermiques et infertiles.
- La durée d'action d'un implant de 4,7 mg est d'au moins 6 mois, souvent plus. A la fin d'action de l'implant, les chiens peuvent se reproduire à nouveau.
- Les modifications comportementales observées après implantation sont identiques à celles observées après castration.
- On peut réimplanter un chien régulièrement tout au long de sa vie.